



Выбор оптимального препарата для лечения больных гриппом

Т.А. Руженцова

Адрес для переписки: Татьяна Александровна Руженцова, ruzhencova@gmail.com

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, только ингибиторы нейраминидазы обладают противовирусной активностью, подтвержденной результатами многоцентровых исследований. Наиболее изученным, эффективным и безопасным признан осельтамивир, выпускаемый под торговыми названиями Тамифлю и Номидес.

Ключевые слова: грипп, противовирусная терапия, ингибиторы нейраминидазы, Номидес, осельтамивир

Острые респираторные инфекции (ОРИ) остаются наиболее распространенной патологией как среди взрослого населения, так и среди детей [1, 2]. Каждый ребенок переносит в среднем по пять – восемь случаев ОРИ в год [1]. По официальной статистике, взрослые заболевают значительно реже. Однако реальную заболеваемость оценить сложно, поскольку во многих случаях происходит самолечение без обращения в медицинские учреждения. У большинства пациентов ОРИ протекает в легкой форме. Выраженность симптоматики, длительность течения и риск развития осложнений зависят от особенностей возбудителя, его количества, а также от ответной реакции им-

мунной системы пациента, наличия хронических заболеваний и проводимой терапии. Вирусы гриппа в этиологической структуре ОРИ составляют 10–15% [3]. При эпидемических вспышках их доля достигает 50% и более [4, 5]. С гриппом связано наибольшее число тяжелых гипертоксических форм, сердечно-сосудистых и легочных осложнений, в том числе завершившихся летальными исходами [6–8]. Так, в 1918–1919 гг. при отсутствии на то время возможностей этиотропной противовирусной терапии пандемия гриппа, распространившегося по многим странам, унесла около 40 млн жизней. В наше время уже при наличии большого выбора лекарственных средств пандемия «свиного» гриппа, начавшая рас-

пространение в 2009 г., стала причиной 18 000 летальных исходов среди заболевших [9].

Грипп – острое вирусное заболевание верхних и нижних отделов дыхательных путей, которое поражает все возрастные группы человеческой популяции. Заражение чаще происходит воздушно-капельным путем, реже – контактно-бытовым [1, 2, 5, 8]. Восприимчивость населения, не имеющего типоспецифичных антител к конкретному штамму вируса, высока. Инкубационный период обычно составляет один-два дня. Заболевание начинается остро, с быстрого повышения температуры до 38–40 °С, головной боли, выраженной слабости, мышечных и суставных болей, озноба или жара. Несколько позднее, как правило спустя сутки, присоединяются першение или боли в горле, сухой кашель. Достаточно быстро, особенно в отсутствие адекватной терапии, при гриппе могут развиваться осложнения: пневмония, менингит, арахноидит, миокардит, нефрит и др. [8].

Диагноз гриппа может быть поставлен на основании лабораторных данных исследования мазка из носоглотки, по нарастанию титра антител в сыворотке крови или по эпидемическим данным. Для



Таблица. Основные противовирусные препараты, применяемые для лечения больных гриппом

Группа по механизму действия	Препараты	Рекомендация ВОЗ для применения против гриппа
Ингибиторы М2-каналов вируса гриппа	Амантадин Римантадин	Нет
Ингибиторы нейраминидазы	Осельтамивир (Тамифлю, Номидес) Занамивир (Реленза)	Рекомендованы
Ингибиторы фузии (слияния)	Умифеновир (Арбидол)	Нет
Ингибиторы нуклеопротеида (ингибиторы репликации)	Ингавирин	Нет
Интерфероны	Гриппферон Виферон Генферон	Нет
Индукторы интерферонов	Тилорон (Амиксин, Лавомакс) Циклоферон Кагоцел	Нет
Препараты с комбинированным механизмом действия	Изопринозин (Гроприносин) Амизон	Нет
Препараты с иным механизмом действия	Триазавирин Анаферон Инфлюцид Оциллококцидум	Нет

сокращения продолжительности болезни и успешной профилактики осложнений лечение необходимо начинать уже при первом осмотре пациента, то есть в возможно более ранние сроки, до 48 часов от момента начала заболевания. Поэтому в повседневной практике врачу следует ориентироваться на типичную клиническую симптоматику. При определении схемы терапии врачу нужно учитывать сведения о характере циркулирующих в данный момент штаммов вируса на конкретной территории. Оценка чувствительности и резистентности возбудителей к применяемым препаратам проводится регулярно. Для лечения гриппа назначают противовирусную терапию, местные антисептики и жаропонижающие. Иногда при наличии соответствующих показаний рекомендуют иммуномодулирующие и антигистаминные препараты [1, 2, 10, 11]. В связи с высоким риском неблагоприятного течения заболевания при гриппе необходимость применения этиотропной противовирусной терапии не вызывает сомнений.

В настоящее время имеется большой выбор препаратов, рекомен-

дуемых производителями для лечения и профилактики гриппа. Однако далеко не все соответствуют международным стандартам и имеют доказанную на сегодняшний день в многоцентровых рандомизированных исследованиях клиническую эффективность.

Используемые в терапии гриппа противовирусные лекарственные средства по механизму действия можно разделить на восемь групп, которые представлены в таблице. Из них общепризнанными во всем мире эффективными препаратами, рекомендуемыми Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), являются только ингибиторы нейраминидазы: занамивир и осельтамивир.

В течение нескольких десятков лет успешно применялись ингибиторы М₂-каналов вируса. Однако с течением времени большое число циркулирующих штаммов стали обладать резистентностью к этому виду препаратов, в связи с чем в настоящее время не могут быть рекомендованы для лечения гриппа [10, 12–14].

В Российской Федерации в качестве противогриппозных используются и другие противовирусные

лекарственные средства широкого спектра действия, указанные в таблице [3, 5, 9–13, 15]. Но наиболее убедительными на сегодняшний день остаются результаты исследований, подтверждающих эффективность и безопасность ингибиторов нейраминидазы.

Нейраминидаза представляет собой белок, расщепляющий нейраминидазный компонент сиаловой кислоты рецепторов гемагглютинаина эпителиальных клеток респираторного тракта, что помогает освобождению из клеток вновь образованных вирусных частиц и инфицированию ими новых клеток. Помимо этого нейраминидаза расщепляет нейраминовою кислоту в носовой слизи, облегчая таким образом прохождение вируса через респираторный тракт [9, 16]. Под воздействием занамивира или осельтамивира вирус не может проникнуть в клетку или покинуть ее, в результате чего репликация становится невозможна и возбудитель погибает. Такой комплексный механизм воздействия обеспечивает высокую эффективность препарата.

Применение занамивира, производимого только в ингаляционной

недидатрия



форме, существенно ограничено из-за развития бронхоспазма в ответ на ингаляцию вещества, что чаще наблюдается у детей и пациентов пожилого и старческого возраста. Осельтамивир – другой представитель этой группы препаратов оказывает эффективное противовирусное системное действие. В настоящее время это действующее вещество выпускается в виде пролекарства – осельтамивира фосфата в капсулах под торговыми названиями Номидес и Тамифлю. В организме из него образуется активный метаболит – осельтамивира карбоксилат.

Номидес – первый отечественный аналог препарата Тамифлю. Он производится в России на заводе, работающем в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащей производственной практики), что, несомненно, гарантирует качество производимой продукции. Российский аналог по стоимости примерно на 40% дешевле оригинального препарата.

Клинические исследования показали, что применение осельтамивира для лечения гриппа приводит к сокращению средней длительности заболевания на 37%. Продолжительность таких симптомов, как головная боль, кашель, озноб, насморк, слабость, сокращается на 30–38%, на 67% уменьшается частота осложнений гриппа: пневмонии, бронхита, синусита, отита [16]. Последние исследования показали, что применение осельтамивира на 71% снижает смертность от осложнений у пожилых лиц, относящихся к группе повышенного риска. При профилактике гриппозной инфекции применение осельтамивира в период эпидемической вспышки гриппа позволяет сократить число заболевших на 80–90% [16–19].

Препарат хорошо переносится больными, иногда наблюдаются

незначительные побочные эффекты в виде тошноты и рвоты. При наблюдении за пациентами, получившими осельтамивир, регистрировали головные боли, головокружения, боли в животе, диарею, бессонницу, изменения поведения, в единичных случаях – бред и галлюцинации. Однако все эти симптомы могут проявляться под воздействием самого вируса как в отсутствие терапии, так и при применении каких-либо лекарственных средств.

В 1999 г. осельтамивир был утвержден для лечения и профилактики гриппа А и В у взрослых и детей. В многочисленных рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях была показана его эффективность против различных штаммов вируса [16–23].

В настоящее время препарат производится в виде капсул по 75 мг для взрослых, для детей от трех до восьми лет – по 30 и 45 мг. Также зарегистрирован порошок для приема внутрь в виде суспензии, который можно назначать с 12 месяцев. Осельтамивир применяют для лечения гриппа у взрослых по одной капсуле два раза в сутки в течение пяти дней. Детям старше года рекомендуют разовую дозу от 30 до 75 мг в зависимости от веса. Содержимое капсулы можно растворить в небольшом количестве жидкости приятного для употребления вкуса, что бывает необходимо в детской практике. Для экстренной профилактики гриппа после контакта с больным назначают по одной капсуле осельтамивира в течение десяти дней, а во время сезонных вспышек эпидемии – по одной капсуле в сутки в течение шести недель.

При исследованиях эффективности ингибиторов нейраминидазы большое внимание уделяется изучению резистентности циркулирующих штаммов к ним. Из более чем 1000 изолятов, отобранных

в различных частях мира в 1996–1999 гг., до применения ингибиторов нейраминидазы, не было обнаружено ни одного, имеющего изначальную устойчивость [24]. Исследования последних лет показывают, что частота резистентности к осельтамивиру у взрослых сейчас составляет примерно 0,3%, у детей она несколько выше – около 4%, а по единичным сообщениям в некоторых популяциях достигает 18% [16, 25]. Неэффективность препарата среди некоторых групп детей объясняется тем, что при отсутствии антитела к вирусу гриппа репликация вируса подавляется не полностью, что ведет к появлению резистентных штаммов. Дальнейшие клинические исследования в таких группах детей показали, что предупредить развитие резистентности у пациентов, не имеющих иммунитета к гриппу, можно путем применения препарата в повышенных дозах и/или более продолжительными курсами [16]. В настоящий момент возможность передачи резистентных к осельтамивиру штаммов от человека человеку не подтверждена. В то же время резистентные изоляты сохраняют чувствительность к другим ингибиторам нейраминидазы [25–27]. Однако это не снижает роли осельтамивира как препарата первого выбора в терапии гриппа. С выходом на рынок отечественного препарата Номидес эффективное лечение стало значительно доступнее.

Таким образом, Номидес рекомендуется для лечения и профилактики гриппа у взрослого населения и детей в возрасте старше трех лет. Эффективность препарата обусловлена действующим веществом – осельтамивиром, относящимся к ингибиторам нейраминидазы, рекомендованным ВОЗ на основании результатов проведенных многочисленных исследований. *

Литература

1. Избранные лекции по педиатрии / под ред. А.А. Баранова, Р.Р. Шилиева, Б.С. Каганова. М.: Издательский дом «Династия», 2005.
2. Львов Н.И., Лихопоев В.П. Острые респираторные заболевания. Руководство по инфекционным болезням. 4-е изд., доп. и перераб. СПб.: Фолиант, 2011.
3. Усенко Д.В., Горелова Е.А., Каннер Е.В. Рациональный подход к терапии ОРВИ и гриппа в клинической прак-



- тике врача-педиатра // Русский медицинский журнал. 2015. Т. 23. № 3. С. 174–177.
4. Bellanti J.A. Recurrent respiratory tract infections in pediatric patients // *Drugs*. 2007. Vol. 54. № 1. P. 1–4.
 5. Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., Ершов Ф.И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.
 6. Кузьмина Т.Ю., Тихонова Е.П. Анализ летальных исходов при гриппе H1N1 Swin // *Практическая медицина*. 2011. № 3–1 (50). С. 86.
 7. Свистунова Н.В. Клинические особенности современного гриппа и сравнительный анализ эффективности противовирусной терапии: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2014.
 8. Шубин И.В., Чучалин А.Г. Диагностика и лечение острых респираторных вирусных инфекций, гриппа и гриппозной пневмонии // *Поликлиника*. 2011. № 2–1. С. 78–81.
 9. Маркова Т.П., Ярилина Л.Г. Современная противовирусная терапия гриппа и ОРВИ // *Русский медицинский журнал*. 2015. Т. 23. № 4. С. 211–215.
 10. Лазарева Н.Б. Современный взгляд на проблему симптоматической терапии острых респираторных вирусных инфекций // *Медицинский совет*. 2014. № 2. С. 35–39.
 11. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А., Моргунова С.Л. и др. Рациональная терапия острых респираторных инфекций и гриппа // *Медицинский совет*. 2015. № 1. С. 66–71.
 12. Кареткина Г.Н. Противовирусная терапия гриппа // *Эффективная фармакотерапия. Эпидемиология и инфекции*. 2012. № 1. С. 46–51.
 13. Сологуб Т.В. Грипп в современных условиях: противовирусная терапия прямого действия // *Медицинский совет*. 2015. № 4. С. 36–45.
 14. Huiden F., Couch R. Clinical and epidemiological importance of influenza A viruses resistant to amantadine and rimantadine // *Rev. Med. Virol*. 1992. № 2. P. 89–96.
 15. Галегов Г.А., Андропова В.Л., Небольсин В.Е. Изучение противовирусной активности Ингавирина в отношении «сезонного» вируса гриппа А/H1N1 в культуре клеток МДСК // *Антибиотики и химиотерапия*. 2009. Т. 54. № 9–10. С. 19–22.
 16. Ленева И.А. Осельтамивир (Тамифлю) – противовирусный препарат нового поколения: эффективность осельтамивира против вируса гриппа H5N1 // *Русский медицинский журнал*. 2006. Т. 14. № 29. С. 2059–2061.
 17. Aoki F.Y., Macleod M.D., Paggiaro P. et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment // *J. Antimicrob. Chemother*. 2003. Vol. 51. № 1. P. 123–129.
 18. Cooper N.J., Sutton A.J., Abrams K.R. et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials // *BMJ*. 2003. Vol. 326. № 7401. P. 1235.
 19. Ward P., Small I., Smith J. et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic // *J. Antimicrob. Chemother*. 2005. Vol. 55. Suppl. 1. P. i5–i21.
 20. Волощук Л.В., Головачева Е.Г., Го А.А. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения осельтамивира для лечения гриппа у госпитализированных пациентов // *Инфекция и иммунитет*. 2015. Т. 5. № 2. С. 143–147.
 21. Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., Бурцева Е.И. и др. Осельтамивир (Тамифлю™): возможность высокоэффективного лечения гриппа // *Русский медицинский журнал*. 2008. Т. 16. № 2. С. 69–73.
 22. Малеев В.В. Роль ингибиторов нейраминидазы в профилактике и лечении гриппа // *Клиническая фармакология и терапия*. 2007. Т. 16. № 1. С. 54–61.
 23. Бакрадзе М.Д., Таточенко В.К., Намазова Л.С. и др. Ингибиторы нейраминидазы – новые возможности в лечении гриппа // *Педиатрическая фармакология*. 2007. Т. 4. № 2. С. 38–47.
 24. McKimm-Breschkin J., Trivedi T., Hampson A. et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2003. Vol. 47. № 7. P. 2264–2272.
 25. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study // *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9436. P. 759–765.
 26. Beigel J.H., Farrar J., Han A.M. et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans // *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 353. № 13. P. 1374–1385.
 27. Le Q.M., Kiso M., Someya K. et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus // *Nature*. 2005. Vol. 437. № 7062. P. 1108.

Недидамид

Selection of Optimal Drug for Treatment of Patients with Influenza

T.A. Ruzhentsova

Central Research Institute of Epidemiology

Contact person: Tatyana Aleksandrovna Ruzhentsova, ruzhencova@gmail.com

According to the World Health Organization only neuraminidase inhibitors exhibit anti-viral activity confirmed by the results from multi-center studies. Among them, oseltamivir marketed under the trademark Tamiflu and Nomides is considered as the most examined, efficient and safe anti-influenza drug.

Key words: influenza, anti-viral therapy, neuraminidase inhibitors, Nomides, oseltamivir