



Тактика ведения больных гриппом на современном этапе

Т.В. Сологуб, И.И. Токин

Адрес для переписки: Тамара Васильевна Сологуб, sologub@influenza.spb.ru

В статье представлены данные о заболеваемости гриппом и тактика лечения гриппа на современном этапе. Проанализированы особенности воздействия вируса на организм. Рассмотрены возможности современной терапии гриппа с использованием различных противовирусных препаратов с прямым воздействием на репликацию вируса и требования к противовирусным препаратам.

Ключевые слова: *заболеваемость гриппом, противовирусная терапия гриппа, грипп, противовирусные препараты для лечения гриппа*

Острые респираторные вирусные инфекции являются одними из самых распространенных заболеваний в мире и вполне оправданно относятся к убиквитарным болезням. Ведущее место в их структуре принадлежит гриппу, ежегодные эпидемии которого наносят огромный социально-экономический ущерб. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно в мире от гриппа и его осложнений умирает от 200 до 500 тыс. человек, а экономические потери достигают 1–6 млн долларов США на 100 тыс. населения. Почти 90% населения как минимум раз в год переносят одну из респираторных вирусных инфекций. Такая высокая заболеваемость связана с урбанизацией, мощными миграционными процессами, легкостью реализации механизма передачи вирусов, а также их высокой изменчивостью.

Восприимчивость к гриппу крайне высока у лиц всех возрастных групп, но максимальное количество заболеваний наблюдается у детей в возрасте от года до 14 лет (37%), что в четыре раза выше, чем у пожилых (10%).

Чтобы произошло инфицирование, вирус гриппа должен преодолеть факторы неспецифической защиты дыхательных путей. Преодолев сопротивление ослабленных ресничек, возбудитель попадает в оболочку носоглотки, подвергается воздействию высокоактивного секрета слизистых желез, содержащих значительное количество N-ацетилнейраминовой кислоты. Эти биологически активные вещества способны снижать активность вируса гриппа. Преодолев факторы неспецифической защиты, вирус прикрепляется с помощью гемагглютинина к рецепторам клеток-мишеней (в данном случае к реснитчатому цилиндрическому эпителию) и проникает внутрь клетки, где происходит его «раздевание» и начинается внутриклеточный цикл репликации. Гемагглютинин (hemagglutinin – HA) – один из самых крупных белков в вирионе гриппа, на его долю приходится от 25 до 35% всех белков. HA ответствен за прикрепление вирионов к клеткам-мишеням за счет связывания с сиалосодержащими рецепторами, а также за слияние вирусной и клеточной мембран. HA – основной специфичес-

кий антиген вируса, определяющий (наряду с нейраминидазой (NA)) подтип и вызывающий образование антител, нейтрализующих инфекционность вируса и его гемагглютинирующую активность. Если HA вируса гриппа прикрепляется к полисахаридным цепочкам на поверхности эритроцитов, содержащих остатки сиаловой кислоты, то другой поверхностный гликопротеин, NA, специфически отщепляет остаток сиаловой (N-ацетилнейраминовой) кислоты от полисахаридов мембраны эритроцита [1]. Более чем за 30 лет, прошедших с момента открытия NA, появилось несколько теорий, объясняющих функцию этого фермента в вирионе. Наряду с возможной физиологической ролью, заключающейся в удалении нейраминовой кислоты муцинов, которые являются ингибиторами NA, предполагалось, что в процессе репликативного цикла она играет определенную роль либо при проникновении вируса в клетку, либо при высвобождении из клетки вновь синтезированного вируса. Предполагается, что активность NA помогает вирусным частицам проникать через секреты слизистых оболочек, богатых сиаловой кислотой, для достижения клеточных мишеней – эпителия дыхательных путей. В последнее время появились данные о том, что NA осуществляет еще одну функцию – предотвращает агрегацию образовавшихся вирусных частиц. Установлено, что NA существует на поверхности вириона вируса гриппа в виде палочкообразных выступов. NA считается важным в антигенном отношении компонентом вириона. NA, как



и НА, – гликопротеин, содержащий 20% углеводов в виде глюкозамина. Уникальность НА вируса гриппа заключается в том, что нейраминидаза, будучи ферментом, играет также роль антигена при заболевании гриппом. Антитела к НА могут создавать защиту против гриппа и изменять течение болезни.

Основная функция белка М2 – формирование ионного канала, по которому осуществляется транспорт протонов, необходимый для эффективной репродукции вируса. Белок М2 регулирует рН среды в процессе «раздевания» вируса в эндосомах, а также в аппарате Гольджи – месте синтеза НА. Запускаются конформационные изменения в гемагглютинине, приводящие к слиянию вирусной оболочки с мембраной эндосомы. На поздних стадиях заболевания во время синтеза НА в аппарате Гольджи ионный канал М2 поддерживает основной рН, предотвращая конформационные изменения в гемагглютинине. Таким образом, вирус гриппа – это оболочечный, РНК-содержащий вирус, в центре которого находится генетический материал, заключенный в липопротеидную оболочку, представленную поверхностными белками НА, NA и мембранным белком М2. Следовательно, основными лекарственными мишенями в репликативном цикле вируса гриппа являются белки М2, НА и NA.

Для лечения и профилактики гриппа эксперты ВОЗ в первую очередь рекомендуют средства этиотропного действия, оказывающие прямое ингибирующее действие на вирусную репродукцию [2]. К современному противовирусному препарату предъявляются следующие требования:

- ✓ прямое воздействие на определенную мишень в цикле репликации вируса;
- ✓ подавление (препаратом или его метаболитом) репродукции в клетках, то есть функционирование *in vitro*;
- ✓ воспроизведенная в нескольких независимых лабораториях противовирусная активность;
- ✓ низкий риск развития резистентности;

✓ назначение в первые 48 часов от начала заболевания.

По определению экспертов Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration – FDA) США, противовирусными могут быть только препараты, оказывающие непосредственное прямое воздействие на репликацию вируса. То есть действие этих препаратов направлено на определенную вирус-специфическую мишень в цикле размножения вируса [3].

Первое поколение противовирусных препаратов представлено препаратами адамантанового ряда, блокаторами М2-каналов – римантадином и применяемым в Европе и США сходным с ним амантадином.

В 1963 г. группой ученых под руководством Уильяма Причарда был предложен метод синтеза римантадина из кетоксида путем восстановления его алюмогидридом лития. В 1965 г. была продемонстрирована эффективность римантадина на животных, а в 1968 г. он прошел клинические испытания. В 1969 г. во время эпидемии гриппа препарат продемонстрировал высокую клиническую эффективность. В том же году группой советских ученых под руководством Яниса Полиса и Ильзе Граве в Рижском институте органического синтеза была предложена оригинальная методика синтеза римантадина. В течение нескольких десятилетий римантадин был единственным противовирусным препаратом с высокой клинической эффективностью. Медленная метаболизация препарата обуславливает его длительную циркуляцию в организме человека, что позволяет применять римантадин не только с терапевтической, но и с профилактической целью. Проведенные многочисленные исследования показали, что римантадин также индуцирует выработку интерферонов альфа и гамма, увеличивает функциональную активность естественных киллеров, Т- и В-лимфоцитов. В России выпускается детская форма римантадина в виде сиропа (Орвирем). Кроме того, римантадин в комплексе с жаропонижающими

и противовоспалительными компонентами входит в состав другого российского препарата – Антигриппин-максимум. Мишенью противогриппозных препаратов адамантанового ряда является М2-белок вируса гриппа [4]. Молекула римантадина, диаметр которой соответствует диаметру ионного канала, блокирует транспорт протонов, что приводит к стабилизации рН в пределах физиологических значений. Вследствие подавления активности ионного канала вируса гриппа останавливается поток протонов через мембраны вирионов в эндосомы. В результате нарушается процесс диссоциации М1-белка, не происходит высвобождения нуклеокапсида, а следовательно, нарушается его транскрипционная активность. Кроме того, неспецифической мишенью римантадина является НА. Для слияния НА с клеточной мембраной необходимо разделение его молекулы на две субъединицы: НА1 и НА2. Этот процесс происходит под влиянием кислых протеаз хозяина и требует подкисленной среды. Римантадин по своим химическим свойствам является слабым основанием и защелачивает среду, делая невозможной работу протеаз. Таким образом, препараты адамантанового ряда, будучи мембрано- и лизосомотропными агентами, накапливаются в мембранах и препятствуют конформационным изменениям НА, необходимым для протеолитической активации функции слияния НА2 с клеточными мембранами. Существенно также действие рН на диссоциацию липопротеиновой мембраны вирионов и, следовательно, освобождение нуклеопротеида. Римантадин эффективен только против вируса гриппа типа А. Вирус гриппа В не имеет белка М2, на который направлено действие препарата. Аналогом белка М2 у вируса гриппа В является белок NB, который по своему строению отличается от белка М2 и не имеет адамантансвязывающего сайта.

К препаратам адамантанового ряда формируется природная резистентность вируса [5]. Первые данные о вирусах, резистентных к римантадину и дейтифорину, были опубли-

инфекции



кованы еще в начале 1980-х гг. Так, вирусы гриппа H1N1 и H3N2, устойчивые к дейтифору, римантадину и адапромину, были выделены на территории России и Монголии в 1982 г. По данным R.A. Bright и соавт., число штаммов вирусов гриппа, циркулирующих в американской популяции и устойчивых к римантадину, приближается к 100% [6]. Анализ геномов вирусов гриппа H1N1 показал, что в них присутствует одна определяющая мутация в положении 31 M2-белка (серин, замененный аспаргином), что и подтверждают полученные в культуре клеток данные об устойчивости этих вирусов к римантадину. У мутантных штаммов вируса изменяется структура трансмембранного домена M2-белка, что приводит к изменению структуры ионного канала вируса [7]. В результате доступность ключевого аминокислотного остатка резко ограничивается, карбоциклический остов химиопрепаратов не способен проникнуть в полость ионного канала и, следовательно, заблокировать обмен протонов. Недавно проведенные исследования показали, что устойчивые к лекарственным препаратам вирусы-мутанты ослабляют связывание химического препарата за счет дестабилизации спиральной молекулярной структуры. Таким образом, препараты амантадин и римантадин в настоящее время имеют очень низкую терапевтическую эффективность. Общемировая тенденция развития устойчивости вируса гриппа А к производным адамантана увеличивается. Современные изоляты пандемического вируса гриппа А(H1N1)09 практически на 100% являются римантадин-устойчивыми штаммами. К препаратам второго поколения относятся селективные ингибиторы вирусной NA – занамивир (Реленза) в форме аэрозольного спрея и осельтамивир (Тамифлю, Номидес) в виде капсул или суспензии для детей. Репродукция вируса гриппа подразделяется на две стадии – раннюю и позднюю. К ранней стадии относятся адсорбция вируса на клеточной поверхности и проникновение вируса в клетку,

приводящее к освобождению вирусного генома и началу трансляции. К поздней стадии относятся первичная и вторичная трансляция, сборка вириона на клеточной поверхности и высвобождение его из клетки. На этом этапе важную роль играет поверхностный белок вируса гриппа – NA. NA расщепляет нейраминидазный компонент сиаловой кислоты рецепторов НА, помогая высвобождению вновь образованных вирусных частиц из инфицированных ими клеток. NA вируса гриппа расщепляет нейраминную кислоту в носоглоточной слизи, облегчая прохождение вируса через дыхательные пути. Таким образом, NA играет определяющую роль в репликативном цикле вируса гриппа. Несмотря на то что в настоящее время идентифицировано девять различных типов NA, активные участки фермента практически идентичны у всех подвидов. Ингибиторы NA взаимодействуют именно с активными сайтами фермента, поэтому они эффективны в отношении любого подтипа NA вируса гриппа. Ингибиторы нейраминидазы ингибируют функцию фермента вируса гриппа нейраминидазы, затрудняя высвобождение новых вирусных частиц из клеток и дальнейшее распространение вируса в организме [2, 3]. Первым ингибитором NA был занамивир. Занамивир имеет низкую биодоступность, поэтому используется в форме аэрозольной ингаляции или интраназального спрея, что обеспечивает его доставку к месту непосредственной репликации вируса в клетках респираторного тракта. С 1999 г. для лечения и профилактики гриппа А и В у взрослых и детей был утвержден второй ингибитор нейраминидазы в виде капсул и суспензии – осельтамивир. Осельтамивир и занамивир являются производными циклогексена. Для лечения гриппа у взрослых осельтамивир применяется по одной капсуле (75 мг) два раза в сутки в течение пяти дней. Доза для детей зависит от массы тела. Осельтамивира фосфат является пролекарством, которое при приеме внутрь гидролизуется и превраща-

ется в осельтамивира карбоксилат – активную форму осельтамивира. Осельтамивира карбоксилат угнетает нейраминидазы вирусов гриппа А и В. С января по март 1998 г., в период подъема заболеваемости гриппом, в 60 медицинских центрах США проводились клинические испытания осельтамивира. Результаты показали высокую эффективность препарата, если лечение начиналось в первые 36 часов от начала заболевания [8].

В дальнейшем эффективность и безопасность осельтамивира изучали в двух рандомизированных двойных слепых исследованиях у взрослых пациентов (от 18 до 65 лет) без сопутствующих заболеваний [9]. В исследование были включены больные с подтвержденным диагнозом гриппа А и В (475 и 627 больных соответственно). Осельтамивир в дозе 75 или 150 мг дважды в сутки в течение пяти дней назначали в максимально ранние сроки – не позднее 36 часов от начала появления симптомов гриппа. По сравнению с пациентами группы плацебо у больных, получавших осельтамивир, достоверно сокращалась средняя продолжительность заболевания, уменьшались тяжесть клинических проявлений заболевания и частота развития вторичных осложнений (средний отит, синусит, бронхит или пневмония). Таким образом, осельтамивир зарекомендовал себя как высокоэффективный и безопасный препарат, который хорошо проникает в основные очаги инфекции. Кроме того, препарат характеризуется хорошей переносимостью.

Влияние осельтамивира на частоту осложнений гриппа со стороны нижних отделов дыхательных путей было изучено на основании анализа десяти рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых многоцентровых исследований. Под наблюдением находилось 2023 пациента в возрасте от 13 до 97 лет с гриппом. Следует отметить, что значительную часть обследованных составили лица пожилого и старческого возраста. Все больные получали осельтамивир 75 мг два раза в сутки на протяжении



пяти дней. В контрольную группу вошел 1541 пациент, не получавший противовирусную терапию (группа плацебо).

Исследование продемонстрировало высокую эффективность осельтамивира. В группе лиц, получавших осельтамивир, число осложнений, потребовавших применения антибиотиков, снизилось на 55% по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Кроме того, в группе осельтамивира госпитализация требовалась достоверно реже по сравнению с группой плацебо.

Опубликованный в 2007 г. метаанализ эффективности ингибиторов нейраминидазы (осельтамивира и занамивира) основан на данных трех крупных рандомизированных плацебоконтролируемых исследований с участием в общей сложности 1500 детей [10]. Согласно данным исследований, осельтамивир способствовал снижению продолжительности болезни на 26% (36 часов) при лечении здоровых детей с лабораторно подтвержденным гриппом ($p < 0,0001$). У детей из группы риска (в данном случае – больные бронхиальной астмой) продолжительность болезни снижалась на 7,7% (10 часов). Решающую роль сыграл срок назначения препаратов. Так, эффективность противовирусных средств значительно различалась при начале терапии в первые и во вторые сутки заболевания. Метаанализ показал также, что только осельтамивир способствовал значительному снижению частоты развития осложнений гриппа, прежде всего острого среднего отита, в чем имел существенное преимущество перед занамивиром. Частота острого отита у детей на фоне лечения осельтамивиром снижалась на 44%. Выделение вируса у большинства детей, принимавших осельтамивир, завершалось к четвертому дню болезни. Побочные эффекты на фоне лечения осельтамивиром отмечались у 14% детей (по сравнению с 8% в группе плацебо) и выражались преимущественно в диспепсии. Частота побочных эффектов при лечении занамивиром не различалась с таковой в группе плацебо. Однако у больных с гиперре-

активностью бронхов применение ингаляционной формы занамивира может вызвать бронхоспазм и снижение функции легких, что крайне нежелательно при лечении больных бронхиальной астмой, а также хронической обструктивной болезнью легких.

Эффективность осельтамивира в значительной степени зависит от сроков его назначения, поскольку при раннем назначении препарата происходит блокада репликации вируса до начала генерализации инфекционного процесса и развития устойчивой виремии.

В открытом многоцентровом исследовании IMPACT с участием 1426 подростков и взрослых (от 13 до 70 лет) в группе лиц, получавших осельтамивир в первые 12 часов после появления лихорадки, средняя продолжительность гриппа уменьшалась на 3,1 дня по сравнению с группой больных, которым терапия назначалась в более поздние сроки. Рано начатое лечение приводило к быстрому исчезновению интоксикации, достоверному уменьшению длительности лихорадки и тяжести гриппа.

Резистентность вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы сегодня встречается значительно реже, чем к адамантанам. В многоцентровом исследовании в США резистентность вируса гриппа выявлена у 5% детей, получавших осельтамивир [11]. Интересно, что резистентные изоляты вируса гриппа при этом не обладали достаточной вирулентностью, чтобы вызвать инфекцию при моделировании на животных.

Проведенные многочисленные исследования показали, что применение осельтамивира не угнетает продукцию антител в ответ на гриппозную инфекцию и не ингибирует функцию цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов, Т-супрессоров и макрофагов, что позволяет расширить спектр его применения при других острых респираторных вирусных инфекциях. Доказано, что у больных гриппом, получающих осельтамивир, длительность температурной реакции в 1,5 раза короче, чем у лиц, не применяющих препарат. Пациенты, находящиеся

на терапии осельтамивиром, значительно реже нуждаются в приеме жаропонижающих средств. Препарат, как правило, хорошо переносится пациентами. Зафиксировано незначительное количество случаев, когда у лиц, принимавших осельтамивир, отмечались нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта.

Информация о неблагоприятном влиянии осельтамивира или занамивира на беременных или младенцев, рожденных женщинами, принимавшими эти препараты, отсутствует.

При выборе ингибиторов NA для лечения больных гриппом необходимо учитывать их существенные фармакологические различия. Осельтамивир принимается перорально и обеспечивает более высокий системный уровень. Занамивир применяется в виде ингаляций и имеет низкий уровень системного всасывания. В связи с этим при возникновении угрозы развития осложнений со стороны нижних дыхательных путей рекомендуется назначать осельтамивир. При ингаляционном способе применения занамивир может вызывать бронхоспазм у пациентов с заболеванием дыхательных путей в прошлом. Поэтому использование занамивира у данной категории больных существенно повышает риск развития подобного осложнения.

В США получено разрешение FDA на использование еще двух ингибиторов нейраминидазы вируса гриппа – перамивира и ланинамивира. Перамивир применяется внутривенно, ланинамивир – ингаляционно. Однократная внутривенная инъекция перамивира и одна ингаляция ланинамивира заменяют пятидневный курс осельтамивира. Препарат перамивир предназначен в основном для лечения гриппа у пациентов, которые не отвечают на терапию другими противовирусными средствами или не в состоянии принимать препараты перорально, что характерно для тяжелого гриппа, сопровождающегося рвотой и диареей. В России эти препараты пока не сертифицированы.

инфекции



Долгое время осельтамивир на российском рынке был представлен препаратом Тамифлю («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария). В 2014 г. было завершено перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности отечественного препарата Номидес (осельтамивир) (ОАО «Фармасинтез») и препарата Тамифлю. Как показали результаты, оба препарата имеют сходные показатели фармакокинетики, близкие значения относительной биодоступности, максимальной концентрации и скорости всасывания. Исследователи пришли к заключению, что оба препарата – Номидес (осельтамивир), капсулы 75 мг (ОАО «Фармасинтез», Россия) и Тамифлю, капсулы 75 мг («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария) биоэквивалентны. Нежелательных явлений в ходе исследования не зарегистрировано.

Российский препарат Номидес производится на заводе, который работает в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика). Препарат Номидес принимается внутрь во время еды. При необходимости (когда речь идет, например, о детях) капсулу можно вскрыть и к ее содержимому добавить одну чайную ложку подслащенной воды или сиропа. Лечение препаратом Номидес следует начинать не позднее 36 часов от момента заболевания. Для всех противовирусных препаратов залогом успеха служит наиболее раннее начало лечения. Терапия, начатая в первые 12 часов от начала заболевания, оказывает максимальное влияние на разрешение болезни. Номидес в этом плане не составляет исключения. Показанием к применению Номидеса (осельтамивир)

является лечение гриппа у взрослых и детей в возрасте старше трех лет. Кроме того, препарат Номидес может использоваться в качестве средства экстренной профилактики гриппа.

Таким образом, сегодня на фармацевтическом рынке появился новый отечественный препарат с прямым противовирусным действием, который вследствие большей доступности может шире использоваться пациентами при лечении гриппа в раннем периоде заболевания.

Важный момент: Номидес, равно как и Тамифлю, предназначен только для лечения и профилактики гриппа и не используется при других вирусных инфекциях. Необоснованное назначение противовирусных средств может не только дискредитировать препараты, но и увеличивать частоту нежелательных явлений. ☺

Литература

1. Ohuchi M., Asaoka N., Sakai T., Ohuchi R. Roles of neuraminidase in the initial stage of influenza virus infection // *Microbes Infect.* 2006. Vol. 8. № 5. P. 1287–1293.
2. Hayden F. WHO Guidelines on the use of vaccines and antivirals during influenza. Annex 5-Considerations for the use of antivirals during an influenza pandemic. Geneva, 2002.
3. FDA. Antiviral Drug Advisory Committee. Gaithersburg: Centre for Drug Evaluation and Research, 2002. P. 1–266.
4. Hay A. Amantadine and Rimantadine-Mechanisms // D. Richman (ed.), J. Willey and Sons Ltd. Antiviral Drug Resistance. UK, 1996. P. 44–58.
5. Козелецкая К.Н., Каргинов В.А., Киселев О.И. и др. Происхождение резистентности к химиопрепаратам у природных изолятов вируса гриппа А // *Вестник Российской академии медицинских наук.* 1995. № 5. С. 36–41.
6. Bright R.A., Shay D.K., Shu B. et al. Adamantane resistance among influenza A viruses isolated early during the 2005–2006 influenza season in the United States // *JAMA.* 2006. Vol. 295. № 8. P. 891–894.
7. Du Q., Wang S., Huang R. et al. Computational 3D structures of drug-targeting proteins in the 2009–H1N1 influenza A virus // *Chem. Phys. Lett.* 2010. Vol. 485. P. 191–195.
8. Blumentals W.A., Song X. The safety of oseltamivir in patients with influenza: analysis of healthcare claims data from six influenza seasons // *MedGenMed.* 2007. Vol. 9. № 4. P. 23.
9. 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.
10. Matheson N.J., Harnden A.R., Perera R. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 1. CD002744.
11. De Jong M.D., Tran T.T., Truong H.K. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection // *N. Engl. J. Med.* 2005. Vol. 353. № 25. P. 2667–2672.

Current Tactics for Managing Influenza Patients

T.V. Sologub, I.I. Tokin

Research Institute of Influenza

Contact person: Tamara Vasilyevna Sologub, sologub@influenza.spb.ru

Here, the data on incidence rate as well as current tactics for management of influenza are presented. Features of effects triggered by influenza virus in vivo are analyzed. Opportunities of the current influenza therapy including various direct antivirals acting on virus replication and requirements to antivirals are discussed.

Key words: influenza incidence rate, antiviral flu therapy, influenza, antiviral drugs for influenza therapy