

Лекция

А.С. Дарманиян

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

Эффективность и безопасность ингибитора нейраминидазы осельтамивира у детей

ЕЖЕГОДНО В МИРЕ ГРИППОМ БОЛЕЮТ ОТ 3 ДО 5 МЛН ЧЕЛОВЕК. НАИБОЛЕЕ ВОСПРИИМЧИВЫ К ГРИППУ ДЕТИ. НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА И ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ ЯВЛЯЮТСЯ ОСНОВНЫМИ СРЕДСТВАМИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА. ИЗ ПРИМЕНЯЮЩИХСЯ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ЗАСЛУЖИВАЮТ ВНИМАНИЯ 3 ГРУППЫ: ИНТЕРФЕРОНЫ И ИНДУКТОРЫ ИНТЕРФЕРОНОВ, БЛОКАТОРЫ M_2 -КАНАЛОВ (ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТАНА) И ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ. ПРИНЦИПИАЛЬНО НОВЫМ РАЗДЕЛОМ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ СТАЛА РАЗРАБОТКА ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, КОТОРЫЕ ИЗБИРАТЕЛЬНО ПОДАВЛЯЮТ АКТИВНОСТЬ НЕЙРАМИНИДАЗ ВИРУСОВ ГРИППА, ЧТО ОГРАНИЧИВАЕТ ПРОНИКНОВЕНИЕ ВИРУСА В КЛЕТКУ, ВЫХОД ВИРИОНА ИЗ КЛЕТКИ ПО ОКОНЧАНИИ ЦИКЛА РАЗМНОЖЕНИЯ И ПОРАЖЕНИЕ НОВЫХ КЛЕТОК. ОСЕЛЬТАМИВИР, ОДИН ИЗ НОВЫХ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, КОТОРЫЙ МОЖНО ПРИМЕНЯТЬ ДЛЯ БЕЗОПАСНОГО И ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ГРИППА У ВЗРОСЛЫХ, ОДНАКО В ПОСЛЕДНЕЕ ВРЕМЯ НА ОСНОВАНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДАННЫЙ ПРЕПАРАТ РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ У ДЕТЕЙ С 1 ГОДА. ДАННЫЕ ПОКАЗЫВАЮТ, ЧТО ЛЕЧЕНИЕ ОСЕЛЬТАМИВИРОМ СОКРАЩАЕТ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ТЯЖЕСТЬ ОСТРЫХ СИМПТОМОВ ГРИППА У ЗДОРОВЫХ В ПРОЧИХ ОТНОШЕНИЯХ ДЕТЕЙ, А ТАКЖЕ У ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ И БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМ, КРОМЕ ТОГО, ОН СНИЖАЕТ РИСК ВТОРИЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ГРИППА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, ОСЕЛЬТАМИВИР, ГРИПП, ПТИЧИЙ ГРИПП, ПРОТИВОВИРУСНЫЕ ПРЕПАРАТЫ.

Контактная информация:

Дарманиян Анастасия Сергеевна,
врач-педиатр отделения диагностики
и восстановительного лечения Научного
центра здоровья детей РАМН
Адрес: 119991, Москва,
Ломоносовский проспект, д. 2/62,
тел. 8 (499) 967-14-21
Статья поступила 02.09.2007 г.,
принята к печати 15.10.2007 г.

Грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) — наиболее частые заболевания в мире; на них приходится 95% случаев всех инфекционных заболеваний. Ежегодно в мире гриппом болеют от 3 до 5 млн человек, во время сезонных вспышек, согласно современной статистике, заболевает каждый десятый взрослый. Эпидемии гриппа отмечают каждые 1–3 года, однако эпидемические вспышки возникают ежегодно и наносят существенный ущерб здоровью населения, приводя к огромным финансовым затратам на лечение и реабилитацию больных, особенно среди «групп риска». Например, только в США 18–20 млн случаев респираторных заболеваний в течение года обусловлено именно гриппом; ежегодно от гриппа в этой стране умирают от 10 до 40 тыс. человек. Большинство случаев (13–16 млн) прихо-

A.S. Darmanyanyan

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy
of Medical Sciences, Moscow

Efficiency and safety of neuraminidase inhibitor oseltamivir for children

EVERY YEAR 3 TO 5 MILLION PEOPLE SUFFER FROM FLU. CHILDREN ARE MOST SUSCEPTIBLE TO FLU. AT THE MOMENT, THE MAIN METHODS OF FLU PROPHYLAXIS AND TREATMENT ARE FLU VACCINATION AND ANTI-VIRUS MEDICATIONS. OF THE TESTED ANTI-VIRUS MEDICATIONS, 3 GROUPS ARE MOST INTERESTING: INTERFERONS AND INTERFERON INDUCTORS, M_2 -CHANNEL BLOCKERS (DERIVATIVE OF ADAMANTINE) AND NEURAMINIDASE INHIBITORS. NEURAMINIDASE INHIBITORS ARE A BRAND NEW TYPE OF VIRUS INFECTION THERAPY — THEY SELECTIVELY INHIBIT ACTIVITY OF FLU VIRUS NEURAMINIDASES, WHICH RESTRAINS VIRUS FROM GETTING INTO THE CELL, EXIT OF VIRION FROM THE CELL BEFORE THE REPRODUCTION CYCLE IS OVER AND NEW CELLS ARE AFFECTED. OSELTAMIVIR — ONE OF THE NEW NEURAMINIDASE INHIBITORS — CAN BE USED FOR A SAFE AND EFFICIENT FLU TREATMENT AND PROPHYLAXIS AMONG ADULTS; YET RECENTLY THIS MEDICATION HAS BEEN AUTHORIZED FOR CHILDREN OVER 1 YEAR OF AGE, BASING UPON THE FINDINGS OF RANDOMIZED CONTROLLED SURVEYS. DATA SHOWS THAT USAGE OF OSELTAMIVIR REDUCES THE PERIOD OF DISEASES AND SEVERITY OF ACUTE FLU SYMPTOMS FOR CHILDREN WITH NO SIDE DISEASES, AS WELL AS FOR CHILDREN SUFFERING FROM CARDIOVASCULAR AND BRONCHOPULMONARY SYSTEM DISEASES; BESIDES THIS MEDICATION REDUCES THE RISK OF SECONDARY FLU COMPLICATIONS.

KEY WORDS: NEURAMINIDASE INHIBITORS, OSELTAMIVIR, FLU, BIRD FLU, ANTIVIRUS MEDICATIONS.

дится на детей и подростков [12]. Дети с сопутствующими заболеваниями бронхолегочной и сердечно-сосудистой системы наиболее подвержены риску осложнений, вызванных гриппом.

В Российской Федерации в 2005 г. заболеваемость гриппом достигла 917 793 случая. В 2006 г. она снизилась в 1,8 раза и составила 503 890 случаев. До половины заболевших приходится на детей до 14 лет [3]. Ущерб от гриппа и ОРВИ в России ежегодно составляет 86% экономических потерь, наносимых всеми инфекционными заболеваниями [14].

Наиболее восприимчивы к гриппу дети, начиная со второго полугодия жизни. Ведущая роль в распространении инфекции принадлежит детям школьного возраста. Вспышки гриппа в школах обусловлены как большой долей восприимчивых детей, так и массовостью контактов [5].

Вирусы гриппа относятся к семейству ортомиксовирусов и по специфическим антигенам нуклеопротеида и матриксного белка делятся на 3 типа: А, В и С. По антигенным вариантам поверхностных гликопротеидов гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N) выделяют подтипы вируса гриппа. Из наиболее известных антигенных подтипов Н вируса А, вызывающих грипп у человека, наибольшее значение имеют Н1, Н2 и Н3, из подтипов N вируса А — N1 и N2. Среди штаммов вируса гриппа В и С подтипы не выделяют, так как вариантов антигенов Н и N у них значительно меньше.

После проникновения вируса в организм человека гемагглютинин, находящийся на поверхности вирусной частицы, связывается с сиаловой кислотой на мембранах эпителиальных клеток, выстилающих дыхательные пути. Проникая в эпителиальную клетку путем эндоцитоза, вирус начинает размножаться. С помощью структур клетки хозяина происходит синтез новых вирусных РНК и белков, которые собираются в вирусные частицы. Последние транспортируются на поверхность клетки, в оболочке которой находятся Н, N и М₂-каналы. Процесс сборки вирионов на этом завершается, однако они остаются связанными с поверхностью клетки мостиком между гемагглютинином и сиаловой кислотой. Нейраминидаза разрушает мостик и обеспечивает высвобождение новых вирусов, которые инфицируют другие клетки [14].

В человеческой популяции одновременно циркулирует несколько вирусов гриппа А (H3N2 и H1N1) и В с периодическим преобладанием одного из них. Начиная с 1997 г. в ВОЗ стали поступать сведения о регистрации случаев заболеваний людей, вызванных вирусами птичьего гриппа (H5N1). Из известных в настоящее время 15 подтипов вируса гриппа наиболее высокой патогенностью обладают подтипы H5 и H7 [6].

Смертность и частота развития осложнений при гриппе остаются высокими. На сегодняшний день вакцинация и противовирусные препараты являются основными средствами профилактики и лечения гриппа. Вместе с тем, ни одна из вакцин, которыми располагает в настоящее время ВОЗ, не обеспечивает защиту от заболевания, вызываемого штаммом вируса птичьего гриппа H5N1 [6].

Среди лекарственных препаратов, применение которых широко распространено, заслуживают внимания 3 группы: интерфероны и индукторы интерферонов, блокаторы М₂-каналов (производные адамантана) и ингибиторы нейраминидазы. Особенность всех этих препаратов —

необходимость начинать лечение в первые 2 дня болезни, поскольку процесс репликации вируса гриппа в организме занимает не более 3 дней.

Первая группа препаратов — интерфероны и индукторы интерферонов. Для лечения и профилактики гриппа используется рекомбинантный интерферон альфа в виде капель в нос (Альфарон, Грипферон) и в аэрозолях. Препараты интерферона альфа можно применять и у детей в возрасте до 1 года. Интерферон гамма (Ингарон) применяют у детей старше 7 лет и у взрослых.

Виферон, представляющий собой комбинацию человеческого рекомбинантного интерферона альфа-2b и антиоксидантов (витамины С и Е) рекомендован к использованию без ограничения по возрасту.

Весьма широко в России применяют такие препараты как Арбидол, разрешенный детям с 2 лет, и Амиксин, рекомендованный к использованию у детей старше 7 лет и взрослых. Вместе с тем эффективность многих препаратов из группы интерферонов и индукторов интерферонов не подтверждена рандомизированными контролируемые исследованиями.

Вторая группа противовирусных препаратов, которая до последнего времени применялась для этиотропной химиотерапии гриппа, включает производные адамантана (амантадин, римантадин) — ингибиторы М₂-каналов. Римантадин разрешен к применению у взрослых и детей старше 1 года (таблетки 50 мг, 2% сироп для детей Альгирем с натрия альгинатом) [1, 2, 4].

Доказано, что амантадин и римантадин уменьшают длительность симптомов при гриппе типа А, но не влияют на вирус гриппа типа В, который не имеет М₂-каналов [14]. Препараты этой группы нередко вызывают побочные эффекты, в первую очередь со стороны желудочно-кишечного тракта и нервной системы. Эффективность ингибиторов М₂-каналов ограничивается быстрым появлением устойчивых штаммов.

Учитывая давность применения адамантанов для профилактики и лечения гриппа, американские специалисты из Центра по контролю и профилактике болезней (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) провели крупнейшее исследование динамики развития чувствительности вирусов гриппа А (H3N2) к препаратам адамантана с 1994 по 2006 г. Общий уровень резистентности вирусов гриппа к адамантанам составил 92%. В США в настоящее время данные препараты не рекомендуют к применению для профилактики и лечения гриппа. Следует заметить, что в России подобных исследований не проводили.

Принципиально новым разделом химиотерапии вирусных инфекций стала целенаправленная разработка ингибиторов нейраминидазы (осельтамивира, занамивира) с учетом данных о третичной структуре нейраминидазы вируса гриппа. Нейраминидаза путем отщепления остатков сиаловых кислот от гемагглютинина контролирует процессы высвобождения зрелых вирусных частиц от мембран инфицированных клеток. Препараты этой группы избирательно подавляют активность нейраминидаз вирусов гриппа, что ограничивает проникновение вируса в клетку, выход вириона из клетки по окончании цикла размножения и поражение новых клеток [1].

Впервые ингибиторы нейраминидазы были разрешены к использованию в США в 1999 г. Первые два сезона эти препараты использовали для лечения гриппа у взрослых, затем осельтамивир был одобрен для профи-

лактики и лечения гриппа у взрослых и детей старше 13 лет. С декабря 2000 г. осельтамивир разрешен для применения у детей с 1 года. В настоящее время не рекомендуют использовать препарат у детей младше 12 мес [12]. Поскольку исследования выявили его токсическое действие на центральную нервную систему у животных первого года жизни, клинические испытания у детей грудного возраста не проводили. Ни один противовирусный препарат не изучался у детей младше 1 года (табл. 1) [7].

К настоящему моменту в исследованиях у человека резистентность к ингибиторам нейраминидазы наблюдалась значительно реже, чем к другим группам препаратов, возможно, из-за того, что мутации в консервативном участке нейраминидазы могут сопровождаться сниженной способностью вируса к репликации. Поскольку эти штаммы не передаются от человека к человеку и, следовательно, не могут вызвать эпидемии, циркуляция резистентных к нейраминидазе вирусов гриппа низка [7].

До настоящего времени исследования, проводившиеся более чем в 50 странах, не выявили резистентные к осельтамивиру штаммы вируса гриппа А, в том числе подтипа H5N1 [6].

Сведения об эффективности и безопасности противовирусных средств при лечении гриппа у взрослых и детей основываются на систематическом обзоре клинических исследований. Для ингибиторов нейраминидазы такие исследования проводят регулярно.

Занамивир (Реленца), выпускаемый только в ингаляционной форме и разрешенный для профилактики гриппа у детей с 5 лет, а для лечения гриппа — с 7 лет, может вызывать бронхоспазм и обострение сопутствующих болезней дыхательной системы и не рекомендуется больным с такими заболеваниями [10].

Осельтамивир существует в двух лекарственных формах: капсулы и порошок для приготовления суспензии, который легко дозировать. Осельтамивир (Тамифлю, Roche Pharmaceuticals) производится в виде капсул по 75 мг 10 штук в блистере на один курс лечения и порошка для приготовления суспензии.

Осельтамивира карбоксилат — мощный специфический ингибитор нейраминидазы вируса гриппа, подавляющий репликацию широкого спектра вирусов гриппа А и В *in vitro*. Осельтамивира фосфат (осельтамивир) — пропрепарат осельтамивира карбоксилата, представляющий собой этиловый эфир, при пероральном приеме которого достигается устойчивая концентрация активного вещества в плазме крови.

Осельтамивир выводится в основном (> 90%) путем превращения в активный метаболит. Активный метаболит не подвергается дальнейшей трансформации и выводится с мочой. У большинства пациентов максимальные концентрации активного метаболита в плазме крови снижаются

с полупериодом 6–10 ч. Активная субстанция полностью (> 99%) выводится через почки. Почечный клиренс (18,8 л/ч) превышает скорость клубочковой фильтрации (7,5 л/ч), что указывает на то, что препарат выводится еще и путем канальцевой секреции. С калом выводится менее 20% принятого внутрь радиоактивно меченого препарата.

Фармакокинетику осельтамивира также изучали в группе детей от 5 до 18 лет, которым однократно назначали препарат в дозе 2 мг/кг перорально в виде раствора, приготовленного путем разведения порошка. Фармакокинетические данные показали, что у детей младшего возраста выведение про-препарата и активного метаболита происходит быстрее, чем у детей старшего возраста, что приводит к более низкой экспозиции к конкретной дозе. У детей от 5 до 8 лет прием препарата в дозе 2 мг/кг дает такую же экспозицию, какая достигается у взрослых после однократного приема капсулы с 75 мг препарата (что эквивалентно примерно 1 мг/кг). С увеличением возраста различие экспозиции у детей и взрослых (для доз в мг/кг) уменьшается, и у детей старше 12 лет экспозиция становится такой же, как у взрослых. У детей с нарушением функции почек доза препарата должна быть снижена в 2 раза (клиренс креатинина 10–30 мл/мин) [8, 12].

До настоящего времени нет информации по передозировке осельтамивира у детей. У взрослых одномоментный прием 1000 мг препарата приводил только к возникновению тошноты и рвоты без каких-либо значительных изменений в работе внутренних органов, изменений электрокардиограммы или других рутинных лабораторных тестов.

Для лечения гриппа у взрослых и подростков старше 13 лет рекомендована доза препарата по 75 мг 2 раза в день в течение 5 дней. У детей младшего возраста доза препарата должна высчитываться исходя из массы тела (прием 2 раза в день в течение 5 дней) (табл. 2) [12]. Для профилактики гриппа рекомендован прием осельтамивира в той же дозе в течение 7 дней.

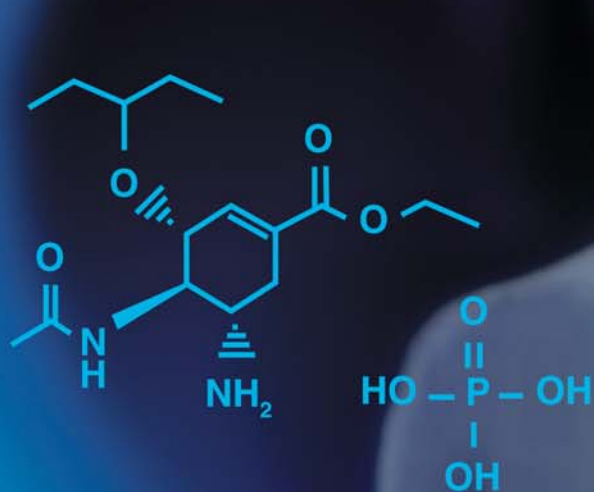
По результатам нескольких исследований, проводившихся для оценки эффективности осельтамивира у взрослых, не выявлено значимой разницы в назначении препарата дважды в день или однократно. При обоих режимах дозирования препарата показана эффективность и безопасность осельтамивира для профилактики и лечения гриппа.

Хотя результаты исследования эффективности осельтамивира при гриппе у взрослых опубликованы давно, информация по его применению у детей стала доступной лишь в последнее время. В двойных слепых плацебо-контролируемых рандомизированных исследованиях, включавших детей от 1 года до 12 лет, осельтамивир, при условии его назначения в первые 48 ч от

Таблица 1. Блокаторы M₂-каналов и ингибиторы нейраминидазы

Препарат	Вирус гриппа	Лекарственная форма	Возраст (лечение)	Возраст (профилактика)	Побочные эффекты
Амантадин	А	Пероральная	≥ 1	≥ 1	Беспокойство, диспепсия
Ремантадин	А	Пероральная	≥ 13	≥ 1	Беспокойство, диспепсия
Занамивир	А, В	Ингаляционная	≥ 7	≥ 5	Бронхоспазм
Осельтамивир	А, В	Пероральная	≥ 1	≥ 1	Тошнота, рвота

*Единственный в мире ингибитор
нейраминидазы для приема внутрь*



Активен против всех клинически значимых штаммов вируса гриппа

- Высокоэффективное лечение гриппа при приеме в первые двое суток
- Рекомендован Всемирной Организацией Здравоохранения для лечения гриппа в случае развития пандемии
- Быстро подавляет распространение вируса в организме:
 - снижает тяжесть симптомов
 - сокращает длительность заболевания
 - уменьшает частоту вторичных осложнений
- Надежный препарат для профилактики гриппа у детей и взрослых

Тамифлю
осельтамивир



ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Тел.: +7 (495) 258-27-77
Факс.: +7 (495) 258-27-71
www.roche.ru

Таблица 2. Дозирование осельтамивира у детей

Масса тела, кг	Доза, мг
≤ 15	30
16–23	45
24–40	60
> 40	75

появления первых симптомов заболевания, значительно укорачивал продолжительность заболевания. В среднем симптомы гриппа купировались на 1,5 дня раньше у детей, получавших осельтамивир, чем в группе плацебо [8, 12].

По некоторым данным, эффективность осельтамивира против вируса гриппа В ниже, чем против вируса гриппа А. Средняя продолжительность лихорадки у детей, получавших осельтамивир, составила 2,18 дня у детей с вирусом гриппа В, что длиннее, чем у детей с вирусом гриппа А — 1,3 дня. Меньшую эффективность осельтамивира против В-типа вируса чаще отмечали у детей от 1 года до 5 лет. Данные выводы не связаны с ростом резистентности штаммов. При исследовании только у 3 из 192 пациентов были выявлены резистентные к осельтамивиру штаммы вирусов гриппа [7, 13].

Предшествующая вакцинация в сочетании с приемом осельтамивира значительно более эффективна, в том числе против вируса гриппа В. Считается, что эффективность осельтамивира зависит от состояния иммунной системы человека: он более эффективен у людей, имеющих антитела к вирусу гриппа [5, 7].

Улучшение самочувствия детей заметно уже через 1 сут после назначения осельтамивира. Так как применение осельтамивира в первые 48 ч от появления симптомов гриппа ускоряет время купирования этих симптомов на 26% (в среднем 1,5 дня), то и необходимость применения парацетамола значительно снижается в группе лечения (табл. 3) [8].

Осельтамивир ускоряет возвращение к здоровому, активному образу жизни и сокращает общую продолжительность симптомов гриппа по сравнению с плацебо, особенно с 1-го по 5-й день применения препарата [11]. Изучена эффективность применения осельтамивира у детей, страдающих бронхиальной астмой. Препарат безопасен и хорошо переносится такими детьми. Он улучшает показатели функции легких (значительно быстрее улучшается пиковая скорость выдоха по сравнению с

группой плацебо), уменьшается частота и риск обострений бронхиальной астмы на фоне гриппозной инфекции, а также ускоряется купирование симптомов гриппа [10]. Наиболее частыми осложнениями гриппа являются пневмония и острый средний отит. Такие осложнения, как бактериальные суперинфекции, пневмония часто требуют назначения антибактериальной терапии и госпитализации, особенно у пациентов с некоторыми хроническими заболеваниями. Менее тяжелые осложнения, бронхит и синусит у взрослых, и средний отит у детей, развиваются, по данным различных исследований, с частотой от 1 до 30%. Частота возникновения острого среднего отита (подтвержденного тимпанометрией) на фоне вирусной инфекции составила 18,5% в группе плацебо и 9,3% в группе, получавшей лечение. Кроме того, снижалась частота назначения антибактериальной терапии в группе осельтамивира (31%) в сравнении с группой плацебо (41%). В данной группе не было выявлено ни одного штамма вируса, резистентного к ингибиторам нейраминидазы [8].

Таким образом, частота вторичных осложнений гриппа и связанная с ними потребность в антибактериальной терапии у пациентов, получающих осельтамивир, ниже. Прием осельтамивира эффективно предотвращает развитие осложнений со стороны нижних дыхательных путей у больных гриппом [11].

Доказано снижение риска развития вирусной пневмонии у детей, получавших осельтамивир [9]. По этим данным косвенно можно судить о снижении уровня смертности от осложнений гриппа при профилактике и лечении осельтамивиrom.

Применение осельтамивира снижает вероятность распространения гриппа в закрытых коллективах. Эффективность приема осельтамивира для профилактики гриппа после контактов с больными членами семьи достигает 58,5%; для лиц, имевших единичные контакты с посторонними людьми, она составила 68–89%. При развитии гриппа отношение риска, рассчитанное для времени уменьшения выраженности симптомов, составило по результатам исследований 1,30 в случае применения осельтамивира. Препарат статистически значимо уменьшал титр вируса в отделяемом из носа [8].

Пероральный прием осельтамивира переносится хорошо. При исследованиях ни в одной из терапевтических групп изменений стандартных лабораторных показателей безопасности не было; серьезных побочных эффектов, связанных с назначаемым препаратом, также не наблюдалось.

Таблица 3. Продолжительность симптомов у инфицированных гриппом больных

Клинические исходы	Осельтамивир (n = 328)	Плацебо (n = 423)	Соотношение
Средняя продолжительность болезни, ч	101 (89–118)	137 (125–150)	1:1,4
≤ 2 лет	139 (103–160)	161 (139–171)	1:1,2
2–5 лет	99 (85–1124)	137 (98–153)	1:1,4
> 5 лет	90 (76–109)	125 (114–141)	1:1,4
Средняя продолжительность отдельных симптомов, ч			
Лихорадка	44 (40–48)	68 (55–78)	1:1,5
Кашель	39 (32–51)	71 (63–81)	1:1,8
Насморк	43 (31–53)	66 (43–77)	1:1,5

Наиболее частыми побочными эффектами при приеме осельтамивира были тошнота и рвота. Сообщения о нейropsychических нарушениях отмечались в основном в Японии. При рандомизированных исследованиях не выявлено достоверной связи данных нарушений с действием осельтамивира.

Показано, что в группе детей от 1 года до 12 лет, получавших осельтамивир, наиболее часто отмечались такие побочные эффекты, как тошнота (15,0%), диарея (9,5%) и абдоминальная боль (4,7%), однако не было выявлено значимых различий в частоте этих симптомов по сравнению с группой плацебо [8, 10].

Данные показывают, что лечение осельтамивиром сокращает продолжительность заболевания и тяжесть острых симптомов гриппа как у здоровых, в целом, детей, так и у детей, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем. Кроме того препарат снижает вероятность развития вторичных осложнений гриппа [9].

Результаты исследований свидетельствуют, что пероральный ингибитор нейраминидазы осельтамивир является эффективным средством для профилактики и лечения гриппа у взрослых и детей. Лечение, начатое в первые 48 ч от появления симптомов гриппа, позволяет приблизительно на 30% сократить продолжительность заболевания, на 40% уменьшить тяжесть клинических проявлений и на 2 дня раньше, чем при лечении плацебо, вернуть пациентов к нормальному уровню активности. Лечение осельтамивиром приводило к снижению тем-

пературы тела, продолжительности и тяжести основных симптомов гриппа, в том числе кашля и боли в мышцах, в наибольшей степени нарушающих самочувствие больных. Параллельное исследование, проведенное в Канаде и Европе, также подтвердило эффективность осельтамивира. Полученные результаты отражают клинически значимое снижение тяжести заболевания на фоне лечения осельтамивиром [6].

ВОЗ, по результатам многочисленных исследований, считает препарат первого ряда в профилактике гриппа, в том числе вызванного штаммами H5 и H7, ингибитор нейраминидазы осельтамивир [6]. Возможность применения у детей, удобство дозирования жидкой лекарственной формы положительно сказываются на возможности управления вирусной инфекцией в педиатрической практике. Тем не менее, пациенты и/или родители должны знать, что осельтамивир не является альтернативой вакцинации против гриппа.

Компания «Роше» (Roche) передала в качестве дара в международный резерв противовирусных средств ВОЗ осельтамивир в количестве, предназначенном для проведения трех миллионов курсов лечения. ВОЗ будет использовать этот резерв для быстрого реагирования при возникновении пандемии гриппа.

Применение осельтамивира позволит снизить заболеваемость и смертность, а в сочетании с другими мерами — потенциально ограничить распространение пандемического вируса или замедлить темпы его распространения в национальных и международных масштабах.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Киселев О.И., Деева Э.Г., Слита А.В., Платонов В.Г. Антивирусные препараты для лечения гриппа и ОРЗ. Дизайн препаратов на основе полимерных носителей. — Санкт-Петербург, 2000. — С. 70–72.
2. Чешик С.Г. Грипп // Детские инфекции. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 56–63.
3. Информационный сборник статистических и аналитических материалов. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации в 2005–2006 гг. — М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2007.
4. Дриневский В.П., Осидак Л.В., Цыбалова Л.М. Острые респираторные инфекции у детей и подростков // Санкт-Петербург: СпецЛит, 2003. — С. 78–90.
5. Таточенко В.К., Озерцовский Н.А., Федоров А.М. и др. Иммуно-профилактика 2007. — ИПК Контент-Пресс, 2007. — С. 69–73.
6. Селькова Е.П. Этиотропные препараты для лечения и профилактики гриппа // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2004. — № 2. — С. 19–22.
7. Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases 27th edition / American Academy of Pediatrics. — 2006. — P. 403–405.

8. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2001. — № 20. — P. 127–133.
9. Barr C.E., Schulman K., Iacuzio D., Bradley J.S. Effect of oseltamivir on the risk of pneumonia and use of health care services in children with clinically diagnosed influenza // Current Medical Research and Opinion. — 2007. — V. 23. — P. 523–531.
10. Johnston S.L., Ferrero F., Luz Garcia M., Dutkowski R. Oral Oseltamivir Improves Pulmonary Function and Reduces Exacerbation Frequency for Influenza-Infected Children With Asthma // The Pediatric Infectious Disease Journal. — 2005. — V. 24. — P. 225–232.
11. Reisinger K., Green G., Aultman R. et al. Effect of Influenza Treatment With Oseltamivir on Health Outcome and Costs in Otherwise Healthy Children // Clin. Drug. Invest. — 2004. — V. 24, № 7. — P. 395–407.
12. Buck M.L., Oseltamivir: A New Option for the Management of Influenza in Children // Pediatr Pharm. — 2001. — V. 7, № 2.
13. Boggs W. Oseltamivir Less Effective Against Influenza B // Clin. Infect. Dis. — № 44. — P. 197–202, 203.
14. Лусс Л.В. Современные принципы диагностики и терапии гриппа // ПМЖ. — 2007. — № 5. — С. 407–414.