

А.Б. Иванюк¹, А.С. Колбин²¹ Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия² Санкт-Петербургский государственный университет

Использование осельтамивира в педиатрической практике: систематический обзор

ГРИПП У ДЕТЕЙ ХАРАКТЕРИЗУЕТСЯ СКЛОННОСТЬЮ К ТЯЖЕЛОМУ ТЕЧЕНИЮ, ЧАСТЫМ РАЗВИТИЕМ ОСЛОЖНЕНИЙ, ДЛИТЕЛЬНЫМ ВЫДЕЛЕНИЕМ ВИРУСА. МЕРЫ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ГРИППА ВКЛЮЧАЮТ ВАКЦИНАЦИЮ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПРОТИВОГРИППОЗНЫХ ЛЕКАРСТВ, В ЧАСТНОСТИ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, СЧИТАЮЩИХСЯ ЭФФЕКТИВНЫМИ И БЕЗОПАСНЫМИ У ДЕТЕЙ. НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕН В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ ОСЕЛЬТАМИВИР (ТАМИФЛЮ, Ф. ХОФМАНН-ЛЯ РОШ ЛТД, ШВЕЙЦАРИЯ). ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ — АНАЛИЗ ЗАРУБЕЖНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ ПРИМЕНЕНИЮ ОСЕЛЬТАМИВИРА У ДЕТЕЙ, С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ. ОБНАРУЖЕНЫ И ВКЛЮЧЕНЫ В ОБЗОР ДВА МНОГОЦЕНТРОВЫХ ДВОЙНЫХ СЛЕПЫХ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ВКЛЮЧАВШИХ 1029 ДЕТЕЙ, И 12 ДРУГИХ ИССЛЕДОВАНИЙ, ПОСВЯЩЕННЫХ ЭТОЙ ПРОБЛЕМЕ. УСТАНОВЛЕНО, ЧТО ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ОСЕЛЬТАМИВИРА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРИППА У ДЕТЕЙ БЕЗ СОПУТСТВУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УМЕНЬШАЕТ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЗАБОЛЕВАНИЯ, ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ЛИХОРАДКИ, КАШЛЯ, НАСМОРКА И СНИЖАЕТ ЧАСТОТУ ОСЛОЖНЕНИЙ. ОСЕЛЬТАМИВИР ОБЛАДАЕТ ХОРОШЕЙ ПЕРЕНОСИМОСТЬЮ, НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ВОЗНИКАЮТ РЕДКО. НА ОСНОВАНИИ ОБЗОРА ЛИТЕРАТУРЫ СДЕЛАН ВЫВОД, ЧТО ОСЕЛЬТАМИВИР ЯВЛЯЕТСЯ ЭФФЕКТИВНЫМ И БЕЗОПАСНЫМ СРЕДСТВОМ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА У ДЕТЕЙ СТАРШЕ 1 ГОДА.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОСЕЛЬТАМИВИР, ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, ДЕТИ.

34



Ведущий рубрики:

Колбин Алексей Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры аллергологии и клинической фармакологии факультета повышения квалификации и последипломной подготовки Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии
Адрес: 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2, тел. 8901-320-26-97
Статья поступила 07.08.2007 г., принята к печати 25.12.2007 г.

Грипп — острое инфекционное вирусное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом из семейства *Orthomyxoviridae*. Грипп вызывает ежегодные эпидемии, во время которых, по данным ВОЗ, поражает 5–15% населения земного шара и обуславливает от 250 000 до 500 000 смертельных исходов в год [1].

Значение гриппа в детской заболеваемости часто недооценивают. Между тем, во время эпидемий количество заболевших детей может превышать 30% детской популяции, риск заболевания у детей в 1,5–3 раза выше, чем у взрослых [2, 3]. Дети чаще взрослых болеют гриппом В, по клинической картине и тяжести мало отличающимся от гриппа А [3, 4]. Длительность выделения вируса у детей гораздо больше, чем у взрослых (в среднем 10–14 сут), что делает их опасным источником инфекции для других членов семьи и контактных лиц по детским и иным учреждениям [4]. У детей грипп чаще протекает в тяжелых формах и способен вызывать серьезные осложнения: ларинготрахеит, бронхит [3, 5]. В 20–60% случаев у больных детей развивается острый средний отит [6]. Грипп у детей наносит большой экономический и социальный ущерб как за счет прямых расходов на лечение, так и в связи с временной нетрудоспособностью родителей для ухода за больным ребенком [3].

Существует две группы мер по профилактике и лечению гриппа у детей: иммунизация инактивированными вакцинами и назначение этиотропных противовирусных агентов. Лекарственные средства (ЛС) с доказанной эф-

А.Б. Ivanyuk¹, А.С. Kolbin²¹ Saint-Petersburg State Pediatric Medical Academy² Saint-Petersburg State University

Oseltamivir medication in the pediatric practice: the review

FLU IN CHILDREN IS CHARACTERIZED BY HIGH INCIDENCE, OFTEN DEVELOPMENT OF COMPLICATIONS, LONG VIRUS EXTRACTION. MEASURES FOR ITS PROPHYLAXIS AND TREATMENT INCLUDE THE USAGE OF VACCINES AND ETIOTROPIC MEDICATIONS, IN PARTICULAR, THOSE OF THE NEURAMINIDASE INHIBITOR GROUP WHICH ARE CONSIDERED TO BE EFFICIENT AND SAFE IN CHILDREN. OSELTAMIVIR IS THE MOST WIDESPREAD DRUG OF THIS GROUP IN THE PEDIATRIC PRACTICE. THE OBJECTIVE OF THIS RESEARCH WAS THE ANALYSIS OF FOREIGN WORKS DEVOTED TO THE USE OF OSELTAMIVIR IN CHILDREN FROM THE EVIDENCE-BASED MEDICINE VIEWPOINT. AS A RESULT, TWO MULTICENTER DOUBLE BLIND PLACEBO-CONTROLLED TRIALS WERE FOUND, WHICH INCLUDED 1029 CHILDREN OTHER TRIALS DEVOTED TO THE STUDY OF DIFFERENT ASPECTS OF THIS PROBLEM. THEY SHOWED THAT IN CHILDREN WITHOUT CO-MORBIDITIES, OSELTAMIVIR EVIDENTIALLY REDUCES THE DURATION OF DISEASE, DURATION OF FEVER, COUGH, RHINITIS AND THE FREQUENCY OF COMPLICATIONS; IN CASE OF BRONCHIAL ASTHMA, HOWEVER, THESE CHANGES ARE BELOW STATISTICAL SIGNIFICANCE. OSELTAMIVIR SHOWS HIGH TOLERABILITY IN CHILDREN, AND ADVERSE EVENTS SELDOM OCCUR.

KEY WORDS: OSELTAMIVIR, NEURAMINIDASE INHIBITORS, CHILDREN.

фективностью в отношении вируса гриппа подразделяют на две группы: блокаторы M2 ионных каналов (римантадин и амантадин), активные только в отношении вируса гриппа А, и ингибиторы вирусной нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), активные в отношении вирусов гриппа А и В [3]. В последнее время все чаще выявляют вирусы гриппа, устойчивые к блокаторам M2 ионных каналов, распространенность которых достигает 90% [7]. Более новая группа ЛС — ингибиторы нейраминидазы — в последнее время завоевала популярность благодаря своей эффективности и безопасности. Она представлена на рынке двумя препаратами: осельтамивиром, который назначают перорально, и занамивиром, который вводят ингаляционным путем. В России зарегистрированы оба ингибитора нейраминидазы, причем осельтамивир разрешен у детей старше 1 года, занамивир — у детей старше 5 лет. Цель настоящего исследования заключалась в анализе клинических исследований (КИ), посвященных использованию осельтамивира (Тамифлю, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) в детской практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ КИ по использованию осельтамивира у детей (до 18 лет). Поиск проводили по базам данных Cochrane Central Register of Controlled Trials (январь 2008 г.), MEDLINE (январь 2008 г.). Были включены контролируемые рандомизированные и нерандомизированные КИ. В анализ не включали КИ, проведенные на территории бывшего СССР и России. Для оценки надежности доказательств полученной информации использовали категории надежности, предложенные М. Eccles et al. (1998): Ia — результаты мета-анализа рандомизированных контролируемых КИ; Ib — результаты одного рандомизированного контролируемого КИ; IIa — результаты одного нерандомизированного контролируемого КИ; III — результаты описательного КИ типа сравнительного и описание отдельных клинических случаев; IV — результаты отчета комитета экспертов или мнение известных специалистов [8]. При поиске использовали такие ключевые слова, как «oseltamivir», «neuraminidase inhibitors», «children».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При использовании ключевого слова oseltamivir было получено 686 ссылок, при комбинации oseltamivir и children — 145, при комбинации neuraminidase inhibitors и children — 161. При анализе ссылок обнаружены лишь два рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых КИ по оценке эффективности осельтамивира при лечении гриппа у детей (категория доказательности 1b), один систематический обзор двойных слепых рандомизированных КИ по использованию ингибиторов нейраминидазы для лечения и профилактики гриппа у детей, один мета-анализ с систематическим обзором КИ по применению ингибиторов нейраминидазы для лечения и профилактики гриппа, включавший КИ в детском возрасте [9–12]. Кроме того, обнаружены два нерандомизированных неконтролируемых КИ (категория доказательности III), три фармакокинетических исследования осельтамивира в детском возрасте, два фармакоэкономических исследования, одно ретроспек-

тивное КИ и одно исследование частоты появления осельтамивир-резистентных мутантов вируса гриппа у детей на фоне лечения осельтамивиром [13–20]. Краткая характеристика КИ представлена в таблице.

В литературе существуют сведения лишь о двух рандомизированных двойных-слепых плацебо-контролируемых КИ осельтамивира при лечении гриппа у детей, имеющих уровень доказательности Ib. Эти КИ охватили в общей сложности 1029 детей в возрасте 1–12 лет [9, 10]. Только одно из них включало детей без сопутствующей патологии и выявило статистически значимое уменьшение длительности заболевания при лечении осельтамивиром [9].

В 2001 г. были опубликованы результаты проведенного в США многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, призванного оценить эффективность, безопасность и переносимость осельтамивира при гриппе у детей. В нем участвовало 695 детей в возрасте от 1 до 12 лет. Критериями включения были лихорадка не ниже 38°C, кашель и насморк в течение не более 48 ч. Участники исследования получали в течение 5 дней осельтамивир в дозе 2 мг/кг 2 раза в день или плацебо. Основными показателями эффективности служили время до разрешения заболевания, исчезновения кашля и насморка, возвращения к нормальной жизнедеятельности и нормализации температуры тела. Среди всех участников у 452 детей (65%) был лабораторно подтвержден грипп. Из них 235 получали плацебо, 217 — осельтамивир. У детей, получавших осельтамивир, длительность заболевания была на 26% (36 ч) меньше по сравнению с группой плацебо (соответственно 101 и 137 ч, разница статистически значима). Кроме того, у них была меньше продолжительность кашля [на 32 ч (42%)], насморка и лихорадки [на 25 ч (36%)]. Острый средний отит развивался на 44% реже (12 против 21%). Антибиотики в связи с бактериальными осложнениями (средний отит, синусит, бронхит или пневмония) детям, получавшим осельтамивир, назначали значимо реже (на 40%) по сравнению с группой плацебо. Переносимость осельтамивира в целом была удовлетворительной, однако в 5,8% случаев отмечали рвоту. Прекращение лечения из-за нежелательных явлений происходило редко (1,8% в группе осельтамивира, 1,1% в группе плацебо). Лечение осельтамивиром не влияло на специфический иммунный ответ против вируса гриппа. В итоге, авторами было сделано заключение, что осельтамивир эффективен и хорошо переносится при гриппе у детей, если лечение начато в первые 48 ч от начала заболевания [9].

В 2005 г. были опубликованы результаты другого многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого КИ. Авторы оценивали эффективность осельтамивира при гриппе у детей с бронхиальной астмой. В исследовании участвовало 334 ребенка в возрасте 6–12 лет. Обнаружить статистически значимое различие в длительности заболевания между группой, получавшей осельтамивир, и группой плацебо не удалось. Тем не менее, в первой группе пациентов отмечено статистически значимое повышение объема форсированного выдоха за 1 с по сравнению с группой плацебо, а приступы бронхиальной астмы до 7-х суток гриппа у детей, получавших осельтамивир, на-

Таблица. Исследования по осельтамивиру у детей

Вид исследования [ссылка]	Пациенты (n)	Возраст участников, лет	Показание к включению в исследование
Открытое фармакокинетическое [15]	18	5–18	Исследование фармакокинетики у здоровых детей
Фармакокинетическое, II этап [15]	87	1–12	Симптомы гриппа
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [9]	695	1–12	Лихорадка не ниже 38°C, жалобы на кашель и насморк в течение менее, чем 48 ч
Открытое фармакокинетическое [16]	20	1–5	Исследование фармакокинетики у здоровых детей
Открытое неконтролируемое нерандомизированное когортное [13]	32	6–23	Профилактика гриппа у иммунодепрессивных больных
Описательное исследование резистентности вируса гриппа у детей, получавших осельтамивир [20]	50	Нет данных	Дети с гриппом А, получавшие осельтамивир
Систематический обзор двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований по сравнению ингибиторов нейраминидазы с плацебо или другими противовирусными средствами [11]	1500	до 12 лет	Симптомы гриппа
Фармакоэкономическое исследование «стоимость-эффективность» [17]		1–12	Анализ стоимости-полезности применения осельтамивира
Многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое [10]	334	6–12	Инфицирование вирусом гриппа у детей с бронхиальной астмой
Фармакоэкономическое исследование «стоимость-эффективность» [18]		Гипотетические дети в возрасте 2, 7 и 15 лет	Определение стоимости-эффективности экспресс-диагностики и противовирусной терапии гриппа
Нерандомизированное сравнительное исследование эффективности осельтамивира при гриппе А и гриппе В [14]	489	1–15	Грипп А или В
Ретроспективное исследование [19]	24 854	1–12 лет	Перенесенный между 2000 и 2004 г. грипп, по данным базы Medstat's MarketScan Research Database
Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований [12]		1–65 лет	
Рандомизированное контролируемое исследование эффективности осельтамивира для профилактики гриппа [21]	1110	От 1 года	Больные гриппом и лица (дети и взрослые), находившиеся с ними в семейном контакте

блюдали значительно реже. Переносимость ЛС также была хорошей. Авторы пришли к выводу, что осельтамивир безопасен у детей с бронхиальной астмой, а также способен улучшать функцию внешнего дыхания и снижать частоту приступов бронхиальной астмы во время гриппа [10].

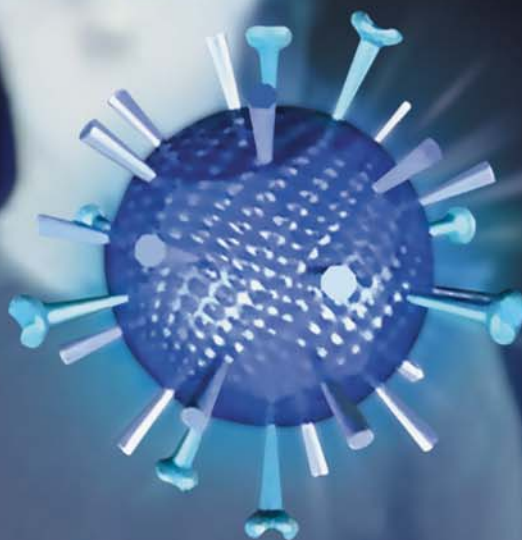
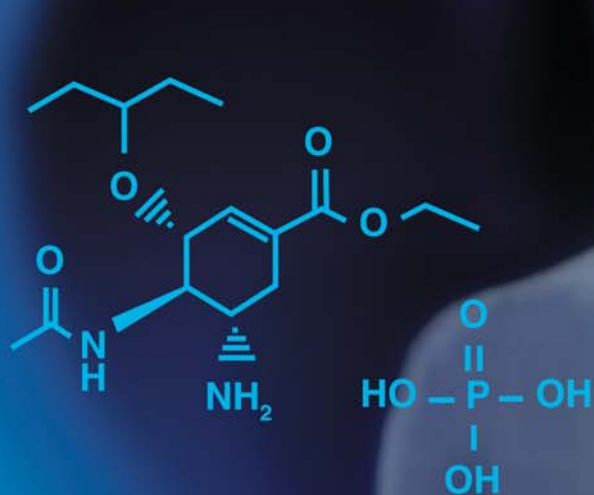
Что касается данных о профилактике гриппа у детей, то мы обнаружили только одно рандомизированное контролируемое КИ эффективности осельтамивира для профилактики заражения гриппом при семейном контакте. Особенно важно, что в анализ была включена информация о 222 контактных детях. При доказанном лабораторно гриппе эффективность профилактики у детей, находившихся в семейном контакте с больными, составила 55%, однако различие от контрольной группы не было статистически значимым [21].

Получены данные о нескольких неконтролируемых нерандомизированных КИ осельтамивира у детей. Так, в

одно из них, посвященное сравнению эффективности осельтамивира при гриппе А и гриппе В, было включено 489 детей 1–15 лет. Обнаружено, что при лечении осельтамивиром длительность лихорадки у больных гриппом В (особенно у детей младшего возраста), была статистически значимо выше, по сравнению с больными гриппом А (соответственно 2,18 и 1,31 сут). Концентрация осельтамивира, подавляющая 50% вирусов, была значительно выше при гриппе В ($75,4 \pm 41,7$ нмоль/л), чем при гриппе А ($0,3 \pm 0,1$ нмоль/л). Был сделан вывод, что осельтамивир гораздо менее эффективен при гриппе В у детей младшего возраста [14].

Осельтамивир использовали для профилактики гриппа во время эпидемий у пациентов детского онкологического центра Гонконга. Все дети были с иммуносупрессией вследствие проведения химиотерапии или трансплантации костного мозга. Из 32 больных, участ-

*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)
107031, Москва, Трубная площадь, дом 2
Тел.: + 7 (495) 229-29-99
Факс: + 7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

вовавших в этом исследовании и получавших во время эпидемии осельтамивир (в дозе 75 мг один раз в день на протяжении 8 нед), гриппом не заболел ни один. Переносимость ЛС, как и в других исследованиях, была признана приемлемой [13].

В 2004 г. опубликованы результаты описательного КИ, проведенного в Японии, где осельтамивир используют особенно широко. Авторы определяли частоту развития резистентности вируса гриппа к осельтамивиру у детей. Установлено, что в процессе лечения осельтамивир-резистентные мутанты вируса гриппа появляются у детей чаще, чем считали ранее, и что дети могут оставаться источниками инфекции даже спустя 5 дней после лечения осельтамивиром [20]. Следует отметить, что в исследование включали пациентов с затянувшимся течением заболевания, с более длительным периодом выделения вируса и более высокими титрами вирусной нагрузки, чем у взрослых, дизайн исследования не позволял выявить связь между резистентностью вируса и клиническим течением заболевания. Кроме того, осельтамивир назначали детям с массой тела 15 кг и менее в дозе, меньшей, чем рекомендуемая (40 мг/сут против 60 мг/сутки) и менее 5 дней. Большая часть данных, полученных от пациентов, пролеченных осельтамивиром по всему миру, свидетельствует о низкой частоте развития резистентности вируса гриппа к ЛС. Так, среди 4000 пациентов частота резистентности составила 0,32% среди взрослых и 4,1% у детей в возрасте 1–12 лет. Большая частота развития резистентности у детей, вероятно, обусловлена более высокой вирусной нагрузкой и более длительным периодом выделения вируса. Уровень резистентности при рутинном использовании осельтамивира в Японии не превышает 0,4% и согласуется с результатами, полученными в исследованиях III фазы. Частота вирусных мутаций, приводящих к снижению чувствительности вируса гриппа к осельтамивиру, у детей остается низкой — 4,1%. Получены данные, что вирусы гриппа со сниженной чувствительностью к осельтамивиру обладают меньшей вирулентностью.

В США было проведено масштабное ретроспективное КИ по влиянию лечения осельтамивиром на риск развития пневмонии и на объем использования медицинских услуг. В исследование включали анонимные данные из базы Medstat's MarketScan Research Database с 2000 по 2004 г. о 24 854 детях в возрасте 1–12 лет, больных гриппом. Из них 4447 больным (17,9%) осельтамивир был назначен в первые сутки, а остальные вообще не получали противовирусного лечения. Хотя статистически значимой разницы в стоимости лечения обнаружено не было, вероятность постановки диагноза пневмонии при последующих посещениях врача у детей, которым был назначен осельтамивир, оказалась на 51,7% меньше. Соответственно, этим детям реже назначали антибиотиков, к ним реже вызывали скорую помощь, что и обеспечило при возрастании расходов на ЛС (за счет осельтамивира) отсутствие изменений в итоговой стоимости лечения [19].

Два фармакоэкономических исследования, проведенные в США и опубликованные в 2004 и 2005 г., показали, что лечение осельтамивиром является наиболее

выгодным с точки зрения показателя «затраты–эффективность» вариантом лечения гриппа [17, 18]. Известно о двух КИ, посвященных исследованию особенностей фармакокинетики осельтамивира в детском возрасте. В их ходе было показано, что у детей старше 1 года скорость метаболизма ЛС и элиминации активного метаболита выше, чем у взрослых, что отражается в более низкой пиковой концентрации и площади под кривой «концентрация–время». Исследователи пришли к выводу, что для поддержания адекватной концентрации ЛС в крови его следует назначать в дозе 2 мг/кг 2 раза в день, а не 1 мг/кг 2 раза в день, как у взрослых. Оптимальную дозировку ЛС у детей в возрасте до 2 лет было решено прояснить в отдельном исследовании [15, 10]. В 2003 г. был опубликован систематический обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых КИ по применению ингибиторов нейраминидазы для лечения и профилактики гриппа А и В. Отдельно проанализировали КИ ингибиторов нейраминидазы у детей. Составители обзора нашли всего два КИ: одно было посвящено применению осельтамивира при лечении гриппа у детей, другое — занамивира [9]. Во всех этих КИ осельтамивир или занамивир сравнивали с плацебо или стандартным противовирусным лечением. Прямое сравнения осельтамивира с занамивиром не проводили ни в одной возрастной группе. По данным анализа, применение осельтамивира уменьшало длительность заболевания (лабораторно подтвержденный грипп) на 1,5 сут. Частота осложнений, требующих назначения антибиотиков, при лечении осельтамивиром снижалась на 35%.

В 2003 г. был опубликован, а в 2007 г. — обновлен Кокрановский систематический обзор КИ по использованию ингибиторов нейраминидазы для профилактики и лечения гриппа у детей. Поиск охватывал Кокрановский центральный регистр контролируемых КИ, базы MEDLINE и EMBASE, регистр КИ компании GlaxoSmithKline, регистр протоколов КИ и базу данных результатов КИ компании Roche, списки литературы в статьях, сайты европейских и американских органов управления здравоохранением. В обзор были включены двойные слепые рандомизированные контролируемые КИ у детей младше 12 лет, сравнивавшие ингибиторы нейраминидазы с плацебо или другими противовирусными средствами. Кроме того, включались сведения о безопасности и переносимости этих ЛС из других источников.

Критериям включения отвечало три КИ, включавших 1500 детей с клиническим диагнозом гриппа, из них у 977 диагноз гриппа был подтвержден лабораторно. Два из этих КИ были посвящены осельтамивиру (рассмотрены выше), одно — занамивиру [9, 10, 22]. Осельтамивир значительно уменьшал длительность заболевания у детей с доказанным лабораторно гриппом без сопутствующей патологии на 26% (36 ч), у детей из «группы риска» (с бронхиальной астмой) уменьшение не было статистически значимым. Занамивир также значительно уменьшал длительность заболевания у детей с лабораторно подтвержденным гриппом без сопутствующей патологии, разница составила 24% (1,25 сут). Данных об использовании занамивира у детей из групп риска най-

дено не было. Из этих двух ЛС только осельтамивир статистически значимо уменьшал частоту осложнений гриппа, особенно острого среднего отита. Авторы обзора сделали заключение, что оба ингибитора нейраминидазы статистически значимо уменьшают длительность гриппа у детей без сопутствующей патологии, однако их эффективность у детей из «групп риска» остается недоказанной. Кроме того, был сделан вывод, что осельтамивир статистически значимо уменьшает частоту осложнений гриппа и может быть эффективен при профилактике гриппа [11].

Известно, что приблизительно 15% людей во всем мире заболевают гриппом ежегодно, а при эпидемиях — до 50%. Это приводит к более интенсивной работе врачей, увеличению общей госпитализации, уменьшению производительности труда, как по собственной болезни, так и по уходу за ребенком. В таких группах как дети и лица старше 65 лет существует еще одна проблема — высокий риск осложнений (со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем) гриппа, в том числе с недопустимо высокой летальностью. Усилия ВОЗ направлены на предотвращение гриппа. Выделяют два основных отдельных подхода — этиотропная профилактика противогриппозными средствами и вакцинация.

В настоящее время в распоряжении практических врачей существует целый ряд этиотропных противогриппозных средств, таких как амантадин, римантадин (блокаторы М2 ионных каналов), занамивир и осельтамивир (ингибиторы нейраминидазы), которые в клинических исследованиях показали свою эффективность для лечения и профилактики гриппа. По данным мета-анализа, клиническая эффективность амантадина и римантадина при профилактике гриппа у здоровых взрослых (без тяжелых сопутствующих заболеваний, в том числе со стороны бронхолегочной системы) достигает 61%, но они вызывают быстрое развитие резистентности [23, 24]. Для занамивира и осельтамивира показатели эффективности у здоровых взрослых схожи — 62% и 61% соответственно [25]. Наиболее перспективным считают использование ингибиторов нейраминидазы [26]. Цель настоящего систематического анализа литературы заключалась в изучении всех КИ по применению в педиатрии осельтамивира.

Известно, что осельтамивира фосфат является пролекарством, его активный метаболит (осельтамивира карбоксилат) — эффективный и селективный ингибитор нейраминидазы вирусов гриппа типа А и В, то есть фермента, обеспечивающего процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшее распространение вируса в организме. Он тормозит рост вируса гриппа *in vitro* и подавляет репликацию вируса и его патогенность *in vivo*, уменьшает выделение вирусов гриппа А и В из организма.

В ходе проведенного анализа литературы обнаружено лишь два КИ, обладающих высоким уровнем доказательности (Ib), одно из которых охватывало только детей с сопутствующей патологией в виде бронхиальной астмы. Уровень доказательности других КИ не превышал III. В одном из обладающих убедительной степенью доказа-

тельности КИ было показано, что осельтамивир при назначении в первые 48 ч заболевания значимо уменьшает длительность гриппа у детей, длительность кашля, насморка и лихорадки, а также частоту осложнений (если эти дети не имеют сопутствующих заболеваний — в частности, бронхиальной астмы) [9]. Во втором качественном исследовании у больных гриппом детей с бронхиальной астмой не удалось обнаружить значимых изменений длительности заболевания при лечении осельтамивиром, хотя на фоне терапии наблюдали уменьшение частоты приступов и улучшение функции внешнего дыхания [10].

Ретроспективное исследование (24 854 детей) показало, что назначение осельтамивира снижает частоту развития пневмонии [19].

Фармакоэкономические исследования указывают, что осельтамивир зачастую является наиболее экономически оправданным выбором лечения гриппа, как предполагаемого (во время эпидемий), так и лабораторно подтвержденного [17, 18]. Что касается профилактики гриппа у детей при семейном контакте, применение осельтамивира также оказалось эффективным [21].

Таким образом, осельтамивир можно считать эффективным для лечения гриппа у детей старше 1 года без сопутствующей патологии. Для уточнения эффективности ЛС при наличии сопутствующих заболеваний необходимы дополнительные КИ. Профилактическое применение осельтамивира у детей при семейном контакте с больными гриппом пока не подкреплено достаточной доказательной базой и требует дальнейшего изучения. Тем не менее, существуют данные, что постконтактная профилактика осельтамивиром снижает риск развития гриппа на 55–80% и эффективна в 60% случаев при гриппе В [27].

Данные о более низкой эффективности осельтамивира при гриппе В, чем при гриппе А, несмотря на крайнюю редкость осельтамивир-резистентных мутантов вируса гриппа в начале лечения, весьма интересны, и эта тема также заслуживает дальнейшего исследования [14].

Кроме того, необходимо оценить, как изменяется тяжесть осложнений гриппа при лечении осельтамивиром. Пока отсутствуют какие-либо данные о сравнительной эффективности осельтамивира и занамивира. Остается неизученной фармакокинетика осельтамивира и его эффективность у детей младше 1 года, хотя известно, что в настоящее время проводят посвященное этому вопросу КИ. Также необходимо выяснить частоту появления осельтамивир-резистентных мутантов вируса гриппа в процессе лечения в связи с появлением данных, что у детей это происходит чаще, чем ранее считали [20]. У взрослых, по недавним оценкам, частота появления осельтамивир-резистентных мутантов вирусов гриппа составляет 0,4%, однако у детей она гораздо выше и достигает 5,4% [28]. В то же время в Японии, где это ЛС используют гораздо чаще, а схемы его применения отличаются от принятых в Европе, долю устойчивых мутантов считают еще большей — до 18% [29].

Необходимо отметить, что согласно стратегическому плану действия ВОЗ в отношении пандемического гриппа [вирус птичьего гриппа (N5N1)], единственным эффективным этиотропным средством в настоящее время

является только осельтамивир [30]. Тем не менее и в отношении этого вируса все чаще обсуждают проблему устойчивости к осельтамивиру, так как резистентные мутанты обнаруживают все чаще, а стандартные схемы применения осельтамивира не всегда эффективны. В связи с этим предложено назначать осельтамивир при птичьей гриппе в более высоких дозах и использовать более длительные курсы [31].

Во всех КИ засвидетельствована хорошая переносимость осельтамивира детьми и низкая частота нежелательных явлений [9, 10]. Осельтамивир не вызывает

нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, ЦНС, системы органов дыхания. Побочные эффекты осельтамивира не требуют отмены терапии и проходят самостоятельно.

В целом, следует признать, что осельтамивир является эффективным и безопасным средством для лечения гриппа у детей старше 1 года. В России осельтамивир (Тамифлю, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария) зарегистрирован у детей по следующим показаниям: лечение гриппа в возрасте старше 1 года; профилактика гриппа у детей старше 1 года.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization Fact sheet №211 Revised March, 2003 — <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en>.
2. Monto A., Sullivan K. Acute respiratory illness in the community: frequency of illness and the agents involved // *Epidemiol. Infect.* — 1993. — № 110. — P. 145–160.
3. Richard J. The role of oseltamivir in the treatment and prevention of influenza in children // *Expert. Opin. Drug Metab. & Toxicol.* — 2007. — № 5. — P. 755–767.
4. Nicholson K. Human influenza. / In: *Textbook of Influenza* (1st Edition). Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J. (Eds), Blackwell Science, Oxford, UK (1998).
5. Cox N., Subbarao K. Influenza // *Lancet.* — 1999. — № 354. — P. 1277–1282.
6. Heikkinen T. Influenza in children // *Acta Paediatr.* — 2006. — 95. — P. 778–784.
7. Bright R., Medina M., Xu X. et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern // *Lancet.* — 2005. — № 366. — P. 1175–1181.
8. Eccles M., Freemantle N., Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care // *BMJ.* — 1998. — 316 (7139). — P. 1232–1235.
9. Whitley R., Hayden F., Reisinger K. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // *Pediatr Infect Dis J.* — 2001. — V. 20, № 2. — P. 127–133.
10. Johnston S., Ferrero F., Garcia M. et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma // *Pediatr/ Infect/ Dis/ J.* — 2005. — V. 24, № 3. — P. 225–232.
11. Matheson N., Harnden A., Perera R. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3. Art. No.: CD002744. DOI: 10.1002/14651858.CD002744.pub2 (Update: *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (1):CD002744).
12. Nicola J., Alexander J., Keith R. et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials // *BMJ.* — 2003. — № 326. — P. 1235–1240.
13. Chik K., Li C., Chan P. et al. Oseltamivir prophylaxis during the influenza season in a paediatric cancer centre: prospective observational study // *Hong Kong Med J.* — 2004. — V. 10, № 2. — P. 103–106.
14. Sugaya N., Mitamura K., Yamazaki M. et al. Lower clinical effectiveness of oseltamivir against influenza B contrasted with influenza A infection in children // *Clin. Infect. Dis.* — 2007. — V. 44, № 2. — P. 197–202.
15. Oo C., Barrett J., Hill G. et al. Pharmacokinetics and Dosage Recommendations for an Oseltamivir Oral Suspension for the Treatment of Influenza in Children // *Pediatric Drugs.* — 2001. — P. 229–238.
16. Charles O., George H., Albert D. et al. Pharmacokinetics of anti-influenza prodrug oseltamivir in children aged 1–5 years // *European Journal of Clinical Pharmacology.* — 2003. — P. 411–415.
17. 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. — V. 24, № 7. — P. 395–407.
18. Rothberg M., Fisher D., Kelly B. et al. Management of influenza symptoms in healthy children: cost-effectiveness of rapid testing and antiviral therapy // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2005. — V. 159, № 11. — P. 1055–1062.
19. Barr C., Schulman K., Iacuzio D. et al. Effect of oseltamivir on the risk of pneumonia and use of health care services in children with clinically diagnosed influenza // *Curr. Med. Res. Opin.* — 2007. — V. 23, № 3. — P. 523–531.
20. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study // *Lancet.* — 2004. — V. 364, № 9436. — P. 759–765.
21. Hayden F., Belshe R., Villanueva C. et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without post exposure prophylaxis // *Journal of Infectious Diseases.* — 2004. — P. 440–449.
22. Hedrick J., Barzilai A., Behre U. et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2000. — V. 19, № 5. — P. 410–417.
23. Jefferson T., Demicheli V., Di Pietrantonj C. et al. Amantadine and rimantadine for influenza A in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (2):CD001169.
24. Bright R., Medina M., Xu X. et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern // *Lancet.* — 2005. — V. 366, № 9492. — P. 1175–1181.
25. Jefferson T., Demicheli V., Di Pietrantonj C. et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3:CD001265.
26. Gilbert D., Moellering R., Epiopoulos G., Sande M. (eds). *The Sanford guide to antimicrobial therapy* (thirty-seven edition). USA; 2007.
27. Hayden F., Belshe R., Villanueva C. et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis // *J. Infect. Dis.* — 2004. — V. 189, № 3. — P. 440–449.
28. Aoki F.Y., Boivin G., Roberts N. Influenza virus susceptibility and resistance to oseltamivir // *Antivir Ther.* — 2007. — 12 (4 Pt. B). — P. 603–616.
29. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y. et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study // *Lancet.* — 2004. — V. 364, № 9436. — P. 759–765.
30. http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_EPR_GIP_2006_2/ru/index.html.
31. de Jong M., Thanh T., Khanh T. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — V. 353, № 25. — P. 2667–2672.