

Осельтамивир (тамифлю) и возможность его применения при пандемии гриппа*

П. Уорд, И. Смолл, Дж. Смит, П. Сьютер, Р. Дутковски
Рош Продактс Лтд., Велвин Гарден Сити, Гертц, Великобритания;

Ф. Хоффманн-Ля Рош, Базель, Швейцария;

Ф. Хоффманн-Ля Рош Инк., Натли, США

J Antimicrobial Chemotherapy 2005; 55: Suppl S1: 5—21

В статье обобщены данные о возможностях применения осельтамивира фосфата (тамифлю) при пандемии гриппа. Рассмотрены следующие вопросы.

1. Теоретическое обоснование подавления активности нейраминидазы как стратегического подхода в борьбе с пандемией гриппа, в том числе условия, которые могут помешать осуществлению этой стратегии.
2. Информация о биологических свойствах птичьего гриппа, изученных на моделях животных, вопросы подбора доз и продолжительности применения препарата человеком в случае пандемии гриппа.
3. Активность осельтамивира *in vitro* и новые ферменты, действующие на нейраминидазы вируса гриппа.
4. Активность осельтамивира *in vivo* на моделях животных.
5. Сведения об эффективности различных доз и о безопасности препарата по результатам клинических исследований; информация может быть использована при лечении гриппа в случае пандемии.
6. Опубликованные данные по применению осельтамивира в целях профилактики межвидовой передачи вируса птичьего гриппа и заражения работников скотобоев и ветеринарных служб, основанные на опыте, полученном в Нидерландах, Тайланде и Вьетнаме.
7. Опубликованные данные по применению осельтамивира для лечения птичьего гриппа у человека по опыту Нидерландов и Вьетнама.
8. Информация об условиях хранения, подготовке и применении различных лекарственных форм осельтамивира при пандемии гриппа.
9. Рекомендации для дополнительных исследований на животных и клинических исследований,

которые необходимо провести при возникновении вспышки, вызванной новым штаммом гриппа, в целях выработки конкретных инструкций, основанных на фактических данных, а не результатах экстраполяции.

Осельтамивир является предшественником осельтамивира карбоксилата, проявляющим активность при приеме внутрь. Действие осельтамивира карбоксилата основано на специфическом подавлении вирусной нейраминидазы. Показана клиническая эффективность осельтамивира в лечении и химиопрофилактике гриппа у взрослых и детей. Препарат зарегистрирован в 80 странах мира.

Активность осельтамивира карбоксилата в условиях *in vitro*

Осельтамивира карбоксилат (активный метаболит исходного предшественника осельтамивира) является мощным избирательным ингибитором всех подтипов нейраминидазы вируса гриппа. Его концентрации, необходимые для подавления активности нейраминидазы, были определены в результате применения модификации метода на основе 2'-(4-метилумбеллиферил)-D-N-ацетил-нейроаминокислоты (MUNANA) в качестве субстрата, описанного ранее. Осельтамивира карбоксилат подавляет активность нейраминидазы в концентрации IC_{50} s в нижней части наномолярного диапазона. Осельтамивир обладает высокой специфичностью к нейраминидазе вируса гриппа: даже в концентрации 1 мМ он проявляет незначительную активность или вообще не активен в отношении нейраминидазы других вирусов, кроме вируса гриппа. Несмотря на то что за последние 100 лет в кровотоке человека циркулировали вирусы гриппа, содержащие только подтипы N1 и N2 нейраминидазы, и именно эти вирусы могут вызвать пандемию гриппа в будущем, не исключено, что будущая пандемия может быть обусловлена вирусом гриппа А с другими подтипами нейраминидазы —

* Печатается в сокращенном виде с разрешения компании Хоффман ля Рош, Москва.

N3 — N9. Каждый подтип нейраминидазы может комбинироваться с подтипами гемагглютинирина (H1 — H16). Значения активности осельтамивира карбоксилата в отношении нейраминидазы подтипов N3 — N9 (IC_{50} 0,3—1,5 нМ) близки к значениям геометрической средней IC_{50} по данным аналогичного анализа (N1=1,54 нМ, N2=0,43 нМ), проведенного приблизительно на 900 клинических культурах, собранных со всего мира за период 1996—1999 гг. Значение активности осельтамивира карбоксилата для нейраминидазы типа A/Chicken/Pennsylvania/1370/83 (H5N2) составило 1,3 нМ.

Исследование противовирусной активности *in vitro* в отношении выявляемого в настоящее время штамма A/Vietnam/1194/04 (H5N1) установило, что этот вирусный штамм чувствителен к осельтамивиру карбоксилату, при этом среднее значение 50% эффективной концентрации для подавления образования колоний не превышает 10 нМ.

Показана эффективность осельтамивира в условиях *in vitro* и *in vivo* у мышей, зараженных рекомбинантным вирусом гриппа А, содержащим гены H1 и N1 вируса, вызвавшего пандемию 1918 г.

Исследования у человека

Эффективность осельтамивира в лечении гриппа подтверждена данными нескольких клинических исследований. Основными преимуществами осельтамивира являются более быстрое разрешение болезни, нормализация состояния и восстановление трудоспособности в более короткие сроки. Эффективность препарата не сводится только к более быстрой ликвидации симптомов. Имеются данные, явно указывающие на снижение частоты вторичных осложнений со стороны нижних дыхательных путей (в том числе бронхита, пневмонии) и частоты госпитализаций. Вероятность развития инфекции нижних дыхательных путей, обусловленной гриппом, у больных, получавших осельта-

мивир, по сравнению с контролем (плацебо) была ниже на 55%. В категории больных, имеющих повышенный риск таких осложнений, отмечалось снижение на 34% частоты инфекций нижних дыхательных путей, требующих проведения антибиотикотерапии, и на 59% — частоты госпитализаций.

Эффективность терапии осельтамивиром также показана у детей в возрасте 1 года и старше. В группе, получавшей осельтамивир, выздоровление наступало на 36 ч раньше, чем в контрольной группе — плацебо. Основным осложнением гриппа у детей младшего возраста является отит среднего уха. В указанном исследовании применение осельтамивира приводило к снижению на 44% частоты новых случаев отита, что указывает на преимущество системной терапии осельтамивиром. У детей со слабой или умеренной формами бронхиальной астмы наблюдалось небольшое, но достоверное увеличение объема форсированного выдоха за 1 с.

Данные, полученные в ходе клинических исследований беременных женщин и постмаркетингового применения осельтамивира, не показали наличие каких-либо признаков способности осельтамивира вызывать нарушения развития плода. Тем не менее учитывая отсутствие данных контролируемых исследований у беременных, рекомендуется назначать осельтамивир беременным женщинам или кормящим матерям только в том случае, если польза от его применения существенно превосходит потенциальный риск для ребенка.

Таким образом, на основе опыта применения осельтамивира можно сделать вывод об эффективности и безопасности использования препарата. Профилактическое применение осельтамивира у лиц с ослабленным иммунитетом не снижает формирование иммунного ответа, что также может являться дополнительным защитным фактором в отношении вирусов того же штамма с антигенной перекрестной реактивностью.

Референт И.М. Османов