

Обзор литературы

Ю.Б. Белан, М.В. Старикович

Омская государственная медицинская академия

Возможности применения ингибиторов нейраминидазы для лечения и профилактики гриппа*

ВИРУСЫ ГРИППА ВЫЗЫВАЮТ ЕЖЕГОДНЫЕ ЭПИДЕМИИ С ПОРАЖЕНИЕМ ПРИБЛИЗИТЕЛЬНО 20% ПОПУЛЯЦИИ. В ПЕРИОД ПОДЪЕМА ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ГРИППОМ НЕОБХОДИМЫ ЭКСТРЕННЫЕ ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЕ И ЛЕЧЕБНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА СКОРЕЙШЕЕ КУПИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ИНФЕКЦИИ И ВКЛЮЧАЮЩИЕ ПРИМЕНЕНИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ СРЕДСТВ. ОСНОВНЫЕ ЦЕЛИ НАЗНАЧЕНИЯ СПЕЦИФИЧЕСКИХ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ГРИППА ЗАКЛЮЧАЮТСЯ В УМЕНЬШЕНИИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ И ТЯЖЕСТИ ВЕДУЩИХ СИМПТОМОВ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СНИЖЕНИИ РИСКА ОСЛОЖНЕНИЙ, А ТАКЖЕ ПРЕДОТВРАЩЕНИИ ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ. РАЗРАБОТАНЫ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, ЭФФЕКТИВНО ИНГИБИРУЮЩИЕ РЕПЛИКАЦИЮ ВИРУСА ГРИППА. В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ ДОСТУПНЫ ПРЕПАРАТЫ ПЕРВОГО ПОКОЛЕНИЯ — ПРОИЗВОДНЫЕ АДАМАНТАНА (АМАНТАДИН И РИМАНТАДИН) И ПРЕПАРАТЫ ВТОРОГО ПОКОЛЕНИЯ — ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ (ОСЕЛЬТАМИВИР И ЗНАМИВИР). БЫСТРОЕ НАРАСТАНИЕ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ВИРУСА ГРИППА К АДАМАНТАНАМ ОБУСЛОВЛИВАЕТ НЕОБХОДИМОСТЬ БОЛЕЕ ШИРОКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, ВЫСОКО ЭФФЕКТИВНЫХ В ОТНОШЕНИИ ВИРУСА ГРИППА А И В, А ТАКЖЕ ВИРУСА ПТИЧЬЕГО ГРИППА (H5N1).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ИНГИБИТОРЫ НЕЙРАМИНИДАЗЫ, АДАМАНТАНЫ, ОСЕЛЬТАМИВИР, ЗНАМИВИР, H3N2, H5N1.

42

Контактная информация:

Белан Юрий Борисович,
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой детских
инфекционных болезней Омской
государственной медицинской академии
Адрес: 644029, Омск,
ул. 19 Парт. съезда, д. 16,
тел. (3812) 67-32-00
Статья поступила 17.03.2007 г.,
принята к печати 16.08.2007 г.

На острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) приходится приблизительно 90% случаев всей инфекционной патологии, они остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем в мире. Наибольшее значение имеют вирусы гриппа А, непредсказуемость которых обусловлена антигенным дрейфом и шифтом, приводящими к частичному или полному изменению групповых детерминант — гемагглютинаина и нейраминидазы. По данным Центра контроля заболеваемости и профилактики в США ежегодно количество госпитализированных с ОРВИ, вызванной вирусом гриппа, превышает 200 000 человек, количество летальных случаев достигает 36 000 [1]. Наиболее восприимчивы к вирусу гриппа дети до 5 лет и лица старше 65 лет, у которых чаще всего регистрируют тяжелые и осложненные формы гриппа (пневмония, острый средний отит, синусит, бронхит, бронхиолит, миокардит, энцефалит), а также летальные исходы [2]. Анализ заболеваемости в США выявил, что ежегодно гриппом А и В болеют приблизительно 40 000 детей, причем на детей в возрасте от 5 до 18 лет приходится только 29% [3]. Вирус гриппа вызывает патологию не только респираторного тракта, но и играет существенную роль

* См. также материалы IV Международного конгресса по гриппу в Торонто, С. 110.

Yu.B. Belan, M.V. Starikovich

Omsk State Medical Academy

Opportunities for application of the neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of the flu

FLU VIRUSES CAUSE YEARLY EPIDEMICS WITH THE LESION OF APPROXIMATELY 20% OF POPULATION. DURING THE INCREASE OF THE FLU SICKNESS RATE, IT IS NECESSARY TO TAKE URGENT ANTIEPIDEMIC AND TREATMENT STEPS AIMED TO REDUCE THE SPREAD OF AN INFECTION AS SOON AS POSSIBLE AND INCORPORATING THE APPLICATION OF THE SPECIFIC ANTIVIRAL MEDICATIONS. THE MAJOR AIMS FOR PRESCRIPTION OF THE SPECIFIC ANTIVIRAL MEDICATIONS IN FLU TREATMENT ARE TO REDUCE THE DURATION AND SEVERITY OF THE LEADING DISEASE SYMPTOMS, RISKS OF COMPLICATIONS, AS WELL AS TO PREVENT THE LETHAL OUTCOMES. THERE WERE DEVELOPED MEDICATIONS, EFFECTIVELY INHIBITING THE REPLICATION OF B FLU VIRUS. AT PRESENT, THERE ARE THE 1ST GENERATION MEDICATIONS AVAILABLE — ADAMANTANE DERIVATIVES (AMANTADINE AND RIMANTADINE) AND THE 2ND GENERATION MEDICATIONS — NEURAMINIDASE INHIBITORS (OSELTAMIVIR AND ZANAMIVIR). THE FAST INCREASE OF THE FLU VIRUS RESISTANCE TOWARDS ADAMANTANES DETERMINE THE NECESSITY OF A WIDER APPLICATION OF NEURAMINIDASE INHIBITORS, WHICH ARE HIGHLY EFFECTIVE IN RESPECT FLU VIRUSES OF A AND B, AS WELL AS AVIAN FLU VIRUS (H5N1).

KEY WORDS: NEURAMINIDASE INHIBITORS, ADAMANTANES, OSELTAMIVIR, ZANAMIVIR, H3N2, H5N1.

в развитии острого среднего отита (приблизительно 3–5%) в период подъема заболеваемости гриппом [4, 5]. Возбудитель гриппа относится к РНК-вирусам семейства ортомиксовирусов, тропен к эпителию верхних и нижних дыхательных путей. Вирусы гриппа А и В обуславливают развитие сезонных эпидемий, а также пандемий, возникающих с интервалом 20–30 лет (при образовании нового серотипа вируса).

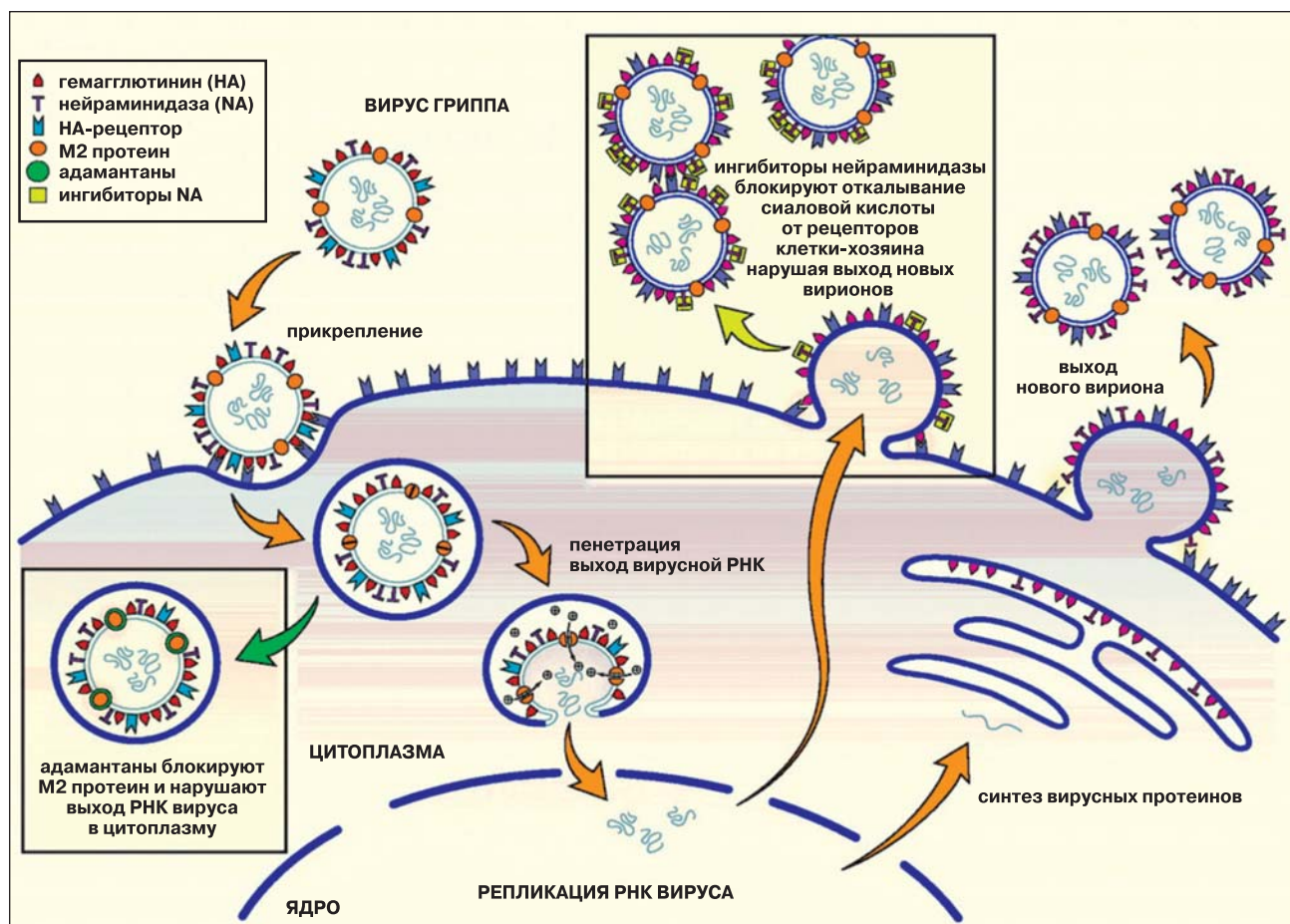
Вирус гриппа А имеет два поверхностных гликопротеида, гемагглютинин (Н1–Н16) и нейраминидазу (N1–N9), определяющих специфический штамм вируса. На сегодняшний день в период подъема заболеваемости гриппом в 99,3% регистрируется H3N2-серотип, на H1N1-серотип приходится только 0,7% случаев [6]. Вариабельность гемагглютинина и нейраминидазы позволяет вирусу «уклоняться» от иммунной системы человека. Взаимодействие гемагглютинина с гликопротеинами, расположенными на мембране клетки-хозяина и содержащими сиаловые кислоты, приводит к проникновению вируса гриппа в клетку в виде эндосомы. Изменение рН в эндосоме вызывает открытие ионных каналов М2 матричного протеина, расположенного на мембране вируса гриппа, выход вирусной РНК в цитоплазму клетки-хозяина с последующей транскрипцией, трансляцией и сборкой новых вирионов (рис.).

Блокирование ионных каналов М2 матричного протеина вируса гриппа А нарушает репликации вируса, на этом механизме основано действие симметричного трициклического амина — амантадина, синтезированного в

1961 г. и разрешенного к применению в 1966 г. В 1993 г. был выпущен его аналог римантадин [7]. К недостаткам адамантанов относят избирательное действие на вирус гриппа А (вирусы гриппа В и С не имеют в своей структуре М2 матричный протеин). Применение адамантанов нередко сопровождается побочными эффектами, такими как тошнота, головная боль, нарушение сна, в более редких случаях (1–5%) — беспокойство, раздражительность, астения особенно при приеме амантадина [8].

После внутриклеточной сборки вновь образованные вирионы группируются вблизи клеточной мембраны, отщепляются от последней с помощью нейраминидазы, выходят во внеклеточное пространство и в последующем инфицируют новые клетки. Без нейраминидазы инфекция, вызванная вирусом гриппа, была бы ограничена одним кругом репликации, при этом отсутствовали бы клинические проявления заболевания. Поэтому еще в 1970 г. была предпринята первая попытка создания ингибиторов нейраминидазы [9], увенчавшаяся успехом только в 1983 г. после открытия трехмерной структуры нейраминидазы вируса гриппа [10]. Ингибиторы нейраминидазы блокируют способность вирусов гриппа А и В отщеплять остатки сиаловых кислот от гликопротеиновых рецепторов, расположенных на мембране инфицированной клетки-хозяина, и, таким образом, подавляют выход из нее новых вирионов и прекращают репликацию вирусов (рис. 1). К настоящему времени идентифицированы девять различных типов нейрами-

Рис. Механизм действия адамантанов и ингибиторов нейраминидазы на цикл развития вируса гриппа [Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs // CMAJ. — 2003. — V. 168, № 1 — P. 49–56].



нидазы, однако активные участки гликопротеида практически идентичны, поэтому ингибиторы нейраминидазы эффективны в отношении любого подтипа вируса гриппа.

В настоящее время для лечения и профилактики гриппа используют ингибиторы нейраминидазы осельтамивир (Тамифлю, Ф. Хоффманн-Ля Рош, Швейцария) и занамивир (Relenza; GlaxoSmith-Kline, в РФ не зарегистрирован). Ограниченное применение специфических противовирусных препаратов обусловлено прежде всего отсутствием в большинстве случаев этиологической расшифровки ОРВИ или их поздней диагностикой — через 24–48 ч от появления первых симптомов заболевания, когда и адамантаны, и ингибиторы нейраминидазы неэффективны.

В 2006 г. Центр контроля заболеваний и профилактики США опубликовал материалы, согласно которым в последние годы отмечена необычайно высокая резистентность (более 90%) вируса гриппа H3N2 к адамантанам [11]. Этот процесс вызван точечными мутациями S31N (нарушение последовательности аминокислот, серина и аспарагина, в позиции 26, 27, 30, 31 и 34) в структуре M2 протеина, возникающими как спонтанно, так и во время лечения данными препаратами [12]. По данным L. Barclay (2006), резистентность вируса гриппа H3N2 к амантадину и римантадину в мире увеличилась с 1,8% (2001–2002 гг.) до 12,3% (2003–2004 гг.), а в США с 1,9% (2003–2004 гг.) до 14,5% (2004–2005 гг.) [13].

Избирательное действие адамантанов на вирус гриппа А, высокая резистентность вируса к данным препаратам, привели к более широкому использованию ингибиторов нейраминидазы для лечения и профилактики гриппа.

Осельтамивир выпускают в капсулах и порошке для приготовления суспензии. Препарат обладает высокой биодоступностью при пероральном приеме, адсорбируясь из желудочно-кишечного тракта конвертируется печеночными эстеразами в активный метаболит — осельтамивир карбоксилат, который соединяясь с гидрофобным «карманом» активного участка нейраминидазы вируса гриппа, блокирует способность последнего отщеплять остатки сиаловой кислоты от гликопротеидных рецепторов, расположенных на мембране инфицированной клетки. Осельтамивир выводится преимущественно почками (> 99%), период полувыведения составляет 6–10 ч. Необходимо назначение препарата в первые 24–48 ч от начала заболевания (пик репликации вируса гриппа приходится на период 24–72 ч после инфицирования эпителия респираторного тракта), продолжительность терапии составляет 5 дней [14].

Из-за возможного токсического действия препарата на центральную нервную систему у детей грудного возраста, осельтамивир разрешен к применению у взрослых и детей старше 12 мес [15]. У детей дозу препарата рассчитывают в зависимости от массы тела: для лечения — 4 мг/кг/сут, для профилактики — 2 мг/кг/сут. Эффективность постэкспозиционной профилактики составляет 68–89%, сезонной профилактики у невакцинированных — 84%, у вакцинированных — 92% [16–18].

Резистентность вируса гриппа к осельтамивиру наблюдают с частотой 0,9%, она обусловлена следующими мутациями: заменой аргинина на лизин (R292K) в N2, глутамата на валин (E119V) в N2, гистидина на тирозин (H274Y) в N1 [19]. В 2003–2004 гг. был проведен мони-

торинг применения осельтамивира в Японии — стране, в которой зарегистрировано рекордное количество населения, получившего данный препарат для лечения гриппа (приблизительно 6 млн курсов), эквивалентное 5% населения земного шара [20]. Фенотипический и генотипический анализ 1180 изолятов вирусов гриппа, выделенных в 74 лабораториях Японии в ходе мониторинга, показал, что только 3 изолята обладают резистентностью к осельтамивиру (2 варианта E119V и 1 вариант R292K).

Эффективность осельтамивира, назначенного в течение 48 ч после появления первых симптомов гриппа у детей 1–12 лет, была оценена в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом испытании [21]. В группе, получавшей осельтамивир, лихорадка исчезала на 25 ч раньше, а средняя продолжительность заболевания была на 36 ч меньше, по сравнению с детьми, получавшими плацебо. Кроме того, в группе, получавшей осельтамивир, на 44% снизилась частота острого среднего отита. Наиболее частым побочным эффектом была дисфункция желудочно-кишечного тракта в виде тошноты и рвоты (14%).

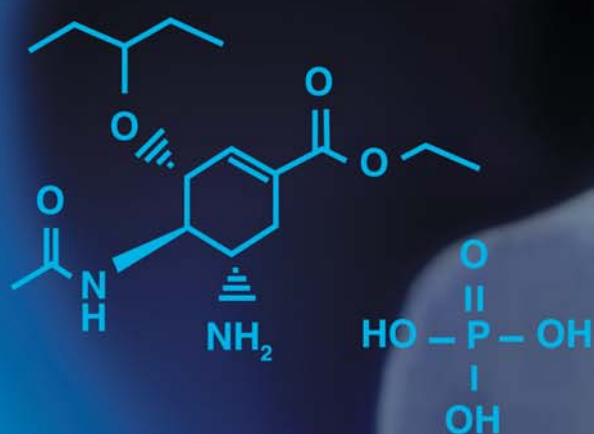
J.J. Treanor et al. (2000) установили, что у пациентов 18–65 лет, получавших осельтамивир в дозе 75 мг 2 раза в сут, клиническое выздоровление наступало на 2,9 сут раньше, по сравнению с группой получавшей плацебо [22]. Более того, применение осельтамивира снижало риск поражения нижних отделов дыхательного тракта на 55%, а проведение антибактериальной терапии — на 26% [23].

Собственные исследования, касающиеся применения осельтамивира у 12 детей 3–6 лет, госпитализированных с клиническим диагнозом грипп (у всех присутствовали типичные признаки заболевания, в 10 случаях диагноз был подтвержден лабораторно), показало, что во всех случаях назначение осельтамивира по 45 мг 2 раза в сут в течение 5 дней снижало продолжительность клинических проявлений и сроки госпитализации (хотя различия и не достигли уровня статистической значимости). Ни в одном случае при применении осельтамивира мы не наблюдали развития острого среднего отита и пневмонии, тогда как средний риск развития таких осложнений при гриппе составляет более 12,5%.

По данным S.L. Johnston et al. (2005), назначение осельтамивира детям с бронхиальной астмой, не вакцинированным против гриппа, позволяет снизить частоту обострений бронхиальной астмы на фоне гриппа и улучшить функциональное состояние трахеобронхиального дерева [24].

Занамивир является структурным аналогом сиаловой кислоты, выпускается в форме дозированного аэрозоля (Diskhaler, Glaxo SmithKleine), позволяющего создавать высокую концентрацию в респираторном тракте, главным образом в верхних отделах. Препарат не оказывает системного действия, ингибирующий эффект на вирусы гриппа регистрируют уже через 10 с от начала применения. Продолжительность терапии составляет 5 дней, назначение препарата через 12 ч после появления первых признаков гриппа позволяет купировать симптомы к 3–4-м сут от начала заболевания [25]. Обязателен мониторинг дыхательной функции легких из-за возможного развития бронхоспазма, особенно у пациентов с реактивными заболеваниями дыхательных путей. Препарат разрешен для профилактики гриппа у лиц старше 5 лет.

*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

Эффективность постэкспозиционной профилактики составляет 79–81% [26], сезонной профилактики — 67% [27]. Случаи резистентности вируса гриппа к препарату не зафиксированы.

Назначение зanamивира в первые 30 ч от начала заболевания пациентам старше 12 лет приводило к более быстрому разрешению симптомов гриппа (в среднем на 3 сут) [28]. По данным J.A. Hedrick et al. (2000), применение препарата у детей 5–12 лет позволяет сократить продолжительность симптомов заболевания на 1,25 сут [29].

Систематический обзор и мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний эффективности ингибиторов нейраминидазы в трех популяциях (дети 1–12 лет; дети старше 12 лет и взрослые в возрасте до 65 лет; лица из группы «высокого риска» и старше 65 лет), проведенные N.J. Cooper et al. (2003), показали значимое уменьшение продолжительности симптомов гриппа при приеме зanamивира в среднем на 1,0 (95% ДИ — 0,4; 1,6) сут, осельтамивира — на 0,4 (95% ДИ 1,0; 1,9) сут, а также снижение частоты осложнений, при которых необходима антибактериальная терапия, на 29–43%, при назначении ингибиторов нейраминидазы в течение 48 ч после появления первых симптомов гриппа [30].

Дозы ингибиторов нейраминидазы, рекомендованные для лечения и профилактики гриппа у детей и взрослых, приведены в табл. 1 [31]. Показания к назначению ингибиторов нейраминидазы следующие [32].

- ◆ В лечебных целях:
 - грипп А и В у взрослых и детей старше 12 мес;
 - высокий риск тяжелых и осложненных форм гриппа (дети первых 2 лет жизни; лица с бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких, патологией сердечно-сосудистой системы, первичными и вторичными иммунодефицитами, гемоглобинопатиями, системными заболеваниями соединительной ткани, хроническими метаболическими заболеваниями).
- ◆ В профилактических целях:
 - невакцинированные лица, находящиеся в тесном контакте с детьми, не привитыми против гриппа или детьми первого полугодия жизни;
 - предотвращение вспышки гриппа в закрытом коллективе;
 - постэкспозиционная профилактика при контакте с больным гриппом;
 - дети, лица старше 65 лет и работники здравоохранения при циркуляции штаммов, не идентичных вакцинным штаммам;

- дети с высоким риском развития гриппа в первые 2 нед после вакцинации;
- детям, которым иммунизация противогриппозными вакцинами противопоказана.

Пандемии гриппа характеризуются высокой заболеваемостью, смертностью и тяжелыми социально-экономическими последствиями. В XX веке наблюдали три пандемии: 1918–1919 гг. — «испанский грипп» (серотип H1N1 вируса гриппа А), 1957–1958 гг. — «азиатский грипп» (серотип H2N2 вируса гриппа А), 1968–1969 гг. — «гонконгский грипп» (серотип H3N2 вируса гриппа А) [33].

Начиная с 1997 г. перед человечеством возникла реальная угроза новой пандемии в связи с возникновением случаев инфицирования людей вирусами птичьего гриппа (H5N1), которые могут играть существенную роль в формировании нового пандемического штамма вируса гриппа А [34]. За прошедшие 10 лет зарегистрирован подъем заболеваемости птичьим гриппом А (H5N1) на юго-востоке Азии, в Индонезии, Европе и Африке. По данным ВОЗ, на 5 августа 2005 г. в Таиланде, Камбоджи, Вьетнаме и Индонезии было зарегистрировано 112 случаев заболеваний птичьим гриппом H5N1, погибли 57 человек, тогда как на 15 июня 2007 г. среди всего населения земного шара было зарегистрировано 313 случаев заболеваний птичьим гриппом H5N1 (табл. 2), из них летальный исход наблюдали у 191 человека [35, 36]. H5N1 быстро видоизменяется, а распространение инфекции среди птиц увеличивает риск прямой инфекции и у людей. Чем больше людей будет инфицировано через какое-то время, тем больше вероятность того, что эти люди при одновременном инфицировании человеческими и птичьими штаммами гриппа могут сыграть роль резервуара смешения для появления нового подтипа, который сможет передаваться от человека к человеку воздушно-капельным путем: такой вариант означал бы начало пандемии гриппа, вызванного новым реассортированным штаммом.

Адамантаны при птичьем гриппе H5N1 малоэффективны вследствие точечной мутации S31N (замена серина на аспарагин в позиции 30) в структуре M2 протеина штаммов вируса, изолированных в странах Индокитая (Камбоджи, Таиланд, Вьетнам), хотя штаммы, изолированные в Индонезии, сохраняют чувствительность к данным препаратам [37]. В связи с этим применение ингибиторов нейраминидазы возможно позволит контролировать развитие следующей пандемии гриппа [38]. Ингибиторы нейраминидазы эффективно блокируют репликацию вируса птичьего гриппа H5N1 *in vitro* и *in vivo*, что доказано в лабораторных условиях [39, 40].

Таблица 1. Дозы ингибиторов нейраминидазы, рекомендованные для лечения и профилактики гриппа у детей и взрослых

Препарат	Форма выпуска	Рекомендованные дозировки							
		лечение				профилактика			
Осельтамивир	75 мг капсулы, таблетки; суспензия 60 мг/5 мл	≤ 15 кг	15–23 кг	24–40 кг	≥ 40 кг	≤ 15 кг	15–23 кг	24–40 кг	≥ 40 кг
		30 мг	45 мг	60 мг	75 мг	30 мг	45 мг	60 мг	75 мг
		2 раза в сут в течение 5 дней				1 раз в сут в течение 10 дней			
Занамивир	5 мг в одной дозе (Diskhaler)	Дети старше 7 лет и взрослые: по 2 ингаляции (10 мг) 2 раза в сут в течение 5 дней				Дети старше 5 лет и взрослые: по 2 ингаляции (10 мг) 2 раза в сут в течение 10 дней			

Таблица 2. Кумулятивное количество подтвержденных случаев птичьего гриппа H5N1 у человека по данным ВОЗ на 15 июня 2007 г.

Страна	2003 г.		2004 г.		2005 г.		2006 г.		2007 г.		Всего	
	случаи	смерть	случаи	смерть	случаи	смерть	случаи	смерть	случаи	смерть	случаи	смерть
Азербайджан	0	0	0	0	0	0	8	5	0	0	8	5
Камбоджи	0	0	0	0	4	4	2	2	1	1	7	7
Китай	1	1	0	0	8	5	13	8	3	2	25	16
Дубаи	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0
Египет	0	0	0	0	0	0	18	10	18	5	36	15
Индонезия	0	0	0	0	20	13	55	45	25	22	100	80
Ирак	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	3	2
Лаос	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2	2
Нигерия	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1
Таиланд	0	0	17	12	5	2	3	3	0	0	25	17
Турция	0	0	0	0	0	0	12	4	0	0	12	4
Вьетнам	3	3	29	20	61	19	0	0	0	0	93	42
Всего	4	4	46	32	98	43	115	79	50	33	313	191

Тем не менее, небольшое количество публикаций, касающихся применения ингибиторов нейраминидазы у пациентов с птичьим гриппом H5N1, не позволяет на данный момент провести систематический обзор эффективности этих препаратов при данном заболевании [41]. В 2004 г. в Таиланде зарегистрированы случаи выздоровления от птичьего гриппа H5N1 на фоне лечения осельтамивира у 5 пациентов из 7, при назначении данного препарата не позднее 4 сут от начала заболевания [42], тогда как при назначении препарата позднее 5 сут от момента появления первых симптомов заболевания летальный исход был зарегистрирован у 4 из 5 пациентов во Вьетнаме [43]. M.D. de Jong et al. (2005) установили случай клинической и лабораторной резистентности вируса птичьего гриппа H5N1, имеющего мутацию с заменой гистидина на тирозин (His274Tyr) в N1, к терапии осельтамивиром у двух вьетнамцев [44].

ВОЗ рекомендует осельтамивир как препарат выбора при вспышке птичьего гриппа (H5N1) [45]. K.Y. Yuen и S.S. Wong (2005) и J.H. Beigel et al. (2005) предложили при установлении диагноза птичьего гриппа H5N1 назначать осельтамивир в дозе 75–150 мг 2 раза в день в течение 7–9 дней [46, 47].

Безусловно, наиболее эффективным методом борьбы с высокой заболеваемостью гриппом является своевременное проведение вакцинации, ведущей к снижению распространения вируса гриппа в популяции на 70–80%, однако, антигенная изменчивость вируса не всегда позволяет предотвратить развитие эпидемии гриппа. Высокая резистентность вирусов гриппа к адамантанам, неэффективность этих препаратов в отношении вируса гриппа В и вируса птичьего гриппа H5N1, делает более привлекательным применение ингибиторов нейраминидазы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al. Influenza-associated hospitalizations in the United States // JAMA. — 2004. — V. 292. — P. 1333–1340.
2. Thompson W.W., Shay D.K., Weintraub E. et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States // JAMA. — 2003. — V. 289. — P. 179–186.
3. Henrickson K.J., Hoover S., Kehl K.S. et al. National Disease Burden of Respiratory Viruses Detected in Children by Polymerase Chain Reaction // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2004. — V. 23. — P. 11–18.
4. Heikkinen T., Thint M., Chonmaitree T. Prevalence of various respiratory viruses in the middle ear during acute otitis media // NEJM. — 1999. — V. 340. — P. 260–264.
5. Ruuskanen O., Arola M., Putto-Laurila A. et al. Acute otitis media and respiratory virus infections // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1989. — V. 8. — P. 94–99.
6. Fouchier R.A., Munster V., Wallensten A. et al. Characterization of a novel influenza A virus hemagglutinin subtype (H16) obtained from black-headed gulls // J. Virol. — 2005. — V. 79. — P. 2814–2822.

7. Nicholson K.G., Webster R.G., Hay A.J. Textbook of influenza. — London.: Blackwell Science, 1998. — P. 457–476.
8. Advisory Committee on Immunization Practices. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR Recomm Rep. — 2006. — V. 55(RR-10). — P. 1–42.
9. Meindl P., Bodo G., Palese P. et al. Inhibition of neuraminidase activity by derivatives of 2-deoxy-2,3-dehydro-N-acetylneuraminic acid // Virology. — 1974. — V. 58. — P. 457–463.
10. Colman P.M., Varghese J.N., Laver W.G. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase // Nature. — 1983. — V. 303. — P. 41–44.
11. Hayden F.G. Antiviral Resistance in Influenza Viruses — Implications for Management and Pandemic Response // NEJM. — 2006. — V. 354, №8. — P. 785–788.
12. Bright R.A., Medina M.J., 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. — P. 1175–1181.

13. Barclay L. Amantadine and Rimantadine should not be used for influenza this season CME/CE // MMWR Dispatch. — 2006. — V. 55. — P. 1–2.
14. Aoki F.Y., Macleod M.D., Paggiaro P. et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment // J. Antimicrob. Chemother. — 2003. — V. 51. — P. 123–129.
15. Okamoto S., Kamiya I., Kishida K. et al. Experience with oseltamivir for infants younger than 1 year old in Japan // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — P. 575–576.
16. Welliver R., Monto A.S., Carewicz O. et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2001. — V. 285. — P. 748–754.
17. Hayden F.G., Atmar R.L., Schilling M. et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza // *NEJM.* — 1999. — V. 341. — P. 1336–1343.
18. Peters P.H. Jr, Gravenstein S., Norwood P. et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population // *J. Am. Geriatr. Soc.* — 2001. — V. 49. — P. 1025–1031.
19. Hayden F., Klimov A., Tashiro M. et al. Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses // *Antivir. Ther.* — 2005. — V. 10. — P. 873–877.
20. Neuraminidase Inhibitor Susceptibility Network. Use of influenza antivirals during 2003–2004 and monitoring of neuraminidase inhibitor resistance // *Wkly. Epidemiol. Rec.* — 2005. — V. 80. — P. 156 p.
21. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2001. — V. 20. — P. 127–133.
22. Treanor J.J., Hayden F.G., Vrooman P.S. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 2000. — V. 283. — P. 1016–1024.
23. Kaiser L., Wat C., Mills T. et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations // *Arch. Intern. Med.* — 2003. — V. 163. — P. 1667–1672.
24. Johnston S.L., Ferrero F., Garcia M.L. et al. Oral oseltamivir improves pulmonary function and reduces exacerbation frequency for influenza-infected children with asthma // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — P. 225–232.
25. Sato M., Hosoya M., Kato K. et al. Viral shedding in children with influenza virus infections treated with neuraminidase inhibitors // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2005. — V. 24. — P. 931–932.
26. Monto A.S., Robinson D.P., Herlocher M.L. et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial // *JAMA.* — 1999. — V. 282. — P. 31–35.
27. Monto A.S., Pichichero M.E., Blanckenberg S.J. et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002. — V. 186. — P. 1582–1588.
28. Hayden F.G., Osterhaus A.D., Treanor J.J. et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. GG167 Influenza Study Group // *NEJM.* — 1997. — V. 337. — P. 874–880.
29. Hedrick J.A., 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. — P. 410–417.
30. Cooper N.J., Sutton A.J., Abrams K.R. et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials // *BMJ.* — 2003. — V. 326. — P. 1235–1235.
31. Bocchini J.A., Baltimore R.S., Bernstein H.H. et al. Antiviral Therapy and Prophylaxis for Influenza in Children (Committee on Infectious Diseases, 2006–2007) // *Pediatrics.* — 2007. — V. 119, № 4. — P. 852–860.
32. Bocchini J.A., Baltimore R.S., Bernstein H.H. Antiviral Therapy and Prophylaxis for Influenza in Children // *Pediatrics.* — 2007. — V. 119, № 4. — P. 852–860.
33. Oxford J.S. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918: virology, pathology and Epidemiology // *Reviews in Medical Virology.* — 2003. — V. 10. — P. 119–133.
34. Kristiansen I.S., Halvorsen P.A., Gyrd-Hansen D. Influenza pandemic: perception of risk and individual precautions in a general population. Cross sectional study // *BMC Public Health.* — 2007. — V. 7. — 48 p.
35. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans (The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5) // *NEJM.* — 2005. — V. 353. — P. 1374–1385.
36. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO 15 June 2007.
37. Li K.S., Guan Y., Wang J. et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia // *Nature.* — 2004. — V. 430. — P. 209–213.
38. Ferguson N.M., Cummings D.A., Fraser C. et al. Strategies for mitigating an influenza pandemic // *Nature.* — 2006. — V. 442. — P. 448–452.
39. Leneva I.A., Roberts N., Govorkova E.A. et al. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza viruses // *Antiviral. Res.* — 2000. — V. 48. — P. 101–115.
40. Govorkova E.A., Fang H.B., Tan M. et al. Neuraminidase inhibitor-rimantadine combinations exert additive and synergistic anti-influenza virus effects in MDCK cells // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2004. — V. 48. — P. 4855–4863.
41. Lye D., Ang B., Leo Y.-S. Review of Human Infections with Avian Influenza H5N1 and Proposed Local Clinical Management Guideline // *Ann. Acad. Med. Singapore.* — 2007. — V. 36. — P. 285–292.
42. Chotpitayasunondh T., Ungchusak K., Hanshaoworakul W. et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004 // *Emerg. Infect. Dis.* — 2005. — V. 1. — P. 201–209.
43. Tran T.H., Nguyen T.L., Nguyen T.D. et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam // *NEJM.* — 2004. — V. 350. — P. 1179–1188.
44. De Jong M.D., Thanh T.T., Khanh T.H. et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection // *NEJM.* — 2005. — V. 353. — P. 2667–2672.
45. Butler D. WHO urges regional offices to stockpile flu drug for staff // *Nature.* — 2005. — V. 436. — 899 p.
46. Yuen K.Y., Wong S.S. Human infection by avian influenza A H5N1 // *Hong Kong Med. J.* — 2005. — V. 11. — P. 189–199.
47. Beigel J.H., Farrar J., Han A.M. et al. Writing Committee of the World Health Organization Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans // *NEJM.* — 2005. — V. 353. — P. 1374–1385.