

© Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова, 2023
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2023.1-2.171-176>

Эффективность осельтамивира в профилактике и лечении гриппа у детей

Э.Б. Белан, Е.М. Никифорова

Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра иммунологии
и аллергологии, Волгоград, Россия

Effectiveness of oseltamivir in the prevention and treatment of influenza in children

E.B. Belan, E.M. Nikiforova

Volgograd State Medical University, Department of Immunology and Allergology, Volgograd, Russia

Осельтамивир является ингибитором нейраминидазы вируса гриппа и подавляет репродукцию подтипов возбудителя А и В. Препарат способствует сокращению продолжительности симптомов гриппа (длительность лихорадочного периода, головная боль, кашель), а также снижает частоту осложнений (отит и др.) у детей 0–18 лет. Эффективность осельтамивира не подтверждена, если грипп развивается у больных бронхиальной астмой и/или препарат назначается позже 48 часов от начала заболевания. Препарат является самостоятельным средством химиопрофилактики гриппа у лиц, контактировавших с инфицированными.

Ключевые слова: грипп, осельтамивир

Для цитирования: Белан Э.Б., Никифорова Е.М. Эффективность осельтамивира в профилактике и лечении гриппа у детей. Фарматека. 2023;30(1-2):171-176. doi: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.171-176

Oseltamivir is an inhibitor of influenza virus neuraminidase and suppresses the reproduction of pathogen subtypes A and B. The drug contributes to reduction of the duration of influenza symptoms (febrile, headache, cough), and also reduces the incidence of complications (otitis media, etc.) in children aged 0–18 years. The effectiveness of oseltamivir has not been confirmed in influenza against the background of bronchial asthma and/or the drug is prescribed later than 48 hours from the onset of the disease. The drug is an independent means of chemoprophylaxis of influenza in persons who have been in contact with infected people.

Keywords: influenza, oseltamivir

For citations: Belan E.B., Nikiforova E.M. Effectiveness of oseltamivir in the prevention and treatment of influenza in children. *Farmateka*. 2023;30(1-2):171-176. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2023.1-2.171-176

Введение

Грипп представляет собой одну из наиболее тяжелых форм сезонных острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), которая наносит серьезный медико-социальный и экономический ущерб обществу. Доля лабораторно подтвержденного гриппа в этиологической структуре ОРВИ составляет 3,71% у взрослых и 35,39% у детей старше 6 (до 16) лет. При этом осложнения (преимущественно со стороны нижних дыхательных путей и среднего уха) наблюдаются у 10–15% больных, в т.ч. в группах риска у 30% пациентов [1].

Резкое снижение заболеваемости ОРВИ в первые годы пандемии COVID-19 благодаря строгому соблюдению санитарно-профилактических мер (социальное дистанцирование, барьерные средства, проведение дезинфекционных мероприятий, переход на дистанционный формат обучения, работы и т.д.) подтвердило их эффективность

в отношении и других респираторных инфекций. Вместе с тем ослабление противоэпидемического режима к настоящему времени на фоне снижения популяционного иммунитета к сезонным инфекциям в целом и гриппу в частности создало благоприятные условия для возобновления эпидемического характера инфекции. Более того, оказался сниженным и популяционный иммунитет к штаммам, не доминировавшим в течение длительного времени, что еще более осложняет ситуацию и ставит перед необходимостью проведения комплексных лечебно-профилактических мер [2].

Патогенез и возбудители

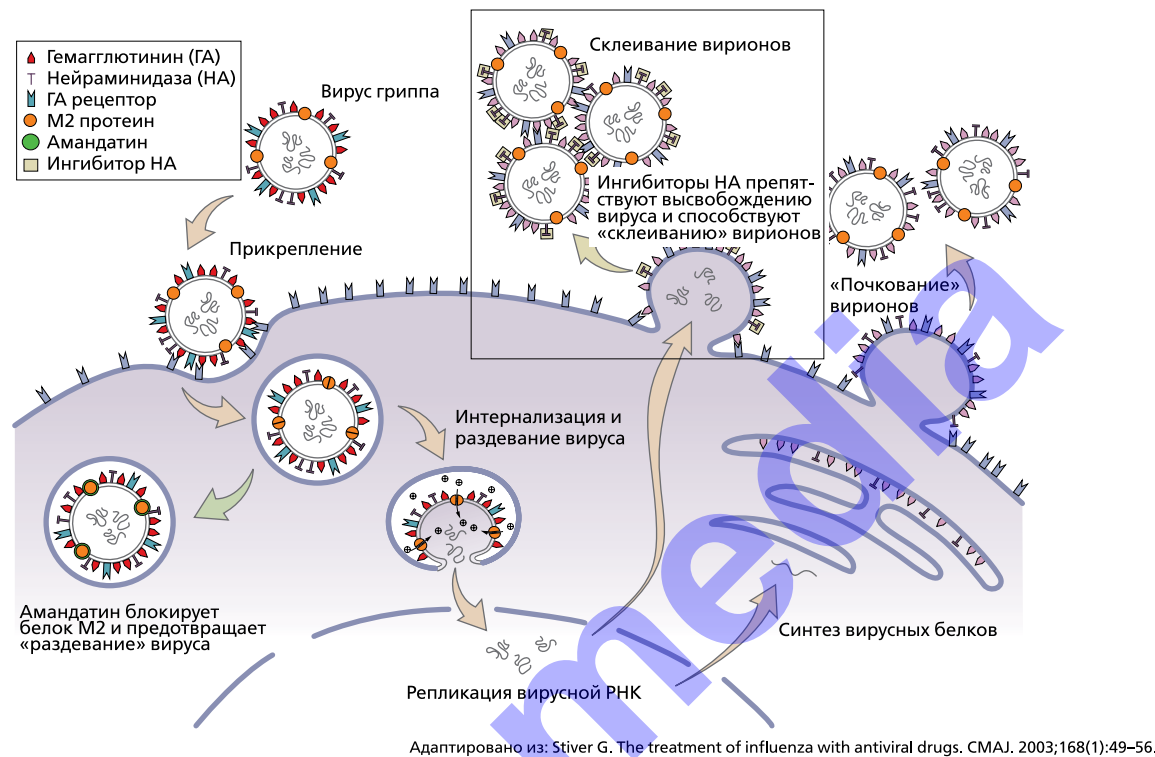
В современных условиях меры для защиты населения должны не только включать эффективные санитарно-противоэпидемические мероприятия, в т.ч. иммунопрофилактику, но и обеспечивать рациональное применение эффективных и доступных терапевтических средств [2, 3].

В настоящее время известны четыре типа вирусов гриппа (сем. *Orthomyxoviridae*), на основании антигенной структуры нуклеокапсидного S-белка относящихся к одному из четырех родов (α -, β -, γ - и δ -*influenzavirus*, ранее известные как А, В, С и D соответственно). Причиной заболеваний человека считаются А, В и С, при этом развитие эпидемий связано преимущественно с первыми двумя.

Патогенные свойства возбудителей вызваны в первую очередь поверхностными белками — нейраминидазой (N) и гемагглютинином (H). Основной штаммообразования внутри родов являются не только шифт и дрейф, но и различная комбинация этих белков на поверхности вирусов. В настоящее время среди людей циркулируют вирусы гриппа подтипов А(H1N1) и А(H3N2). Подтип А(H1N1) также обозначается как А(H1N1)pdm09, поскольку вызвал пандемию 2009 г. и впоследствии сменил вирус сезонного



Рис. 1. Мишени для препаратов, подавляющих репродукцию вируса гриппа [5]



гриппа А(Н1N1), циркулировавший до 2009 г. Известно, что пандемии вызывали только вирусы гриппа типа А.

Представители рода *Betainfluenzavirus* подразделяются на линии (но не на подтипы). Циркулирующими в настоящее время являются принадлежащие к линиям В/Ямагата и В/Виктория.

Вирус гриппа С (*Gammainfluenzavirus*) – наименее патогенный член семейства и не ассоциируется с тяжелым течением и пандемическим характером инфекции. Представители рода *Deltainfluenzavirus* инфицируют преимущественно крупный рогатый скот, но не людей [4].

Существенную проблему для здравоохранения представляет генетическая пластичность патогенных для человека ортомиксовирусов, обуславливающая крайне высокую изменчивость возбудителя (в первую очередь гемагглютинина и нейраминидазы) и его способность уходить от иммунного ответа, что усложняет проведение иммунопрофилактических и лечебных мероприятий [2, 5].

Профилактика и лечение гриппа

В настоящее время фармакологический противогриппозный арсенал рас-

полагает большим набором вакцин, а также средствами, специфически подавляющими репродукцию возбудителя. Фармакоэкономические затраты на вакцинацию против гриппа и терапию ингибиторами нейраминидазы в настоящее время сопоставимы [5, 6], однако по разным причинам иммунопрофилактика не обеспечивает полного прекращения циркуляции вируса в обществе (вследствие антивакцинальной настроенности части общества, возможной неэффективности или неполной эффективности у части пациентов, возможного несовпадения антигенной структуры циркулирующего, вакцинных штаммов и т.д.).

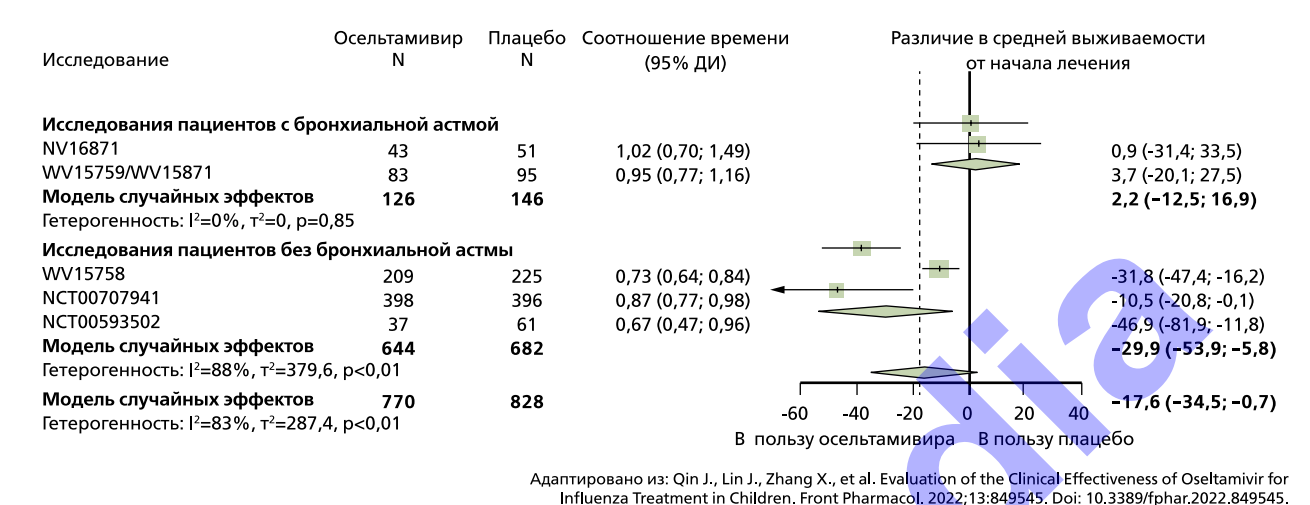
В этих условиях целесообразна специфическая химиопрофилактика гриппа, эффективность которой составляет 70–90%. Следует учитывать, что как химиопрофилактика, так и химиотерапия не являются альтернативой вакцинации, а также не влияют на ее эффективность. В случае же заболевания средства, подавляющие репродукцию вируса, являются средством этиотропной терапии и должны включаться в терапевтический комплекс.

К средствам, специфически вмешивающимся в репродуктивный цикл вируса гриппа, в настоящее время относят производные адамантана (римантадин, адамантадин), ингибирующие матриксный белок М2 и препятствующие «разделению» вируса гриппа; ингибиторы нейраминидазы: осельтамивир (фармакологическая группа: противовирусное средство; код по АТХ J05AH02; активен в отношении вирусов гриппа А и В), занамивир, перамивир, ланинамивир; ингибиторы гемагглютинина (умифеновир); ингибиторы РНК-полимеразы (балоксавира марбоксил, фавипиравир) [4].

Активность ингибиторов нейраминидазы реализуется на уровне высвобождения вирусных частиц из инфицированной клетки, препятствуя отделению новых вирионов друг от друга и предотвращая инфицирование новых клеток (рис. 1). Препараты с антинейраминидазным действием «имитируют» структуру натуральных субстратов каталитического сайта NA, что «привлекает» вирус к большему взаимодействию с ними [6].

Резистентность к ингибиторам нейраминидазы обусловлена мутациями в

Рис. 2. Мета-анализ влияния терапии осельтамивиром на продолжительность симптомов гриппа у детей [19]



соответствующих генах, что, однако, не исключает сохранения чувствительности к другим препаратам с данным механизмом действия [7–9].

Естественная резистентность к осельтамивиру к настоящему времени не обнаружена [10], но известно, что повышению риска селекции мало(не) чувствительных штаммов может способствовать использование субоптимальной дозы препарата. Так, в исследовании японских авторов использование более низкой дозы препарата вело к возрастанию доли резистентных штаммов до 18%, в т.ч. в одном случае у ребенка отмечено появление новой мутации (N294S) [11]. В то же время, по данным отчета Technology Assessment Report commissioned by the NHS R&D HTA Programm on behalf of the National Institute of Health and Clinical Excellence (2008), при применении препарата в лицензированной дозе резистентность к нему регистрировалась у 3 (0,3%) из 1038 взрослых и подростков и у 2 (1,16%) из 173 детей [12].

В 2018–2019 гг. в Казахстане выполнено исследование, в ходе которого изучалась резистентность изолятов вируса гриппа из различных регионов, в т.ч. пограничных с РФ, к присутствующим на рынке противовирусным средствам [13]. В ходе исследования показана гетерогенная чувствительность выделенных штаммов к ним, однако наиболее часто чувствительность сохранялась к осельтамивиру

(более 80%) как для штаммов вируса гриппа А/Н1N1, так и для вируса гриппа В, при этом не требовалось повышения дозы осельтамивира [13].

Возможность назначения препарата рассматривается в настоящее время как с терапевтической целью, так и в качестве химиопрофилактики у лиц групп риска при угрозе инфицирования [14].

В исследовании R.J. Whitley (2001) дети в возрасте от 1 года до 12 лет с подтвержденным диагнозом «грипп» получали в дополнение к стандартному терапевтическому комплексу плацебо или осельтамивир (2 мг/кг 2 раза в сутки 5 дней). Во второй группе при этом отмечено достоверное (p<0,05) сокращение средней продолжительности заболевания на 36 часов, в т.ч. средней длительности лихорадки и кашля на 25, 32 и 36 часов соответственно [15], а также имело место снижение риска развития отита как осложнения гриппа (относительный риск [ОР]=0,56; 95% доверительный интервал [95% ДИ]: 0,36–0,87).

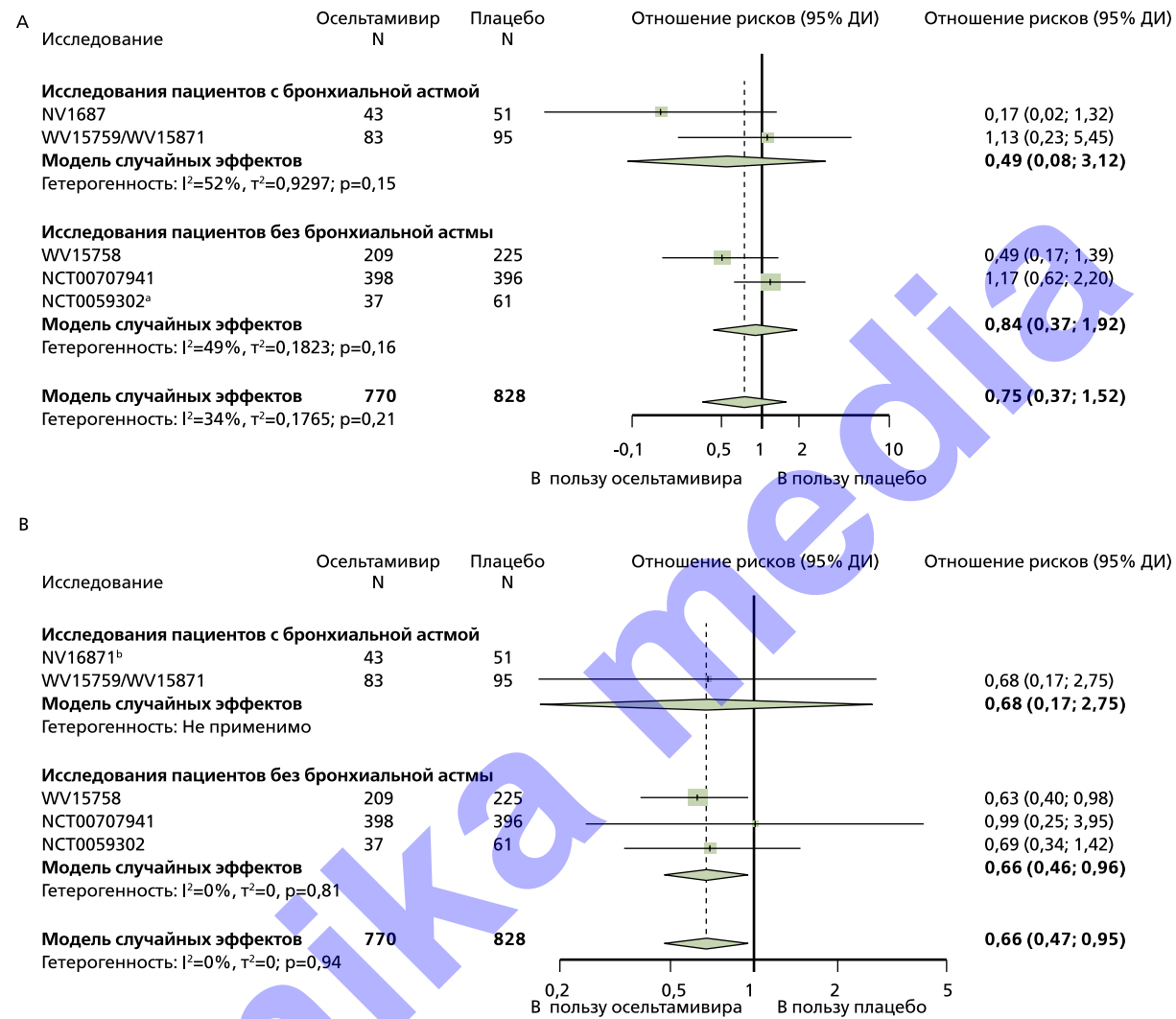
В систематическом обзоре более поздних исследований (Т. Jefferson et al.) (рис. 2) делается следующий вывод: применение препарата у детей 1–18 лет с профилактической целью значимо снижает как частоту заболеваемости гриппом, так и его продолжительность, если таковое развивается [16–18]. Вместе с тем данные нескольких исследований о терапевтической

эффективности препарата оказались неоднозначными, что авторы связывают с различиями в дизайне [16–18]. Оказалось, что на результаты лечения с использованием осельтамивира существенно влияет преморбидный фон ребенка, в частности наличие бронхиальной астмы [19].

Результаты мета-анализа трех исследований, в которых изучалось влияние терапии осельтамивиром на продолжительность симптомов гриппа у детей с учетом коморбидной патологии, показали отсутствие эффекта в тех случаях, когда дети страдали бронхиальной астмой. В то же время четыре исследования, в которые были включены дети с отсутствием коморбидной патологии, продемонстрировали значительное сокращение продолжительности заболевания [19, 20] (рис. 3). Эти данные представляются важными для анализа результатов других исследований, в которых не учитывался преморбидный фон больных, а также лечения осельтамивиром начинающееся позднее сроков, указанных в официальной инструкции [14].

Аналогичная закономерность зафиксирована и в плане развития осложнений. Так, если в целом убедительных данных о способности препарата снижать развитие осложнений получено не было, то дифференцированный анализ в зависимости от наличия/отсутствия бронхиальной астмы у ребенка выявил достоверное снижение

Рис. 3. Мета-анализ относительного риска осложненного течения гриппа на фоне лечения осельтамивиром (А – со стороны нижних дыхательных путей, В – средний отит) [19]



Адаптировано из: Qin J., Lin J., Zhang X., et al. Evaluation of the Clinical Effectiveness of Oseltamivir for Influenza Treatment in Children. Front Pharmacol. 2022;13:849545. Doi: 10.3389/fphar.2022.849545.

такого риска, если ребенок не имел бронхиальной астмы [19, 20].

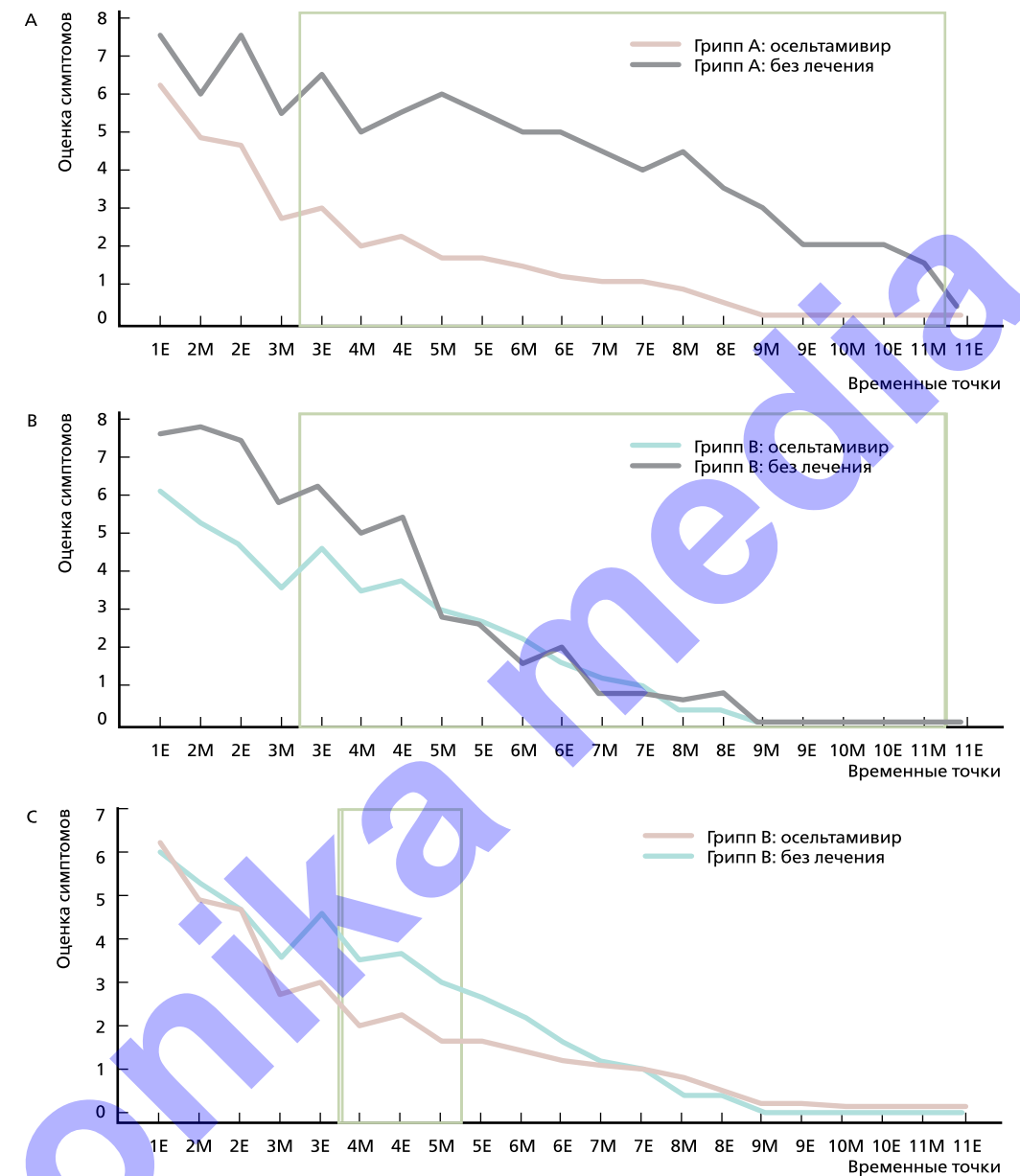
Несмотря на то что осельтамивир в настоящее время лицензирован для использования детьми старше 1 года, заболевание поражает и более младшую группу, что определяет необходимость проведения исследований и детей в возрасте до 12 месяцев жизни. В исследовании J.M. Mattila et al. (2021) эффективность препарата изучалась у детей первого года жизни с верифицированным диагнозом «грипп А или В» при подтвержденном отсутствии коинфицированности другими возбудителями ОРВИ. В исследование включались дети, поступившие в стационар

в первые сутки от начала заболевания. Включение осельтамивира в терапевтический комплекс способствовало сокращению продолжительности заболевания при гриппе А с 253,5 до 82,1 часа (p=0,0003) и при гриппе В – с 173,9 до 110,0 часов (p=0,03) соответственно (рис. 4). Однако в тех случаях, когда лабораторно подтверждена коинфекция подтипами А и В, достоверного сокращения продолжительности симптомов показано не было (82,1 часа в группе сравнения и 110,0 часов в группе пациентов, получавших осельтамивир; p=0,20). При определении содержания вирусного антигена в назальном секрете значимое снижение

концентрации имело место в группе сравнения и достигалось только на 5-й день лечения, среди пациентов, получавших осельтамивир, – в течение 1–2 дней [21].

Осельтамивир относится к препаратам, для которых не характерны серьезные побочные эффекты. Во многих исследованиях отмечается его хорошая переносимость и безопасность. По данным J. Qin et al., побочные эффекты на фоне лечения осельтамивиром детей в возрасте 0–16 лет встречались в 51/506 случаев, в то время как в группе пациентов, получавших лечение без ингибиторов нейраминидазы, – 14/490 (p=0,0000) [19]. К наиболее частым

Рис. 4. Суммарная тяжесть симптомов гриппа на фоне лечения осельтамивиром у детей первого года жизни [21]



Примечание. 1E – 12 ч после поступления, 2M – 24 ч и т.д.

Адаптировано из: Mattila J.M., Vuorinen T., Waris M., et al. Oseltamivir treatment of influenza A and B infections in infants. Influenza Other Respir Virus. 2021;15(5):618–24. Doi: 10.1111/irv.12862.

побочным эффектам, которые регистрируются преимущественно у детей [19], относят головную боль, тошноту и рвоту, хотя не во всех случаях можно дать однозначный ответ, является ли симптом побочным эффектом лечения или симптомом гриппа [14, 21]. По данным J.M. Mattila et al., наиболее частым побочным эффектом у детей первого года жизни оказалась тошнота после приема первой дозы препарата. В боль-

шинстве случаев она была незначительной и исчезала на 2-й день лечения. Частота диареи составила 57,1% в группе сравнения и 45,2% в группе получавших осельтамивир, при этом у большей части пациентов она имела место еще до начала лечения [21].

Нарушения со стороны нервной системы как у взрослых, так и у детей несколько чаще, но относятся к редким. Так, по данным система-

тического обзора оценки эффективности осельтамивира [16], различные нарушения, включая депрессию, нарушения сна, тревожность, встречались у 47 (2,35%) из 2000 больных против 19 (1,32%) из 1434 (p=0,0312).

Заключение

Таким образом, осельтамивир является эффективным и достаточно без-

опасным препаратом, вводящимся в репродукцию α - и *Beta*influenzavirus, который может быть использован в качестве постэкспозиционной профи-

лактики и лечения гриппа А, В и D, в т.ч. у детей.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенци-

альных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кардаш О.Ф. Осельтамивир: применение при гриппе. *Рецепт.* 2020;23(1):116–20. [Kardash O.F. Oseltamivir: use in influenza. *Retsept.* 2020;23(1):116–20. (In Russ.).] Doi: 10.34883/Pl.2020.23.1.012.
2. Методические рекомендации «Грипп и другие ОРВИ в период продолжающейся пандемии COVID-19: профилактика и лечение» (утв. Федеральным медико-биологическим агентством 10 ноября 2022 г.) [Guidelines “Influenza and other acute respiratory viral infections during the ongoing COVID-19 pandemic: prevention and treatment” (approved by the Federal Medical and Biological Agency on November 10, 2022). (In Russ.).]
3. Касимова Е.Б., Башкина О.А., Галимзянов Х.М. и др. Оптимизация фармакотерапии у детей с острой Эпштейн–Барр вирусной инфекцией. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2014;77(1):26–9. [Kasimova E.B., Bashkina O.A., Galimzyanov K.H.M., et al. Optimization of pharmacotherapy in children with acute Epstein-Barr virus infection. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* 2014;77(1):26–9. (In Russ.).]
4. Li G., Yue T., Zhang P., et al. Drug Discovery of Nucleos(t)ide Antiviral Agents: Dedicated to Prof. Dr. Erik De Clercq on Occasion of His 80th Birthday. *Molecul.* 2021;26(4):923. Doi: 10.3390/molecules26040923.
5. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *CMAJ.* 2003;168(1):49–56.
6. Петров В.И., Белан Э.Б. Противовирусные средства. М., 2012. 224 с. [Petrov V.I., Belan E.B. *Antivirals.* М., 2012. 224 p. (In Russ.).]
7. Collins P.J., Haire L.F., Lin Y.P., et al. Crystal structures of oseltamivir-resistant influenza virus neuraminidase mutants. *Nature.* 2008;453(7199):1258–61. Doi: 10.1038/nature06956.
8. Hanpaibool C., Leelawiwat M., Takahashi K., Rungrotmongkol T. Source of oseltamivir resistance due to single E119D and double E119D/H274Y mutations in pdm09H1N1 influenza neuraminidase. *J Comput Aided Mol Des.* 2020;34(1):27–37. Doi: 10.1007/s10822-019-00251-7.
9. Macese N., Laplante J.M., Aaron J.G., et al. Baloxavir treatment of oseltamivir-resistant influenza A/H1pdm09 in two immunocompromised patients. *Transpl Infect Dis.* 2021;23(3):e13542. Doi: 10.1111/tid.13542.
10. McKimm-Breschkin J., Trivedi T., Hampson A., et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003;47(7):2264–72. Doi: 10.1128/AAC.47.7.2264-2272.2003.
11. Kiso M., Mitamura K., Sakai-Tagawa Y., et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet.* 2004;364(9436):759–65. Doi: 10.1016/S0140-6736(04)16934-1. [PMID: 15337401].
12. Tappenden P., Jackson R., Cooper K., et al. Amantadine, oseltamivir and zanamivir for the prophylaxis of influenza (including a review of existing guidance no. 67): a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13(11):iii, ix–xii, 1–246. Doi: 10.3310/hta13110.
13. Глебова Т.И., Кливлеева Н.Г., Лукманова Г.В. и др. Чувствительность к противовирусным препаратам штаммов вируса гриппа, выделенных в различных регионах Казахстана в 2018–2019 гг. *Инфекция и иммунитет.* 2021;11(6):1159–66. [Glebova T.I., Klivlyeva N.G., Lukmanova G.V., et al. 2018–2019 antiviral drug sensitivity of the influenza virus strains isolated from various regions of Kazakhstan. *Infektsiya i immunitet=Rus J Infect Immun.* 2021;11(6):1159–66. Doi: 10.15789/2220-7619-ADS-1497. (In Russ.).]
14. Осельтамивир. Официальная инструкция, зарегистрированная Минздравом РФ. [Oseltamivir. Official instructions registered by the Ministry of Health of the Russian Federation. [Поступила / Received: 09.03.2023](https://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=%d0%9b%d0%9f-005210&MnnR=&lf=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1. (In Russ.).]
15. Whitley R.J., Hayden F.G., Reisinger K.S., et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2001 Feb;20(2):127–33. doi: 10.1097/00006454-200102000-00002. Erratum in: <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2001;20(4):421.
16. Jefferson T., Jones M., Doshi P., et al. Oseltamivir for influenza in adults and children: systematic review of clinical study reports and summary of regulatory comments. <i>BMJ.</i> 2014;348:g2545. Doi: 10.1136/bmj.g2545.
17. Lee J.J., Smith M., Bankhead C., et al. Oseltamivir and influenza-related complications in children: a retrospective cohort in primary care. <i>Eur Respir J.</i> 2020;56(5):1902246. Doi: 10.1183/13993003.02246-2019.
18. Malosh R.E., Martin E.T., Heikkinen T., et al. Efficacy and Safety of Oseltamivir in Children: Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Clin Infect Dis.</i> 2018;66(10):1492–500. Doi: 10.1093/cid/cix1040.
19. Qin J., Lin J., Zhang X., et al. Evaluation of the Clinical Effectiveness of Oseltamivir for Influenza Treatment in Children. <i>Front Pharmacol.</i> 2022;13:849545. Doi: 10.3389/fphar.2022.849545.
20. Mitamura K., Sugaya N., Nirasawa M., et al. [Effectiveness of oseltamivir treatment against influenza type A and type B infection in children]. <i>Kansenshogaku Zasshi.</i> 2002;76(11):946–52. Japanese. Doi: 10.11150/kansenshogakuzasshi1970.76.946.
21. Mattila J.M., Vuorinen T., Waris M., et al. Oseltamivir treatment of influenza A and B infections in infants. <i>Influenza Other Respir Virus.</i> 2021;15(5):618–24. Doi: 10.1111/irv.12862.

</div>
<div data-bbox=)

Принята в печать / Accepted: 24.03.2023

Автор для связи: Элеонора Борисовна Белан, д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и аллергологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия; belan.eleonora@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4289>

Corresponding author: Eleonora B. Belan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Immunology and Allergology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia; belan.eleonora@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2674-4289>