

В.Ф. УЧАЙКИН¹, О.В. КЛАДОВА¹, Ф.С. ХАРЛАМОВА¹, Н.Л. ВАЛЬТЦ², Ю.В. КОМПАНИЕЦ², Н.Л. ГРИШКЕВИЧ²¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва² Морозовская детская городская клиническая больница Департамента здравоохранения г. Москвы

МЕЖДУНАРОДНЫЙ И РОССИЙСКИЙ ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА У ДЕТЕЙ

За последние 17 лет накоплен обширный клинический опыт в разных странах мира по применению осельтамивира при лечении и профилактике гриппа у детей и взрослых, включая больных групп риска. Показаны причины и удельный вес развития резистентности к осельтамивиру. Приведены данные о новом отечественном препарате Номидес (осельтамивир), производимом АО «Фармасинтез» (Россия) в соответствии с международными стандартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), рекомендованном к применению у взрослых и детей от года. Наличие детских дозировок осельтамивира 30 и 45 мг.

Ключевые слова: грипп, заболеваемость, дети, осельтамивир, Номидес.

V.F. UCHAIKIN¹, O.V. KLADOVA¹, F.S. KHARLAMOVA¹, N.L. VALTS², Yu.V. KOMPANIETS², N.L. GRISHKEVICH²¹ Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow² Morozov Children's City Clinical Hospital of the Moscow Department of Health

INTERNATIONAL AND RUSSIAN EXPERIENCE IN TREATING CHILDREN'S FLU

The article presents an extensive clinical experience about the treatment and prevention of influenza by oseltamivir for children and adults including high-risk group patients through different countries around the world over the past 17 years. The article reveals the causes of resistance to oseltamivir with a relative evolution proportion. The new domestic drug Nomides (oseltamivir), which manufactured by Pharmasintez JSC (Russia) in accordance with the Good Manufacturing Practice (GMP), has been represented in the article by unique dosage forms 30 and 45 mg on the Russian market for childrens older than one years old.

Keywords: flu, morbidity, children, oseltamivir, Nomides.

Эпидемии гриппа в XXI в. протекают с преимущественным поражением детского контингента, значительной заболеваемостью групп риска, увеличением числа тяжелых форм заболевания и летальных исходов. По данным ВОЗ, ежегодно в мире от сезонного гриппа гибнет порядка 650 тыс. человек. Респираторные инфекции занимают 2-е место среди основных причин смертности. Такая устрашающая цифра связана с высоким уровнем заболеваемости гриппом как среди детского населения, так и среди взрослых. Ежегодно заболевших респираторными инфекциями в Российской Федерации насчитывается около 30 млн человек. Так, за 2017 г. зарегистрировано 31 825 739 случаев заболевания респираторными инфекциями, гриппом – 51 143, что составляет до 90% потерь от всех инфекционных заболеваний: это 300 млн руб. в год, 40% длительности больничных листов, дополнительная смертность при развитии эпидемий [1–3].

В настоящее время человечество пережило несколько пандемий, связанных с появлением новых подтипов вируса гриппа А. Пандемии случаются в среднем каждые 30–40 лет, а в настоящее время вирус гриппа А (H3N2) циркулирует уже более 30 лет. Поэтому пандемия может начаться практически в любой момент.

Так, в 1997 г. в Гонконге был выделен вирус птичьего гриппа (H5N1), который инфицировал как кур, так и людей – первый случай передачи вируса человеку (18 человек госпитализированы, из них 6 погибли). В 1999 г. вирус птичьего гриппа (H9N2) инфицировал несколько человек, все выздоровели. В 2003 г. – 3 случая заболевания в Китае (вирус H5N1), 2 больных погибли. В этом же

году вирусы птичьего гриппа (H7N7 и H5N1) обнаружены в Нидерландах у 86 больных, ухаживающих за больной птицей. Заболевание протекало в легкой форме, но один больной погиб. В 2004 г. – наиболее распространенная вспышка по 10 странам мира (вирус H5N1), заболело 124 человека, из них 63 погибли. В октябре 2005 г. в Китае (провинция Ляонин) погибло 9 тыс. кур. Это уже 4-я вспышка болезни. Умерла 12-летняя девочка. За последние 4 года заболеваемость, вызванная новыми подтипами вируса гриппа А (H5N1, H7N7, H9N2), увеличилась в 64,5 раза (в 2003 г. 4 случая, в 2006 г. – 258), при этом летальность возросла в 38,3 раза (в 2003 г. 4 случая, в 2006 г. 153 случая) [4].

В 2009–2010 гг. пандемия гриппа связана с доминированием реассортантного штамма вируса гриппа А/Н1N1/09 pdm 09. Заболеваемость гриппом А/Н1N1/09 pdm 09 и частота тяжелых форм среди заболевших составила 44,2% от общей заболеваемости населения. Госпитализация в связи с тяжестью состояния потребовалась около 40% пациентам. Данный штамм продолжает циркулировать в популяции и в настоящее время. Так, в 2016–2017 гг. на долю А/Н1N1/09 pdm 09 пришлось до 1,6% случаев заболевания, а в 2017–2018 гг. эта цифра увеличилась до 60% [5–7].

Передается грипп воздушно-капельным путем, опаснее всего находиться рядом с больным человеком первые 5–6 дней болезни. Возможен и бытовой путь передачи, например заражение через предметы обихода.

Грипп начинается остро, при этом клинические признаки поражения дыхательных путей запаздывают от

начала заболевания на несколько часов или 1–2 дня. Характеризуется общей интоксикацией организма, лихорадкой, обильным потоотделением, слабостью, светобоязнью, развитием суставной, мышечной, головной боли, боли в горле с появлением сухого, в ряде случаев влажного, кашля с выделением необильной слизистой мокроты. Синдром катарального воспаления представлен гиперемией, цианотичностью, сухостью слизистой оболочки полости носа, мягкого неба и задней стенки глотки, дыхание через нос обычно сохранено, отсутствует выраженный экссудативный компонент воспаления, при этом отмечается яркая гиперемия конъюнктив. Первые признаки заболевания появляются через 15 часов – 3 суток после заражения. Чаще всего инкубационный период длится 1–2 дня. Начало острое, течение циклическое – может развиваться по двум путям: типичному и атипичному.

Клинические проявления заболевания зависят от возраста, состояния иммунной системы, наличия сопутствующей патологии, а также от серотипа циркулирующего вируса. Чаще всего полное выздоровление происходит через 10–14 дней после появления первых симптомов, однако возможно и более длительное течение.

Нередко развивается синдром сегментарного поражения легких – динамично нарастающая (в течение нескольких часов) легочно-сердечная недостаточность с типичной сегментарной тенью в одном из легких (сегментарный отек легких); при благоприятном исходе клинико-рентгенологические изменения проходят в течение 2–3 дней. При гипертоксической форме возможен отек легких, обычно заканчивающийся геморрагической пневмонией.

В течение 2–3 недель после перенесенного гриппа может сохраняться утомляемость, слабость, головная боль, раздражительность, бессонница. После гриппа часто возникает повторное инфицирование в связи с развитием транзиторного иммунодефицитного состояния и токсического воздействия на любой орган и систему человеческого организма. В зависимости от этого выделяют осложнения и последствия гриппа: легочные (пневмонии, эмпиема плевры, абсцесс легкого), сердечно-сосудистые (перикардиты, миокардиты), со стороны ЛОР-органов (синусит, ринит, отит, трахеит), со стороны нервной системы (менингит, энцефалит, менингоэнцефалит, неврит, невралгии, полирадикулоневриты), мышечные (миозиты), синдром Рейе, гломерулонефрит, токсико-аллергический шок и др. Последствием заболевания может быть обострение неврологических и сосудистых заболеваний, которые протекали бессимптомно. Грипп представляет большую опасность для беременных женщин, так как может отразиться впоследствии на жизни и здоровье не только молодой мамы, но и будущего ребенка [8, 9].

Так, по данным доктора Loughlin J. (2003), частота осложнений при гриппе у детей в возрасте 0–4 лет составила 31,3 на 100 случаев заболевания, что в 1,7 раза выше, чем у детей 5–14 лет [10].

Частота госпитализации детей с гриппом в возрасте 6–23 мес. составила 10,4; 2–4 года – 5,7; 5–17 лет – 1,1 на 10 тыс. детей [11].

На основании имеющихся данных министр здравоохранения В.И. Скворцова подписала приказ №1095 и 1098 от 26 декабря 2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при гриппе средней и тяжелой степени тяжести», где в раздел перечня лекарственных препаратов включен ингибитор нейраминидазы осельтамивир. История разработки осельтамивира связана с механизмом репликации вируса гриппа.

Тропным органом для вируса гриппа является трахея. Первым рубежом защиты эпителиоцитов от различных антигенов является сиаловая кислота, расположенная на поверхности клетки. Проникнуть внутрь клетки вирусу гриппа помогает его поверхностный белок – гемагглютинин (ГА), который уменьшает вязкость сиаловой кислоты, способствуя проникновению вируса гриппа в клетку с рецепторным эндоцитозом. Затем происходит репликация вирусных геномов с последующей сборкой вирусных частиц из синтезированных копий вирусных белков внутри клеточного ядра. Другой поверхностный белок вируса гриппа – нейраминидаза (НА) обеспечивает выход вновь образованных вирионов из клетки путем разрыва связи с сиаловой кислотой. Аналогично вирус гриппа проникает в другие разделы дыхательных путей за счет расщепления в муцине сиаловых кислот. Реплицированные вирусы гриппа отпочковываются от клетки хозяина. Именно такой способ выхода из клетки способствует очень быстрой репликации вируса, из одной вирусной частицы за 2 ч образуется 10 x 10 частиц.

В настоящее время человечество пережило несколько пандемий, связанных с появлением новых подтипов вируса гриппа А. Пандемии случаются в среднем каждые 30–40 лет, а в настоящее время вирус гриппа А (H3N2) циркулирует уже более 30 лет. Поэтому пандемия может начаться практически в любой момент

Прогрессирующее развитие резистентности к амантадину поставило перед научным сообществом задачу разработки эффективной молекулы [13–17]. Выведенный изначально препарат занамивир, предназначенный для местного применения в виде ингаляции, не оказывает системного воздействия при гриппе, что послужило причиной разработки нового препарата – осельтамивира в 1996 г. в лаборатории компании Gilead Sciences. Осельтамивир – один из противовирусных препаратов с доказанной эффективностью, который используется в протоколах лечения гриппа в США и Европе. Примечательно, что изначально осельтамивир также разрабатывался как препарат от ВИЧ, однако в ходе дальнейших исследований были выявлены другие его свойства. Оказалось, что осельтамивир хорошо действует в отношении вирусов гриппа А и В. Начиная с 1999 г. лицензию на производство препарата выкупила швейцарская компания «Хоффман-Ля Рош», которая передала права на дальнейший маркетинг препарата компании «Фармстандарт»:

осельтамивир под торговым названием Тамифлю. Осельтамивир – это пролекарство (осельтамивира фосфат). Сырьем для его производства является экстракт шикимовой кислоты, выделяемой из оболочки семян, произрастающих в четырех горных провинциях на юго-западе Китая (Guanxi, Sichuan, Yunnan и Guizhou), известных урожайностью и особой чистотой [18].

Лечение пациентов осельтамивиром было начато в 1999–2000 гг. в Европе, США, Канаде, Швейцарии и России. В 2001 г. были опубликованы результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности, безопасности, переносимости осельтамивира при гриппе у детей. В этом исследовании принимали участие 695 детей в возрасте от года до 12 лет. Осельтамивир в дозе 2 мг/кг дети получали два раза в сутки в течение пяти дней. Одно из условий – назначение препарата в первые 48 ч от начала заболевания. Показателями эффективности были время до разрешения заболевания, исчезновение кашля, насморка, нормализация температуры тела. Авторы отметили хорошую переносимость осельтамивира при гриппе, если лечение начиналось в первые 48 ч от начала заболевания [19].

Еще с 1998 г. было показано, что пероральный ингибитор нейраминидазы осельтамивир активен по отношению ко всем вирусам гриппа [20].

По данным литературы, для оценки подавления активности любого типа HA (N1-N9) вируса гриппа А за период 1996–1999 гг. в эксперименте на 900 культурах, собранных со всего мира, было показано, что геометрически средняя концентрация осельтамивира (IC50s) способна подавлять активность любой нейраминидазы [21].

Препаратом осельтамивир, начиная с 2002 г., пролечили почти 40 млн пациентов в 80 странах мира: США, Японии, Канаде, Австралии, Швейцарии, странах Европы и Латинской Америки.

Клинические испытания показали, что применение осельтамивира для лечения гриппа приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%, а проявление таких симптомов, как головная боль, кашель, озноб, насморк, слабость, сокращается на 30–38%. Длительность симптомов гриппа, таких как кашель, миалгия, головные боли и лихорадка, уменьшается на 40% после приема осельтамивира по сравнению с плацебо [22]. В результате пациенты, получавшие осельтамивир, принимали во время болезни меньше лекарственных средств для лечения симптомов, чем те, кто получал плацебо [22, 23].

По данным последних исследований, применение осельтамивира на 67% снижает частоту вторичных осложнений гриппа, таких как пневмония, бронхит, синусит, средний отит. На 71% снижает смертность от осложнений у пожилых людей, относящихся к группе повышенного риска.

При профилактике гриппа применение осельтамивира в период эпидемической вспышки позволяет сократить число заболевших на 80–90%.

Прием осельтамивира в первые 12 часов после появления симптомов гриппа сокращает продолжительность

заболевания более чем на три дня по сравнению с началом приема препарата через 48 часов после появления симптомов. Препарат можно назначать у вакцинированных против гриппа людей, которые все-таки заболели. У детей прием осельтамивира в первые сутки заболевания сокращает длительность симптомов на 36 часов. При дозе осельтамивира 2 мг/кг кумулятивная концентрация препарата в плазме крови является терапевтически эффективной и безопасной для взрослых и детей в возрасте 1–12 лет [23].

По данным доктора Hayden F.G. (1999), осельтамивир способствует снижению титра вируса гриппа А в носовых пазухах (log10 TCID50/мл) по сравнению с плацебо. Титр вируса в носовых пазухах зависит от уровня провоспалительных цитокинов, интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α). Уменьшается медиана периода выделения вируса на 2–3 дня. К моменту появления симптомов заболевания репликация вируса гриппа уже находится на развернутой стадии, но лечение осельтамивиром позволяет значительно снизить уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α по сравнению с плацебо [24].

По данным доктора Treanor J.J. (2000), частота выявленных осложнений у больных гриппом при лечении осельтамивиром снижается на 50% по сравнению с группой, получавшей плацебо. Сходное снижение осложнений наблюдается у пациентов, получавших при осложнениях после гриппа антибиотики [23].

Во время развития пандемии птичьего гриппа в 2005 г. в ряде работ была показана эффективность осельтамивира в отношении штаммов вируса гриппа птиц H7 и H9, а также H5N1. Осельтамивир был признан единственным пероральным ингибитором нейраминидазы и рекомендован ВОЗ для борьбы с пандемией птичьего гриппа [25–27].

На нашей кафедре была проведена работа по оценке эффективности и безопасности использования осельтамивира для лечения гриппа и других ОРВИ.

Проникнуть внутрь клетки вирусу гриппа помогает его поверхностный белок – гемагглютинин, который уменьшает вязкость сиаловой кислоты, способствуя проникновению вируса гриппа в клетку с рецепторным эндоцитозом

В результате проведенного лечения у больных отмечено достоверное укорочение продолжительности клинических симптомов независимо от формы тяжести ОРВИ. Так, продолжительность лихорадки и других проявлений интоксикационного синдрома (недомогание, снижение аппетита, слабость, сонливость, снижение физической активности) сокращалась в 3 и более раза; ринита – в 2,6 раза; на фоне получения осельтамивира продуктивный кашель с эффектом разжижения мокроты появлялся со 2–3 дня, а в группе сравнения – после 4 дня. Максимальный клинический эффект среди больных гриппом и ОРВИ отмечен у 72% детей уже на 2 сутки приема

препарата. В эти же сроки у 67% детей отмечалось изменение плотности мокроты в сторону ее разжижения, в то время как в группе сравнения эти изменения регистрировались только у 43% детей. При экспертной оценке клинической эффективности у больных гриппом и ОРВИ было выявлено, что на 5-й день лечения отличный клинический эффект (полное выздоровление) отмечался у 84% больных, хороший (наличие остаточных явлений заболевания) – у 16%, слабовыраженного эффекта или его отсутствия обнаружено не было, в то время как у детей группы контроля подобные показатели составили 0–32 и 68% соответственно [28, 29].

Одно из последних исследований по оценке эффективности и безопасности осельтамивира было проведено Л.В. Осидак и соавт. в 2016 г. [30].

У получавших осельтамивир не отмечалось каких-либо побочных эффектов, осложняющих течение заболевания, в том числе и у пациентов с проявлениями дермато- и респираторного алергозов и другими нарушениями преморбидного фона. Вместе с тем было установлено, что у 38 взрослых пациентов, получивших препарат в первые 24 часа от начала заболевания, наблюдалось статистически значимо доказанное более редкое развитие осложнений, чем у 37 пациентов группы сравнения (8/21,1% против 17/45,9%, $p = 0,007$), что совпадает с данными других исследователей [31].

Так, по данным литературы, применение осельтамивира при гриппе у взрослых больных уменьшает тяжесть заболевания, сокращает период клинических проявлений, уменьшает частоту осложнений, требующих применения антибактериальных средств [22, 23, 32–34].

Таким образом, в результате проведенного сравнительного изучения лечебной эффективности ингибитора нейраминидазы осельтамивир у взрослых и детей с гриппом А(H1N1)pdm09, в том числе и в эпидсезон 2015–2016 гг., был сделан вывод, что данный препарат может успешно использоваться в комплексной терапии взрослых и детей в возрасте с 1 года и старше с гриппом независимо от степени тяжести заболевания и наличия осложнений.

Осельтамивир эффективен не только для лечения гриппа, но и для постконтактной профилактики. Крайне важно рассматривать вновь выявленного пациента как источник риска высокой вероятности (эпидстатистика!) для окружающих, особенно детского возраста. Серьезность последствий гриппа для детей значительно выше, чем для взрослого контингента. Поэтому важно назначать постконтактную профилактику всем членам семьи и окружающим.

Прием осельтамивира после контакта с больным гриппом уменьшает риск заболевания на 55–80%. На основе стандартов специализированной медицинской помощи при гриппе средней и тяжелой степени тяжести, утвержденных приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 9 ноября 2012 г. №724н и 842н, опыта лечения пациентов в период пандемии и в последующие эпидемические сезоны разработаны схемы лечения и профилактики неосложненных форм гриппа у взрослых больных и беременных. На основании опыта работы ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России по применению

противовирусных препаратов доза осельтамивира при экстренной профилактике (при контакте с больным гриппом) составляет 75 мг 1 р/сут в течение 10 дней. Возможная длительность приема профилактической дозы составляет до 6 недель. С целью проведения постконтактной профилактики гриппа прием осельтамивира целесообразен в течение 7 дней, при профилактике контактировавших в семье – 10 дней, сезонной профилактике – 42 дня. У лиц с нормальной функцией иммунной системы случаев резистентности к препарату не отмечено. В 12-недельном исследовании по сезонной профилактике у лиц с ослабленным иммунитетом случаев возникновения резистентности также не наблюдалось. Для постконтактной профилактики в педиатрии используются следующие дозы осельтамивира: детям, вес которых меньше 15 кг, – 30 мг; от 15–23 кг – 45 мг; от 23–40 кг – 60 мг.

Осельтамивир – это пролекарство (осельтамивира фосфат). Сырьем для его производства является экстракт шикимовой кислоты, выделяемой из оболочки семян, произрастающих в четырех горных провинциях на юго-западе Китая (Guanxi, Sichuan, Yunnan и Guizhou), известных урожайностью и особой чистотой

Разработаны схемы применения осельтамивира в период беременности и в послеродовой период. При лечении гриппа, протекающего в легкой и средне-тяжелой форме, без осложнений доза осельтамивира составляет 75 мг капсула х 2 р/день в течение 5–7 дней. При тяжелой форме – 150 мг х 2 р/день в течение 7–10 дней [35].

■ Метаанализ 5 824 женщин с рожденными детьми, наблюдавшихся в течение 2 лет.

■ Прием осельтамивира не вызвал:

- низкого веса плода (ОР 0,77; ДИ 0,65–0,91),
- низкую оценку по шкале Апгар (ОР 0,87; ДИ 0,67–1,14),
- преждевременные роды (ОР 0,97; ДИ 0,86–1,10),
- мертворождение (ОР 0,81; ДИ 0,51–1,30),
- младенческую заболеваемость (ОР 0,92; ДИ 0,86–1,00).

■ Не выявлено риска внутриутробных уродств плода, даже при приеме осельтамивира в I триместре беременности [36].

Конечно, самой эффективной защитой от заболевания является специфическая профилактика, т. е. вакцинация. Но на сегодняшний день охват вакцинацией всего населения не достигает должествующего уровня. Причины низкого охвата вакцинацией разнообразны: наличие противопоказаний; боязнь побочных эффектов и того, что сама вакцина станет причиной заболевания; неприятие инъекции; неуверенность в пользе вакцинации (в т. ч. из-за вероятности несовпадения с актуальными штаммами вируса гриппа); забывчивость или отсутствие времени на вакцинацию.

Так, вакцинация групп риска, лиц преклонного возраста, пациентов с иммунодефицитом приводит к снижению эффективности вакцины до 30–40% [37, 38].

Кроме того, не всегда наблюдается полное соответствие структуры вакцины циркулирующим штаммам, соответственно, защитный эффект вакцины составляет 70–90% [39]. Но даже при условиях вакцинации стоит помнить об отсроченном формировании иммунитета, что требует назначения осельтамивира минимум на 10 дней после вакцинации по схеме 75 мг 1 р/сут, особенно если вакцинация проходит уже в разгар заболеваемости гриппом. Также не стоит забывать, что некоторым пациентам вакцинация противопоказана по ряду причин: прогрессирующая неврологическая симптоматика, длительный (до 6 месяцев) медицинский отвод после перенесенной нейроинфекции, медицинский отвод после перенесенной любой инфекции (2–4 недели), получение цитостатической терапии, сахарный диабет, состояние после операции, травмы, выраженная аллергическая реакция на предыдущую вакцину, обострение хронических заболеваний (бронхиальная астма, пиелонефрит, миокардит, хронический гепатит и др.). Таким пациентам сезонную профилактику необходимо назначать на 6 недель, а постконтактную – на срок не менее 10 суток, строго соблюдая дозировку препарата и учитывая детский возраст:

- детям с массой тела менее 15 кг необходимо назначать капсулы 30 мг;
- детям с весом от 15 до 23 кг – капсулы 45 мг;
- при весе от 23 до 40 кг – капсулы 60 мг.

Безопасность длительного приема осельтамивира позволяет в случае необходимости продолжать профилактику до 6 месяцев, при этом доза препарата назначается также в зависимости от веса ребенка.

Кроме того, ВОЗ не всегда угадывает эпидштаммы, поэтому, особенно в педиатрии, химиопрофилактика осельтамивиром при контакте с заболевшим гриппом является необходимой. Прием препарата нужно начинать не позднее 2 суток после контакта с больным. Детям в возрасте от 1 года до 8 лет рекомендуется осельтамивир капсулы 30 и 45 мг. Если ребенок не может проглотить капсулу, то содержимое капсулы следует высыпать и развести в теплой воде, но, т. к. препарат имеет горький вкус, необходимо подсластить полученную суспензию в соответствии с вкусовыми и диетическими возможностями в каждом индивидуальном случае, предупреждая возможные аллергические реакции, а также учитывая анамнез ребенка (сахар, мед и др.), затем дать выпить полученную суспензию ребенку. Дети с массой тела более 40 кг или в возрасте 8 лет и старше, которые умеют проглатывать капсулы, также могут получать лечение, принимая по одной капсуле 75 мг 2 р/сут. Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше – по 75 мг 2 р/сут внутрь в течение 5 дней.

В случае появления в циркуляции новых штаммов вируса гриппа А, как это случилось в 2005 и 2009 гг., по оценкам ВОЗ, на создание вакцины, эффективной в отношении нового штамма, потребуется не менее 5–6 месяцев. За это время количество заболевших достигнет нескольких миллионов, поэтому в Глобальном плане ВОЗ по подготовке к борьбе с гриппом говорится о необходимости применения противовирусных препаратов на раз-

ных этапах национальных мероприятий. В частности, федеральным органам здравоохранения рекомендуется предоставлять местным органам здравоохранения информацию о способах применения противовирусных препаратов с целью совершенствования профилактики и лечения гриппа, обновлять рекомендации по профилактике и лечению гриппа противовирусными препаратами, поддерживать целевую противовирусную профилактику среди контактных лиц, если это необходимо [40, 41].

Клинические испытания показали, что применение осельтамивира для лечения гриппа приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%, а проявление таких симптомов, как головная боль, кашель, озноб, насморк, слабость, сокращается на 30–38%

По рекомендациям ВОЗ эффективно предотвращать и лечить грипп можно ингибиторами нейраминидазы (осельтамивир и занамивир) и амантадинами (амантадин и ремантадин), причем предпочтение отдается первым [42–44].

Таким образом, в профилактике гриппа выделяют: сезонную вакцинопрофилактику; сезонную профилактику ингибитором нейраминидазы осельтамивир; сезонную вакцинопрофилактику + постконтактную профилактику (в первую очередь в семьях заболевших); сезонную профилактику ингибитором нейраминидазы осельтамивир + постконтактную профилактику осельтамивиром, что соответствует рекомендациям по лечению и профилактике гриппа как Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, так и ВОЗ.

В литературе много говорится о наличии устойчивости к осельтамивиру.

В июле 2009 г. ВОЗ получила первое сообщение об устойчивом к осельтамивиру пандемическом вирусе. В целом случаи устойчивости к осельтамивиру географически разбросаны, спорадичны и не связаны друг с другом. Число таких случаев неуклонно растет, что соответствует недавнему повышению активности гриппа во многих частях мира, а также возросшему применению противовирусных препаратов. Однако около одной трети этих случаев произошло среди пациентов с крайне подавленной иммунной системой в связи с гематологическими злокачественными заболеваниями, агрессивной химиотерапией при раковых заболеваниях или лечением после трансплантации органов. Определенно все случаи устойчивости к осельтамивиру необходимо расследовать, однако сегодня нет фактических данных, свидетельствующих о том, что такие случаи представляют угрозу для здоровья населения. Устойчивость к осельтамивиру обусловлена наличием вирусов, содержащих мутацию H275Y (или H274Y), которая заключается в замене одного аминокислотного остатка в молекуле (гистидина) на другой (тирозин). Эта мутация мешает лекарству связываться с белком, что признано разработчиками осельтамивира и не скрывается [45].

Однако, по данным ВОЗ и Центра по контролю за заболеваниями США (CDC), опубликованным осенью 2009 г., результаты тестов на вирусах гриппа А/Н1N1 (California/04/2009), полученных от пациентов в Мексике и Соединенных Штатах Америки, показали, что новые вирусы чувствительны к ингибиторам нейраминидазы (осельтамивир и занамивир), но резистентны к другому классу – адамантанам (амантадин, ремантадин) [46, 47].

В декабре 2010 г. ВОЗ сообщила только о 314 образцах гриппа Н1N1, распространенных в 2009-м, устойчивых к осельтамивиру. Частота резистентности к осельтамивиру среди клинических изолятов вируса гриппа не превышала 2% и не является клинической проблемой. В большинстве случаев вирус гриппа 2009 Н1N1 («свиной грипп») был чувствителен к осельтамивиру. Устойчивые к осельтамивиру штаммы обнаружены у лиц с нормальной функцией иммунной системы и лиц с ослабленным иммунитетом, принимавших осельтамивир. Степень снижения чувствительности к осельтамивиру и частота встречаемости подобных вирусов может отличаться в зависимости от сезона и региона. Устойчивость к осельтамивиру обнаружена у пациентов с пандемическим гриппом Н1N1, получавших препарат как для лечения, так и для профилактики. Мутации, приводящие к устойчивости, часто являются специфическими для нейраминидазы N1 и N2. У пациентов, не получавших осельтамивир, также обнаружены возникающие в природных условиях мутации вирусов гриппа А и В, которые обладали сниженной чувствительностью к осельтамивиру [48–50].

Таким образом, по имеющимся данным, осельтамивир является высокоэффективным препаратом для лечения и профилактики гриппа как во всем мире, так и в Российской Федерации. По данным ВОЗ, выраженной устойчивости вирусов гриппа к ингибитору нейраминидазы осельтамивир не выявлено.

Единственным недостатком осельтамивира является его высокая стоимость – 860–1200 руб. за упаковку, что делает препарат малодоступным для большинства слоев населения.

В связи с этим в 2013 г. АО «Фармасинтез» (Россия) зарегистрировало воспроизведенный препарат Номидес (осельтамивир). Проведено открытое рандомизированное перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Номидес капсулы 75 мг (АО «Фармасинтез», Россия) и Тамифлю капсулы 75 мг («Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.», Швейцария), в котором принимали участие 28 здоровых добровольцев. На основании полученных данных было показано, что препараты Номидес и Тамифлю могут быть признаны биоэквивалентными.

Реализация проекта осуществлялась при строгом соблюдении всех необходимых норм и правил под строгим контролем государственных регулирующих органов. В ходе клинического исследования не выявлено ни одного нежелательного явления.

Номидес характеризуется хорошей переносимостью как у детей, так и у взрослых. Доказано, что по характеру

и выраженности оказываемого воздействия препарат Номидес не отличается от препарата сравнения Тамифлю. Ни в одном случае не выявлено достоверного различия действия двух препаратов.

Проведенные исследования свидетельствуют об отсутствии различий по показателям острой токсичности между препаратами Номидес и Тамифлю: различия в значениях ЛД50 сравниваемых препаратов для двух видов лабораторных животных не были достоверными. Отношения их ЛД50 были близки к 1 и попадали в 10%-ный интервал. Клиническая картина интоксикации не выявила заметного различия для сравниваемых препаратов. Таким образом, по показателям острой токсичности оба препарата практически эквивалентны (эквитоксичны).

При проведении клинического испытания препарата Номидес изучался риск появления вирусов гриппа со сниженной чувствительностью или резистентностью. У всех пациентов – носителей ОК-резистентного вируса носительство имело временный характер, не влияло на элиминацию вируса и не вызывало ухудшения клинического состояния.

Нежелательные явления у взрослых и подростков, получавших осельтамивир в качестве терапии и профилактики гриппозной инфекции, возникали с частотой $\geq 1\%$, не превышая 17% (от 100% случаев).

Номидес характеризуется хорошей переносимостью как у детей, так и у взрослых. Доказано, что по характеру и выраженности оказываемого воздействия препарат Номидес не отличается от препарата сравнения Тамифлю. Ни в одном случае не выявлено достоверного различия действия двух препаратов

В период эпидемий педиатрам целесообразно обращать особое внимание на профилактические мероприятия в семье заболевшего ребенка, рассматривая эту проблему с позиции эпидочага. Необходимо ограничивать контакт с заболевшим (отдельное помещение, отдельная посуда, общение в маске), регулярное проветривание и дезинфекция помещения, но главным является назначение всем членам семьи противовирусной терапии – осельтамивира. Прием препарата следует начинать не позднее двух суток от появления симптомов гриппа. Взрослым и подросткам в возрасте 12 лет и старше препарат (Номидес) назначают по 75 мг 2 р/сут в течение пяти дней. Увеличение дозы свыше 150 мг/сут не приводит к усилению эффекта. Детям в возрасте восьми лет и старше или с массой тела более 40 кг также можно назначить осельтамивир в виде капсул 75 мг 2 р/сут. Дозы препарата, назначаемого детям в возрасте от года и старше, зависят от массы тела. Конечно, необходимо учитывать особые условия дозирования препарата для людей с нарушенным состоянием здоровья согласно инструкции к препарату.

Отечественный препарат Номидес (осельтамивир), производимый в соответствии с международными стан-

дартами GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика), рекомендован к применению у детей от года и взрослых. Имеет существенное преимущество благодаря разнообразию дозировок: 30, 45 и 75 мг, что позволяет назначать его пациентам разного возраста, начиная с годовалого.

Таким образом, на сегодняшний день доказано, что пероральный ингибитор нейраминидазы осельтамивир (Тамифлю, Номидес) активен по отношению ко всем вирусам гриппа, в т. ч. к штаммам вируса гриппа птиц H7 и H9, а также H5N1, соответствуя нормам по эффективности и безопасности. Клинические испытания показали, что применение осельтамивира для лечения гриппозной инфекции приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%. Частота выявленных осложнений у больных гриппом при лечении осельтамивиром снижается на 50% по сравнению с группой, получавшей плацебо. Ингибитор нейраминидазы осельтамивир может успешно использоваться в комплексной терапии взрослых и детей независимо от степени тяжести заболевания и наличия осложнений, а также для профилактики гриппа, которая может быть сезонной, постконтактной, сочетанной (вакцинопрофилактика + постконтактная профилактика), что соответствует рекомендациям по лечению и профилактике гриппа как Министерства

здравоохранения и социального развития Российской Федерации, так и ВОЗ.

Пациенты часто необоснованно возлагают надежды в лечении ОРВИ и гриппа на жаропонижающие средства, однако отмечают, что при снижении температуры проявления заболевания не уменьшаются, а, наоборот, усиливаются и больному становится хуже. Это объяснимо, т. к. традиционные антипиретики парацетамол и ибупрофен оказывают жаропонижающее и противовоспалительное действие, при этом никак не воздействуя на причину заболевания. Осельтамивир оказывает непосредственное действие на размножение вируса гриппа А и В, т. к. ингибирует фермент нейраминидазу, без которой вирус не может покинуть зараженную клетку, в связи с чем катализирующий процесс высвобождения вновь образованных вирусных частиц из инфицированных клеток, их проникновение в клетки эпителия дыхательных путей и дальнейшего распространения вируса в организме прекращается. Чем быстрее человек начинает принимать противовирусный препарат, тем легче протекает заболевание и не развиваются осложнения из-за отсутствия длительного повреждения вирусом гриппа органов и тканей.



Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роспотребнадзор / Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare Available at: <http://www.rosпотребнадзор.ru>.
2. Госкомстат. / Office for National Statistics Available at: <http://www.gks.ru>.
3. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. 268 с. /On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2017: State report. M.: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2018. 268 p.
4. Enserink M. Bird flu infected 1000, Dutch researchers say. *Science*, 2004, 306: 590b.
5. Клинические рекомендации. Грипп у детей. МОО АВИ Санкт-Петербурга и Ленинградской области, МОО «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням», 2017: 43. /Clinical guidelines. Influenza in children. AVI MOO of St. Petersburg and Leningrad region, Eurasian Society for Infectious Diseases MOO, 2017: 43.
6. Копча В.С., Бондаренко А.Н. Грипп: пневмония или отек легких? Особенности патогенеза и лечения. *Здравоохранение (Минск)*, 2011, 2: 44-49. /Kopcha VS, Bondarenko AN. Influenza: pneumonia or pulmonary edema? Features of pathogenesis and treatment. *Zdravookhranenie (Minsk)*, 2011, 2: 44-49.
7. Сергиенко Е.Н., Германенко И.Г., Ясинская Л.И., Валькович Е.М. Поражение нервной системы при гриппе. *Медицинская панорама*, 2012, 1: 10-13. /Sergienko EN, Germanenko IG, Yasinskaya LI, Valkovich EM. Influenza-associated central nervous system dysfunction. *Meditinskaya Panorama*, 2012, 1: 10-13.
8. Германенко И.А., Сергиенко Е.Н., Клецкий С.К., Пучков А.Ф. Патоморфологические проявления гриппозной инфекции у детей. Проблемы патоморфологической диагностики современных инфекций и других заболеваний: сборник научных статей II съезда патологоанатомов Республики Беларусь. 2011: 60-61. /Germanenko IA, Sergienko EN, Kletsky SK, Puchkov AF. Pathomorphological manifestations of influenza infection in children. Issues of pathological diagnosis of modern infections and other diseases: a collection of research articles of the 2nd Congress of Anatomical Pathologists of the Republic of Belarus. 2011: 60-61.
9. Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей. М.: «Учебное издание», 2006, 687 с. /Uchaikin VF, Nisevich NI, Shamsheva OV. Infectious diseases and vaccine prophylaxis in children. M.: Uchebnoe Izdanie, 2006, 687 p.
10. Loughlin J, Poullos N, Napalkov P, et al. A study of influenza and influenza-related complications among children in a large US health insurance plan database. *Pharmacoeconomics*, 2003, 21(4): 273-283.
11. O'Brien MA, Uyekei TM, Shay DK, et al. Incidence of outpatient visits and hospitalizations related to influenza in infants and young children. *Pediatrics*, 2004, 113(3 Pt 1): 585-593.
12. Прозоркина Н.В., Рубашкина П.А. Основы микробиологии, вирусологии и иммунологии. 2002. /Prozorikina NV, Rubashkina PA. Fundamentals of microbiology, virology and immunology. 2002.
13. Van Essen GA, Palache AM, Forleo E, Fedson DS. Influenza vaccination in 2000: recommendations and vaccine use in 50 developed and rapidly developing countries. *Vaccine*, 2003, 21: 1780-85.
14. Thomas R, Jefferson T, Demicheli V. Influenza vaccination for healthcare workers who work with the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, 2: CD 005187.
15. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analyzing and presenting results. In: Alderson P, Green S, Higgins J, eds. *Cochrane reviewer's handbook* 4.2.2. Chichester: John Wiley & Sons, 2004.
16. Wells GA, Shea BO, Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford_web.htm (accessed Sept 2, 2005).
17. RevMan Analyses. Version 1.0 for Windows. In: Review manager (RevMan) 4.2. Oxford: The Cochrane Collaboration, 2003.
18. Stephenson I et al. Neuraminidase Inhibitor Resistance after Oseltamivir Treatment of Acute Influenza A and B in Children. *Clinical Infectious Diseases*, 2009, 48: 389-396.
19. Колбин А.С., Иванюк А.Б., Харчев А.В. Осельтамивир в педиатрической практике (мировой опыт применения). *Педиатрическая фармакология*, 2008, 5(6): 16-21. /Kolbin AS, Ivanyuk AB, Kharchev AV. Oseltamivir in paediatric practice (global experience). *Pediatricskaya Farmakologiya*, 2008, 5 (6): 16-21.
20. Oxford JS et al. Targeting influenza virus neuraminidase: a new strategy for antiviral therapy. *Drug Dis Today*, 1998, 3(10): 448-456.
21. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet*, 2004, 364: 759-65.
22. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus ADME, et al. Treatment of acute influenza: efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir. *Lancet*, 2000, 355: 1845-50.
23. Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2000, 283: 1016-24.
24. Hayden FG, Treanor JJ, Fritz RS, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in

- experimental human influenza: randomized, controlled trials for prevention and treatment. *JAMA*, 1999, 282: 1240–6.
25. Yen H-L, Monto As, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis*, 2005, 192: 665–672.
 26. World Health Organization. Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2000, 75: 281–8.
 27. World Health Organization. Influenza vaccines. *Wkly Epidemiol Rec*, 2002: 77: 229.
 28. Кладова О.В., Погодина Т.Ф., Учайкин В.Ф. Опыт применения осельтамивира (тамифлу) при гриппе и ОРВИ у детей. *Практика педиатра*, 2007, 2: 6–10. / Kladova OV, Pogodina TF, Uchaikin VF. Experience in using oseltamivir (tamiflu) to treat influenza and ARVI in children. *Praktika Pediatria*, 2007, 2: 6–10.
 29. Кладова О.В., Погодина Т.Ф., Замахина Е.В., Учайкин В.Ф. Проблема гриппа сегодня и завтра. *Детские инфекции*, 2007, 1: 17–20. / Kladova OV, Pogodina TF, Zamakhina EV, Uchaikin VF. The problem of flu today and tomorrow. *Detskie Infektsii*, 2007, 1: 17–20.
 30. Осидак Л.В., Зарубаев В.В., Афанасьева О.И., Волощук Л.В., Гончар В.В., Писарева М.М. и соавт. Осельтамивир – средство противовирусной терапии гриппа А(H1N1)pdm09 у детей и взрослых. *Детские инфекции*, 2016: 19–24. / Osidak LV, Zarubaev VV, Afanasyeva OI, Voloshchuk LV, Gonchar VV, Pisareva MM, et al. Oseltamivir: antiviral therapy for influenza A (H1N1) pdm09 in children and adults. *Detskie Infektsii*, 2016: 19–24.
 31. Garg S, Fry AM, Patton M, Fiore AE, Finelli L. Antiviral treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2012 Feb, 31(2): 43–51.
 32. Calfee DP, Peng AW, Cass LMR et al. Protective efficacy of intravenous zanamivir in experimental human influenza A virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 43: 1616–20.
 33. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJJ et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A virus infections. GC167 Influenza Study Group. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337: 874–80.
 34. Singh S, Barghoorn J, Bagdonas A et al. Clinical benefits with oseltamivir in treating influenza in abuit populations. *Clinical Drug Investigation*, 2003, 23: 561–9.
 35. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. М., 2016. С. 29 / Guidelines for the diagnosis and treatment of influenza. М., 2016. p. 29
 36. Graner S et al. Neuraminidase inhibitors during pregnancy and risk of adverse neonatal outcomes and congenital malformations: population based European register study. *BMJ*, 2017: 356.
 37. Arden NH, Patriarca PA, Kendal AP. Experiences in the use and efficacy of inactivated influenza vaccine in nursing homes. In: Kendal AP, Patriarca PA, editors. *Options for the Control of Influenza*. New York, Alan R. Liss Inc., 1986: 155–68.
 38. Patriarca PA, Weber JA, Parker RA, et al. Efficacy of influenza vaccine in nursing homes: reduction in illness and complications during an influenza A (H3N2) epidemic. *JAMA*, 1985, 253: 1136–9.
 39. Palache AM. Influenza vaccines. A reappraisal of their use. *Drugs*, 1997, 54: 841–56.
 40. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C et al. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 2009, 339: b3172, doi: 10.1136/bmj.b3172.
 41. Burch J, Stock C et al. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systemic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, 2009. doi: 10.1016/S1473-3099(09)70199-9.
 42. ВОЗ. Антивирусные препараты против пандемического гриппа (H1N1) – 2009: определение и применение. /WHO. Antiviral drugs for pandemic flu (H1N1) - 2009: definitions and use. http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/antivirals/definitions_use/ru/.
 43. Thompson WW, Weintraub E, Dankhar P, Cheng OY, Brammer L, Meltzer MI, et al. Estimates of US influenza-associated deaths made using four different methods. *Influenza Other Respi Viruses*, 2009, 3: 37–49.
 44. Nair H, Abdullah Brooks W, Katz M et al. Global burden of respiratory infections due to seasonal influenza in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2011, 378: 1917–3.
 45. Глобальное предупреждение и ответные действия (GAR) Болезни, на которые распространяется наша деятельность. Пандемический грипп (H1N1) – 2009. Краткое сообщение. / Global Alert and Response (GAR) Diseases covered by our activities. Pandemic Flu (H1N1) - 2009. Short Message
 46. CDC H1N1 Flu. Questions and Answers: Antiviral Drugs, 2009–2010 Flu Season.
 47. CDC – Seasonal Influenza (Flu) – Weekly Report: Influenza Summary Update. <https://www.cdc.gov/flu/weekly/weeklyarchives2009-2010/weekly52.htm>.
 48. Государственный реестр лекарственных средств: МЗ РФ, 2000. (Интернет-версия обновленной базы данных от 17.01.2002. на сайте www.remedium.ru/) / State Register of Medicinal Products: Ministry of Health of the Russian Federation, 2000. (Internet version of the updated database dated January 17, 2002, on the website www.remedium.ru).
 49. Winquist AG, Fukuda K, Bringes CB et al. Neuraminidase inhibitors for treatment of Influenza A and B infections. *MMWR*, 1999, 48(14): 1–9.
 50. Update on oseltamivir resistance to influenza H1N1 (2009) viruses. World Health Organization (WHO), December 15, 2010.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Учайкин Василий Федорович – акад. РАН, д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Кладова Ольга Викторовна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Харламова Флора Семеновна – д.м.н., профессор, ответственная за методическую работу кафедры, ответственная за ФУВ, ФПК, ответственная за ординаторов кафедры инфекционных болезней у детей ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Вальц Наталья Львовна – заведующая инфекционно-боксовым отделением для детей младшего возраста, Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Компаниец Юлия Владимировна – врач 22-го инфекционного отделения, Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва

Гришкевич Нина Леонтьевна – врач 22-го инфекционного отделения, Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва