

Сучасна етіотропна терапія грипу інгібіторами нейрамінідази

О.В. Обертинська

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено аналітичний огляд єдиної етіотропної терапії проти грипу А та В блокаторами нейрамінідази вірусу грипу. Обґрунтовано їхній вибір та сформульовано пропозиції щодо можливого використання залежно від способу введення в медичній практиці сімейного лікаря.

Ключові слова: грип, інгібітори нейрамінідази, етіотропна терапія.

Грип є найбільш поширеним та масовим інфекційним захворюванням в усьому світі. За даними ВООЗ, щорічно на грип хворіють майже 100 млн людей у всьому світі, а в періоди пандемій їхня загальна кількість збільшується у 4–5 разів. Відомо, що практично кожна третя людина в світі, як мінімум, щорічно хворіє на грип та гострі респіраторні вірусні захворювання [2]. Постійні спостереження за грипом свідчать про те, що епідемічний процес при цій інфекції має безперервний перебіг, охоплюючи населення різних територій та різних країн світу. Коли в країнах Північної півкулі зима, там спостерігається активізація грипу – від окремих спорадичних випадків до спалахів та епідемій. Коли ж у країнах Північної півкулі літо, то грип спричинює спалахи та епідемії серед населення Південної півкулі, де в цей час зима. Отже, віруси грипу нікуди не зникають і ніде не ховаються, вони весь час «мандрують», інфікуючи людей, тварин і птахів, постійно змінюються, набувають нових властивостей і, за певних умов, долаючи імунний бар'єр більшої частини населення, стають новими епідемічно актуальними штамми. Ось чому аналіз провідних збудників епідемій грипу в світі засвідчує фактично щорічну зміну домінуючого збудника епідемії [1].

Смертність від грипу та його ускладнень посідає перше місце серед усіх інфекційних захворювань, при цьому в структурі смертності на пацієнтів віком понад 65 років припадає 80–90%. Серед пацієнтів більш молодого віку (45–64 років) без супутньої патології смертність від грипу та його ускладнень складає приблизно 2 випадки на 100 000 осіб [13]. Провідною причиною смертності людей від грипу під час пандемії 2009–2010 рр. (першої пандемії XXI століття, яку чекали майже 40 років) стали ускладнення з боку бронхолегеневої системи (гострий респіраторний дистрес-синдром, вірусна пневмонія, поліорганна недостатність). Хоча за клінічними характеристиками пандемічний, або каліфорнійський, вірус грипу А (H1N1)v (прототипний штам А/Каліфорнія/04/2009 (H1N1)2009) суттєво не відрізнявся від сезонного грипу А з антигенною формулою H1N1, відзначали, що найбільше постраждали пацієнти переважно молодого віку. Саме серед цих пацієнтів реєстрували найвищі показники захворюваності, госпіталізації, тяжкості перебігу та смертності. Іншою особливістю був високий ризик несприятливих наслідків у пацієнтів з ожирінням та у вагітних жінок. Пневмонія, як і у минулі сезони – 2007–2008 та 2008–2009 рр., була одним з основних ускладнень грипу та основною причиною летальних випадків. У медичних літературних дже-релах сповіщалося про певні гістологічні особливості пневмонії, спричиненої саме пандемічним вірусом грипу А

(H1N1)v, такі, як дифузне ураження альвеолярного апарату, інтраальвелярні крововиливи [3, 5, 9].

У сезон 2013–2014 рр. в умовах продовження циркуляції пандемічного вірусу грипу А (H1N1)v та соціркуляції його із сезонними штамми вірусів грипу А (H3N2) і В велика увага у веденні хворих на грип повинна приділятися специфічній противірусній терапії. За рекомендаціями ВООЗ та CDC, емпіричній противірусній терапії підлягають пацієнти з підозрою на грип або з уточненим діагнозом, у яких захворювання має тяжкий, прогресивний, ускладнений перебіг, що потребує госпіталізації, а також пацієнти з груп ризику [7].

До груп ризику, за рекомендаціями ВООЗ, належать наступні категорії пацієнтів:

- Діти до 2 років життя.
- Дорослі, старші за 65 років.
- Вагітні та жінки протягом 2 тижнів після закінчення вагітності.
- Особи з хронічними захворюваннями нирок, серцево-судинної, нервової та дихальної систем, гематологічними та ендокринологічними порушеннями, розладами метаболізму, імунодефіцитами.
- Особи, які отримують планову терапію імуносупресивними препаратами чи аспірином.

Етіотропну терапію слід починати якомога раніше. Максимальна ефективність терапії спостерігається при призначенні противірусного препарату протягом перших 48 год хвороби. Проте, згідно з численними спостереженнями, у пацієнтів з тяжким, затяжним перебігом хвороби ефективність зберігається навіть при призначенні цих засобів у більш пізні строки. Противірусна терапія має призначатися на підставі тільки клініко-епідеміологічних даних, без очікування результатів лабораторного обстеження. Курс терапії у більшості випадків складає 5 днів, проте при тяжкому, затяжному перебігу може продовжуватися до 10 днів.

Для етіотропної терапії грипу ВООЗ та CDC рекомендують використовувати інгібітори нейрамінідази, такі, як озельтамівір та занамівір, у якості основних препаратів для пацієнтів з установленим діагнозом і/або з підозрою на грип [15].

Блокатори М2-каналів (препарати адамантанового ряду) для емпіричної терапії використовувати недоцільно, оскільки пандемічний штам вірусу грипу А (H1N1)v та циркулюючі в сезоні 2011–2012 рр. штамми вірусів грипу А і В мають до них високий рівень резистентності [4].

Інгібітори нейрамінідази вірусу грипу (NA) озельтамівір та занамівір – це препарати другого покоління, що створені не так давно шляхом цілеспрямованого молекулярного дизайну на основі сучасних знань життєвого циклу вірусів грипу людини. Розробку озельтамівіру та занамівіру, безумовно, можна віднести до найважливіших досягнень у галузі фармакотерапії грипу за останні роки. Застосування інгібіторів нейрамінідази сприяє високому профілактичному ефекту (79–100%), суттєво скорочує термін лікування (на 2,5 дня), значно знижує відсоток тяжких ускладнень грипу та госпіталізацій (більш легкий перебіг захворювання спостерігають у 75–86,5% хворих).

Таблиця 1

Результати дослідження побічної дії препарату занамівіру при лікуванні дітей та підлітків (частота побічної дії >1,5%)

Побічна дія	Занамівір 10 мг двічі на день (%), N=1 132	Плацебо (%), N=1520
Головний біль	2	3
Діарея	3	4
Нудота	3	3
Блювання	1	2
Риніт	2	3
Бронхіт	2	3
Кашель	2	3
Синусит	3	2
ЛОР-інфекції	2	2
Запаморочення	2	<1

Таблиця 2

Визначення антивірусної резистентності вірусів грипу сезонів 2008–2009 рр. і 2009–2010 рр., виділених в Україні

Грип	Кількість тестованих вірусів	Резистентні віруси (%)	Кількість тестованих вірусів	Резистентні віруси (%)
		Озельтамівір		Амантадин / римантадин
Пандемічний А (H1N1), 2009*	29	0	29	29 (100%)
В*	7	0	–	–
А (H3N2)**	9	0	9	9 (100%)

Примітка: * – віруси сезону 2009–2010 рр.; ** – віруси сезону 2008–2009 рр.

Нейрамінідаза (сіалідаза, NA) – один із ключових ферментів, що беруть участь у репродукції вірусів грипу А і В. Установлено, що на пізніх стадіях репродукції вірусу при брудкуванні та відокремленні від клітини вірусу цей фермент забезпечує вихід кожної окремої вірусної частинки, не даючи їм змоги склеюватися у нефункціональні та нежиттєздатні кластери. Окрім того, NA відіграє певну роль на ранніх стадіях репродукції вірусів грипу. Без NA вірус не може відокремитися від клітинних рецепторів у рецептосомі. Отже, при інгібуванні NA порушується здатність вірусів проникати в чутливі клітини, гальмується вихід вірусу з інфікованої клітини та зменшується стійкість збудника до інактивувальної дії слизового секрету дихальних шляхів, внаслідок чого припиняється подальше поширення вірусу в організмі. Крім того, інгібітори NA зменшують продукцію деяких дуже важливих цитокінів, перешкоджаючи розвитку місцевої запальної реакції й послабляючи системні прояви вірусної інфекції (лихоманка тощо) [12].

У 1999 р. на світовий ринок надійшов перший інгаляційний, дозований препарат цієї групи – занамівір. На часі занамівір зареєстровано у 124 країнах світу, в тому числі і в Україні з 2000 року. Занамівір є потужним і високоселективним інгібітором репродукції вірусів грипу незалежно від підтипу нейрамінідази збудника. Активність занамівіру завжди є позаклітинною. Фармакокінетичні дослідження встановили, що пероральна біодоступність препарату низька й у середньому становить 2%. При вдиханні занамівіру через рот приблизно 10–20% дози підлягають системній абсорбції, при цьому максимальна концентрація його в сироватці крові досягається через 1–2 год. Така абсорбція препарату призводить до низьких системних концентрацій і у такий спосіб – до значного зниження системної дії препарату. Жодних змін кінетики після повторних пероральних інгаляцій не відбувається. Занамівір характеризується тим, що після пероральної інгаляції він осідає в дихальних шляхах у високих концентраціях, досягаючи таким чином місця репродукції вірусу грипу. Високі концентрації занамівіру в респіраторному тракті приво-

дять до швидкого початку його противірусної дії – через 10 с після інгаляції, при цьому максимальна концентрація препарату в респіраторному тракті досягається через кілька хвилин!

Занамівір застосовують для лікування й профілактики грипу А і В у дорослих та дітей від 5 років і старших. Препарат призначають лише у вигляді інгаляцій через рот за допомогою дискхалера – спеціального пристрою, який застосовують разом із ротадиском для інгаляції препарату. Порошкоподібний препарат вдихають у легені через рот. Для цього в дискхалер вставляють ротадиск, що містить препарат в окремих чарунках (блістерах), які відкриваються при застосуванні інгалятора. Хворі, яким необхідно одночасно вживати інші інгаляційні препарати, наприклад швидкодіючі бронходилататори, повинні мати на увазі, що занамівір застосовується після них. Дискхалер надзвичайно зручний та простий у використанні. Як засвідчили дослідження, проведені у США серед 13 432 пацієнтів та 896 практикуючих лікарів із застосування пристрою для інгаляційного введення занамівіру, 91% пацієнтів та 87% лікарів з великим досвідом застосування дискхалера дали дуже схвальні відгуки щодо зручності та простоти його використання [8].

Висока клінічна ефективність препарату занамівір (зменшення тривалості захворювання до 40%, важкості симптоматики – до 44%, потенційно життєзагрозувальних ускладнень – на 32%, ризику інфікування грипом – на 79%) доведена багатьма клінічними дослідженнями [10, 11, 14].

Рекомендована доза занамівіру для лікування – дві інгаляції (1 інгаляція становить 5 мг) двічі на день. Добова доза становить 20 мг. Тривалість лікування – 5 днів. Для максимально позитивного ефекту лікування має починатися якнайшвидше. Із профілактичною метою в осередках гриппозної інфекції занамівір застосовують протягом 10 днів по дві інгаляції один раз на день (добова доза – 10 мг). Період застосування для профілактики за необхідності може бути подовжений до одного місяця. У клінічних дослідженнях, включаючи

дослідження за участі пацієнтів із підвищеним ризиком (хворі літнього віку та пацієнти з хронічними захворюваннями), побічні ефекти у разі призначення занамівіру та плацебо були порівняними (табл. 1). За даними післяреєстраційного фармакогляду під час застосування протівірусного препарату занамівір спостерігали такі побічні дії: реакції алергічного типу, включаючи набряк ротоглотки та обличчя, бронхоспазм, утруднене дихання, висипання на шкірі й кропив'янка, важкі шкірні реакції (поліморфна еритема, синдром Стівенсона–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз).

Занамівір добре переноситься при пероральному інгаляційному застосуванні. Безпечність застосування занамівіру під час вагітності не встановлена. Експериментальні дослідження на тваринах встановили, що препарат долає плацентарний бар'єр. Проте дослідження на щурах не виявили будь-якої тератогенної дії, порушень фертильності, клінічно значущих порушень перинатального розвитку потомства, пов'язаних із препаратом. Тому призначення занамівіру вагітним можливе, але лише в крайніх випадках. Є також експериментальні дані про проникнення занамівіру в материнське молоко, тому його застосування у жінок, які годують груддю, допускається тільки у випадках, коли вірогідна користь для матері перевищує можливий ризик для немовляти. Занамівір не зв'язується з білками плазми, не метаболізується, не трансформується печінкою. Клінічно значущі взаємодії з іншими препаратами є мало ймовірними. Єдиним протипоказанням до застосування занамівіру є гіперчутливість до будь-якої складової препарату в цілому.

До препаратів групи інгібіторів нейрамінідази належить озельтамівір. Озельтамівір випускається у формі капсул 30, 45, 75 мг та суспензії, яка містить 12 мг в 1 мл. Препарат призначають внутрішньо, незалежно від споживання їжі. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, озельтамівір можна призначати дорослим і дітям від дня народження. Разова доза дітям від 0 до 1 міс складає 2 мг/кг, від 1 до 3 міс – 2,5 мг/кг, від 3 до 12 міс – 3 мг/кг. Разова доза для дітей понад 1 року до 15 кг маси тіла складає 30 мг, від 15 до 23 кг – 45 мг, від 24 до 40 кг – 60 мг, понад 40 кг – 75 мг. Для профілактики препарат призначають один раз на добу, для лікування – 2 рази на добу. ВООЗ рекомендує при тяжкому, ускладненому перебігу грипу застосовувати подвоєні дози озельтамівіру (по 150 мг двічі на добу), проте опубліковані дані щодо більшої ефективності такої дози відсутні.

Характеризуючи протигрипозні препарати другого покоління, важливо підкреслити, що на сьогодні вже існує чітка уява про формування резистентних штамів вірусів грипу А і В до дії цих препаратів. Установлено, що потенціал для виникнення резистентних штамів у занамівіру є

значно нижчим, ніж у озельтамівіру. Так, спеціалісти лабораторії молекулярних основ хіміотерапії вірусних інфекцій НДІ грипу Російської Федерації дослідили чутливість до занамівіру та озельтамівіру 52 циркулюючих у країні ізолятів вірусів грипу А, виділених у сезон 2007–2008 рр. Дослідженнями було встановлено, що жоден ізолят вірусів грипу не мав амінокислотної заміни в положенні E119D, типової для занамівіррезистентних штамів. Таким чином, усі 52 досліджених штами вірусів грипу А були чутливими до антивірусної дії занамівіру. У той самий час було встановлено, що рівень резистентності вірусів грипу до озельтамівіру серед російських ізолятів виявився дуже високим і коливався від 25% до 100%.

За даними експертів ВООЗ, під час пандемії «свинячого», або каліфорнійського, грипу у 2009 р. мутація в положенні H274Y призвела до виникнення озельтамівіррезистентних вірусів, проте формування резистентності до занамівіру не було зареєстровано жодного разу. Дослідження майже 4500 ізолятів вірусів грипу, виділених у США в епідемічному сезоні 2009–2010 рр., засвідчили, що лише 1,2% вірусів A(H1N1)v були резистентними до озельтамівіру і 99,8% їх були резистентними до протигрипозних препаратів першого покоління – амантадину/римантадину.

За результатами секвенування вірусів грипу, виділених в Україні в епідемічних сезонах 2008–2009 рр. та 2009–2010 рр., встановлено, що всі 29 вірусів пандемічного грипу A(H1N1)v та 9 вірусів сезонного грипу A(H3N2) були чутливими до озельтамівіру та резистентними до амантадину/римантадину [1].

Віруси грипу В також виявилися чутливими до озельтамівіру (табл. 2).

Порівняння препаратів другого покоління свідчить, що перший та поки що єдиний інгаляційний антивірусний препарат занамівір має певні переваги над озельтамівіром, до яких можна віднести інгаляційний спосіб уведення, що дозволяє за 10 с досягти високої концентрації препарату безпосередньо в місці репродукції вірусу, відсутність резистентності вірусів та меншу частоту побічних явищ. До переваг занамівіру інгаляційного також належить простий і зручний режим дозування. Важливо підкреслити, що відповідно до приписів ВООЗ, обидва препарати покоління інгібіторів нейрамінідази входять у стратегічний резервний фонд більшості країн Європейського союзу для профілактики та лікування грипу в умовах пандемії. Внесення препаратів занамівіру та озельтамівіру до регіональних формулярів лікування й профілактики сезонного, «пташиного» та пандемічного грипу дозволяють ефективно попередити масові захворювання на грип і відповідно летальні наслідки від нього.

Современная этиотропная терапия гриппа ингибиторами нейраминидазы О.В. Обертинская

В статье приведен аналитический обзор единой этиотропной терапии против гриппа А и В блокаторами нейраминидазы вируса гриппа. Обоснован их выбор и сформулированы предложения относительно возможного использования в зависимости от способа введения в медицинской практике семейного врача

Ключевые слова: грипп, ингибиторы нейраминидазы, этиотропная терапия.

Modern etiotropic therapy of influenza neuraminidase inhibitors in the O.V. Obertinskaya

The paper presents an analytical overview of the single etiotropic therapy against influenza A and B with influenza virus neuraminidase inhibitors. It is substantiated the choice and offer suggestions for the possible use according to the route of administration in the medical practice of the family physician.

Key words: influenza, neuraminidase inhibitors, etiotropic therapy.

Седения об авторе

Обертинская Оксана Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: obertoks@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Диагностика, лікування та профілактика грипу / І.В. Дзюблик, С.Г. Вороненко, А.П. Міроненко, Н.О. Виноград. – К.: Мед. книга, 2011. – 190 с.
2. Зайцев А.А. Грипп: диагностика и лечение / А.А. Зайцев, А.И. Синопальников // Русский медицинский журнал. – 2008. – 16 (22). – С. 1494-1496
3. Bin Cao M.D. Clinical Features of the Initial Cases of 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Infection in China / M.D. Bin Cao, Xing-Wang Li M.D., Yu Mao M.D. [et al] // N Engl J Med. – 2009. – 361. – P. 2507-17.
4. CDC Influenza Health Advisory. MLS: Laboratory Update. August 6, 2010.
5. CDC. Interim guidance for clinicians on identifying and caring for patients with swine-origin influenza A (H1N1) virus infection. June 2009.
6. Available at: <http://www.cdc.gov/h1n1flu/identifyingpatients.htm> Accessed September 16, 2009.
7. CDC. CDC Estimates of 2009 H1N1 Influenza Cases, Hospitalizations and Deaths in the United States, April – October 17, 2009. Centers for Disease Control and Prevention.
8. Available at: http://www.cdc.gov/h1n1flu/estimates_2009_h1n1.htm
9. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance. WHO. November 2009; WHO Guidelines for Pharmaceutical Management of Pandemic (H1N1) 2009. Influenza and other Influenza Viruses. 20 August 2009.
10. Johnson R. Zanamivir for the treatment of clinically diagnosed influenza in clinical practice: results of the valuable-insights-from-patients study / R. Johnson // Clin Drug Invest. – 2000. – 20 (5). – P. 327-336.
11. Koliou M. Epidemiological and clinical characteristics of influenza A(H1N1) infection in children: The first 45 cases in Cyprus, June – August 2009 / M. Koliou, ES. Soteriades, MM. Toumasi [et al] // Euro Surveill. – 2009. – 14 (33). – P. 193-198.
12. Monto AS. Randomized, placebo-controlled studies of inhaled zanamivir in the treatment of influenza A and B: pooled efficacy analysis / AS Monto [et al] // J Antimicrob Chemother. – 1999. – 44(Topic B). – P. 23-29.
13. Monto AS. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households / AS Monto [et al] // J Infect Dis. – 2002. – 186. – P. 1582-1588.
14. Moscona A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza / A. Moscona // N. Engl. J. Med. – 2005. – 353. – P. 1363-1373
15. Neuzil K.M. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women / K.M. Neuzil, E.F. Mitchel, M.R. Griffin // JAMA. – 1999. – 281. – P. 901-907.
16. Silagy C. The MIST (Management of Influenza in the Southern hemisphere Trialists) Study Group. Randomised trial of efficacy and safety of inhaled zanamivir in treatment of influenza A and B virus infections / C. Silagy [et al] // Lancet. – 1998. – 352 (9144). – P. 1877-1881.
17. World Health Organization. WHO Influenza fact sheet, March 2003. Available at: <http://www.who.int/media-centre/factsheets/2003/fs211/en/> [Last accessed June 2010.

Статья поступила в редакцию 11.02.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

РАЗГОВОРЫ С НЕДОНОШЕННЫМ РЕБЕНКОМ ПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЛИЯЮТ НА ЕГО РАЗВИТИЕ

Дети, рожденные раньше срока, могут почувствовать себя лучше, если еще в отделении интенсивной терапии больницы с ними разговаривают, установили исследователи медицинской школы Университета Брауна, США.

Для медицинского исследования были выбраны 36 младенцев из больницы в Провиденсе (Род-Айленд), которые родились здоровыми, но на 32-ой неделе беременности. Новорожденные оставались в отделении интенсивной терапии. Полным сроком вынашивания считается срок от 39 до 41 недели.

Младенцы носили жилеты, оснащенные устройствами за-

писи и анализа разговоров и фоновых шумов, которые происходили вокруг малыша в течение 16 часов. Записи были произведены в 32 и 36 недель гестационного возраста.

В целом с детьми больше разговаривали в 36 недель, чем в 32 недели, однако фактическое количество разговоров с ребенком в эти периоды варьировалось от 144 слов до более чем 26 тыс. слов.

Затем специалисты наблюдали до 18-месячного возраста за тем, как у ребенка развивается моторика, языковые навыки и мышление. Приняв во внимание вес при рождении, специалисты обнару-

жили положительную разницу в 12% в овладении языковыми навыками и в 20% в навыках коммуникации у 18-месячных детей, с которыми разговаривали на 32 неделе. У детей, с которыми разговаривали на 36 неделе, было замечено около 26% улучшения в развитии мышления в возрасте семи месяцев.

Исследователи пришли к выводу, что разговоры с ребенком в отделении интенсивной терапии сразу после рождения положительно влияют на его развитие. Лучше всего, чтобы с ребенком разговаривали родители, так как он привык к их голосу еще в утробе.