

Актуальные аспекты применения озельтамивира («Флуостоп»®) в терапии и профилактике гриппа

Захаренко А.Г.¹, Кравченко Е.В.²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

²Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Беларусь

Zaharenko A.¹, Kravchenko E.²

¹Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk

²State Enterprise «Academpharm», Minsk, Belarus

Current aspects of oseltamivir ("Flustop"®) in flu prevention and therapy

Резюме. Эпидемии гриппа являются причиной значительного экономического ущерба и относятся к числу серьезных медицинских и социально-экономических проблем. Высоко актуально внедрение в клиническую практику лекарственных средств профилактики и лечения гриппа. С этой целью в последние годы успешно применяют ингибиторы нейраминидазы: озельтамивир и занамивир. К числу лекарственных средств, содержащих озельтамивир, относится отечественный импортозамещающий препарат «Флуостоп»®.

Ключевые слова: профилактика и терапия гриппа, озельтамивир, «Флуостоп»®.

Медицинские новости. – 2014. – №9. – С. 65–69.

Summary: Significant economic losses are caused by influenza epidemics. Influenza is among the most serious health and socio-economic problems. Search and clinical introduction of drugs for the prevention and treatment of influenza is highly relevant. Neuraminidase inhibitors oseltamivir and zanamivir are used for the treatment and prevention of influenza. Among the drugs – domestic product «Flustop»®.

Keywords: prevention and treatment of influenza, oseltamivir, «Flustop»®.

Meditsinskie novosti. – 2014. – N9. – P. 65–69.

Грипп – острое респираторное вирусное заболевание, вызываемое вирусами гриппа, является наиболее массовой инфекцией человечества [1]. По данным ВОЗ, ежегодно во время эпидемий гриппа и подобных ему заболеваний в мире болеют до 5 млн, а умирают до 500 тыс. человек [8]. В городах с численностью населения более 1 млн заболеваемость гриппом составляет 11,3%; с населением от 500 тыс. до 1 млн – 10,9%, в городах с населением менее 500 тыс. – 9,7% [4].

Группы риска. По сообщениям о смертельных случаях в результате осложнений после гриппа можно сделать вывод, что 50% из них – это пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы и 25% – пациенты с заболеваниями легких [1]. Смертность у больных с сердечными и легочными заболеваниями в 27 и 31 раз соответственно выше у проживающих в домах престарелых, чем у других пожилых людей [1]. У пациентов, умерших в период эпидсезонов 2009–2011 гг., преобладали болезни сердца и сосудов, сахарный диабет, метаболический синдром (ожирение), алкоголизм и табакокурение. В обзоре E. Bautista (2010) сообщается о высоком риске гриппа с тяжелым и фатальным исходом у лиц с индексом массы тела ≥ 35 и ≥ 40 [13]. В группу риска входят беременные, у которых пневмония может развиваться стремительно [1]. В России

наиболее вовлеченными в эпидемию сезонного гриппа 2011–2012 гг. были дети в возрасте 0–2 года и 3–6 лет, а частота госпитализаций была наиболее высокой в группе 15–64 года (25,5%) [10].

Особенностью пандемий 1889–1892 гг. и «испанки» 1918–1919 гг. было отсутствие информации об этиологическом агенте заболевания (в качестве возбудителя инфекции врачи того времени рассматривали палочку Афанасьева – Пфейффера *Haemophilus influenzae*). Число тяжелых и летальных случаев инфекции резко снизилось в период последующих пандемий, что связано, в первую очередь, с появлением противогриппозных вакцин и этиотропных противовирусных препаратов [9].

Применение этиотропных препаратов (особенно озельтамивира) в первые 24–48 часов от начала болезни является одним из основных условий успешного лечения гриппа [5]. Озельтамивир применяется и для постконтактной профилактики гриппа при массовом распространении вируса гриппа среди населения. В Республике Беларусь на основе озельтамивира выпускается **генерическое лекарственное средство «Флуостоп»®** (Государственное предприятие «Академфарм»).

Ниже обобщены сведения о месте озельтамивира в ряду других этиотропных противогриппозных лекарственных средств.

ВОЗ предложено использование двух классов противовирусных лекарственных средств для лечения гриппа: адамантаны и ингибиторы нейраминидазы (ИН) [42]. Согласно рекомендациям ВОЗ (2013), для лечения гриппа у взрослых и детей (потенциально тяжелое или осложненное заболевание, вызванное подтвержденным или подозреваемым вирусом гриппа), в том числе пандемическими штаммами, применяют ИН озельтамивир [2, 40–43]. Это лекарственное средство эффективно против многих штаммов гриппа, включая «птичий» и «свиной» [22]. Озельтамивир подавляет распространение вируса в организме, снижает тяжесть симптомов, сокращает продолжительность заболевания и снижает частоту вторичных осложнений [3]. Озельтамивир – единственное противовирусное/противогриппозное средство для системного применения, включенное в WHO Model List of Essential Medicines (18th list) (Oct. 2013) [43] и WHO Model List of Essential Medicines for Children (4th list) (Oct. 2013) [44]. По заключению ВОЗ, лечение гриппа с использованием иммуноглобулинов, интраназальных интерферонов, арбидола [40], рибавирина, фавипиравира имеет недостаточную доказательную базу [40]. Результаты по клинической эффективности арбидола должны быть интерпретированы с осторожностью [41]. Клинические данные по эффективности

рибавирина в отношении гриппа ограничены из-за невысокой численности пациентов в клинических испытаниях [41].

В США Centers for Disease Control and Prevention (CDC) отдает предпочтение ИН в текущем году и (в перспективе) в сезоне 2014/2015 гг. [19]. Подавляющее большинство циркулирующих в настоящее время штаммов вирусов гриппа А H3N2 и 2009 H1N1 устойчивы к амантадину и римантадину, поэтому они не рекомендованы в США на протяжении нескольких лет подряд, включая 2014 г. [16, 17]. В то же время вирусы гриппа А и В (за редким исключением) чувствительны к озельтамивиру или занамивиру [16, 17]: по данным 2014 г., лишь 1,2% от общего числа тестированных вирусов гриппа А 2009 H1N1, 0% – вирусов гриппа А H3N2 и В были резистентны к озельтамивиру [18]. CDC рекомендует противовирусное лечение озельтамивиром или занамивиром начинать как можно раньше в следующих случаях: пациенты с подтвержденным или подозреваемым гриппом, у которых имеет место тяжелое, сложное или прогрессирующее заболевание; которые нуждаются в госпитализации; подвержены большому риску развития осложнений, связанных с гриппом. Лица с неосложненным гриппом, не относящиеся к группе высокого риска, которым возможно назначить терапию в первые 48 часов от начала заболевания, могут получать противовирусные лекарственные средства на основании клинической оценки [19].

В Республике Беларусь *озельтамивир* (но не занамивир), а также римантадин входят в «Республиканский формуляр», утвержденный Приказом Министерства здравоохранения №33 от 22.01.2014 г. (подгруппа J05A Антивирусные средства прямого действия). Другие лекарственные средства, часто рекомендуемые для профилактики и терапии гриппа, не включены в «Республиканский формуляр».

Клиническим протоколом диагностики и лечения пневмоний (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 05.07.2012 №768) рекомендовано раннее назначение противовирусных лекарственных средств – ИН озельтамивира или занамивира при заболевании «Вирусная пневмония (J10-J12)». **Клиническим протоколом диагностики и лечения детей с инфекционными заболеваниями** при оказании медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях районных, областных и республиканских организаций здравоохранения Республики Беларусь (Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь 24.08.2012 №961) регламентировано:

– при оказании медицинской помощи в амбулаторных условиях (при заболеваниях «грипп, вирус не идентифицирован, J11»; «грипп с другими респираторными проявлениями, вирус не идентифицирован, J11.1»; «грипп с другими проявлениями, вирус не идентифицирован, J11.8») применение арбидола или римантадина (при доказанной чувствительности циркулирующих штаммов к римантадину) или озельтамивира (при возникновении заболеваний гриппом, вызванным пандемическим штаммом);

– при оказании медицинской помощи в условиях стационара: при заболеваниях «грипп, вызванный идентифицированным вирусом гриппа, J10»; «грипп с пневмонией, вирус гриппа идентифицирован, J10.0»; «грипп с другими респираторными проявлениями, вирус гриппа идентифицирован, J10.1» – озельтамивир либо римантадин (при доказанной чувствительности циркулирующих штаммов к римантадину).

Механизм действия озельтамивира. Поверхностный белок вируса гриппа – фермент нейраминидаза расщепляет нейраминидазный компонент сиаловой кислоты рецепторов гемагглютинаина эпителиальных клеток респираторного тракта, помогая освобождению из клеток вновь образованных вирусных частиц и инфицированию ими новых клеток [7]. Также нейраминидаза способна расщеплять нейраминную кислоту в носовой слизи, облегчая таким образом прохождение вируса через респираторный тракт [7]. Озельтамивир, являясь ингибитором нейраминидазы, препятствует выполнению этим ферментом вышеперечисленных важных функций в цикле репликации вируса гриппа.

Клиническая эффективность озельтамивира

Лечение гриппа. Недавно опубликованное большое исследование (метаанализ опубликованных клинических исследований – 78 наблюдательных исследований, 38 стран, 29 234 пациентов) [29] усиливает доказательную базу по способности ИН снижать риск смерти у больных, госпитализированных с гриппом [19]. Используются индивидуальные данные лиц, госпитализированных в период пандемии вируса А H1N1pdm09 (подтвержденный лабораторно или клинически диагностированный грипп) с 01 марта 2009 по 14 марта 2011 г. [29]. Авторами выполнено обобщенное линейное комбинированное моделирование и применен регрессионный анализ Кокса [29]. По сравнению с отсутствием лечения, терапия ИН у взрослых (но не у детей) была связана со снижением риска смер-

ности (скорректированное отношение шансов (ОШ) = 0,81; 95% доверительный интервал (ДИ) = 0,70–0,93; $p=0,0024$ [29]. По сравнению с более поздним лечением, раннее применение ИН (2 дня с момента появления первых симптомов) связано со снижением риска смертности (скорректированное ОШ = 0,48; 95% ДИ = 0,41–0,56; $p<0,0001$) [29]. Раннее лечение по сравнению с отсутствием лечения также было связано со снижением смертности (скорректированное ОШ = 0,50; 95% ДИ = 0,37–0,67; $p<0,0001$) [29]. Риск возрастания смертности увеличивался с каждым днем отсрочки лечения вплоть до 5-го дня по сравнению с началом лечения в первые два дня (скорректированное отношение рисков (ОР) = 1,23, 95% ДИ = 1,18–1,28; $p<0,0001$) [29]. (Отношение рисков (ОР) часто используется в статистическом анализе парных исходов, когда интересный исход имеет относительно низкую вероятность. В простом сравнении между экспериментальной и контрольной группами ОР 1 значит, что нет разницы в риске между двумя группами; ОР < 1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается реже, чем в контрольной; ОР > 1 значит, что в экспериментальной группе событие развивается чаще, чем в контрольной.)

У пациентов в возрасте 16 лет и старше терапия ИН сопровождалась снижением на 25% вероятности смерти по сравнению с отсутствием противовирусного лечения [19, 29]. Раннее начало противовирусной терапии ИН (не позднее 48 часов от начала заболевания) вдвое снижало риск смерти по сравнению с отсутствием противовирусного лечения [29].

В последние годы в медицинской научной литературе отмечают сложности в обработке и интерпретации клинических данных по этиотропной терапии гриппа. В качестве примера можно привести комментарий CDC [19] последнего Кокрановского обзора [24] (опубликованные и неопубликованные данные 46 РКИ по применению озельтамивира *per os* и занамивира ингаляционно по сравнению с плацебо по профилактике и лечению амбулаторных пациентов с легким течением заболевания – у здоровых в других отношениях взрослых и детей) [19]. В обзоре [24] сделан вывод, что раннее применение озельтамивира внутрь сокращает у взрослых и детей с гриппоподобным заболеванием продолжительность симптомов приблизительно на 17 часов и 29 часов соответственно по сравнению с плацебо [19, 24], что согласуется с ранее опубликованными данными РКИ о

снижении примерно на 1 сутки продолжительности лабораторно подтвержденного неосложненного гриппа при раннем лечении озельтамивиром по сравнению с плацебо. В одном РКИ у амбулаторных больных в возрасте 1–3 года с неосложненным гриппом отмечено снижение продолжительности заболевания на 3,5 дня в случае начала терапии озельтамивиром *per os* не позднее чем через 24 часа от начала заболевания [19, 24]. Обзор [24] не выявил существенного влияния перорального лечения озельтамивиром на госпитализацию амбулаторных больных; из-за отсутствия диагностических определений авторы приходят к выводу, что клинические испытания не решают вопрос об уменьшении у амбулаторных пациентов осложнений гриппа [19, 24]. Однако, по мнению CDC [19], Кокрановский обзор у пациентов с клинически легким гриппоподобным заболеванием не дает ответа на вопрос о том, снижает ли противовирусное лечение осложнения при тяжелом гриппе: исследование статистически недостаточно и не спланировано таким образом, чтобы дать оценку влияния ИН на последствия заболевания более тяжелыми формами гриппа (госпитализация, интенсивная терапия, смерть); ни одно РКИ по противовирусной терапии у госпитализированных пациентов с тяжелым течением гриппа не включено в обзор; РКИ с участием пожилых людей, маленьких детей, беременных женщин и лиц с сопутствующими заболеваниями, такими как хроническая обструктивная болезнь легких, астма, сердечная недостаточность и сахарный диабет не представлены; не учтены данные обсервационных исследований по лечению озельтамивиром и занамивиром, в том числе – по противовирусной терапии сезонного гриппа или гриппа А (H1N1) pdm09 (2009 H1N1), включая применение ИН у детей и взрослых, находящихся в критическом состоянии [19].

В систематическом обзоре Beck C.R. и соавт. проанализированы данные высококачественных систематических обзоров, а также РКИ, обсервационных исследований в отношении применения ИН в период пандемии 2009 г. (по июнь 2010 г.) и до нее [14]. РКИ, проведенные до пандемии 2009 г., т.е. относящиеся к сезонному гриппу, показали, что применение ИН для терапии лабораторно подтвержденного гриппа у здоровых в других отношениях взрослых уменьшает продолжительность заболевания на 1 день [14]. В нескольких обсервационных исследованиях, проведенных в период пандемии 2009 г., показано, что *использование ИН в случае*

их раннего применения позволяет уменьшить частоту госпитализации и уровень госпитальной смертности [14].

Сведения о сравнительной эффективности озельтамивира и занамивира приведены в обзоре Michiels B. и др. (2013) [28], который был написан на основании данных 9 систематических обзоров – Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database, Database of Abstracts of Reviews of Effects, and Medline (January 2006–July 2012). Эффективность ИН (озельтамивир, занамивир) варьировала от 64% (16–85%) до 92% (37–99%) [28]. В одном из исследований озельтамивир снижал необходимость в использовании антибиотиков [28].

Rodríguez A. и соавт. (2011) [32] в проспективном обсервационном исследовании оценили влияние раннего назначения озельтамивира на смертность пациентов, находящихся в критическом состоянии (n=657), в период пандемического гриппа 2009 г. Оценивались исходы интенсивной терапии у пациентов с подтвержденным гриппом А (2009 H1N1), которым был назначен озельтамивир в первые 2 дня заболевания; группу сравнения составили лица, получавшие озельтамивир в более поздние сроки [32]. Авторами использованы методы мультивариантного (многопараметрового) статистического анализа, а также оценка меры склонности (propensity score analysis) [32]. Из 657 пациентов, включенных в исследование, 404 (61,5%) лицам потребовалась механическая вентиляция легких (уровень смертности 32,6%) [32]. При этом 385 из их числа получали противовирусную терапию – озельтамивир с медианой применения 10 дней: 79 пациентов (20,5% от общего числа) применяли препарат в ранние сроки, а 306 лицам лечение было начато позднее 2 дней от начала заболевания [32]. «Поздняя терапия» озельтамивиром была существенно менее эффективна, чем «ранняя терапия» по следующим критериям: продолжительность нахождения в отделении интенсивной терапии (22,7±16,7 против 18,4±14,2 дней; P=0,03), продолжительность нахождения в госпитале (34,0±20,3 против 27,2±18,2 дней; P=0,001) и продолжительность нахождения в условиях механической вентиляции легких (17,4±15,2 против 14,0±12,4 дней; P=0,04) [32]. Смертность была также выше в группе «поздней терапии» (34,3%), чем в группе лиц, которым озельтамивир начали применять в первые 2 дня болезни (21,5%; OR=1,9; 95% ДИ = 1,06–3,41) [32]. Раннее начало терапии (OR=0,44; 95% ДИ = 0,21–0,87) является независимым

показателем, связанным со снижением смертности. Эти результаты были подтверждены при оценке меры склонности (OR=0,44; 95% ДИ = 0,22–0,90; P<0,001) [32]. Таким образом, *раннее назначение озельтамивира связано с благоприятными исходами среди лиц, находящихся в критическом состоянии, в условиях механической вентиляции легких* [32].

Сведения о сравнительной эффективности озельтамивира и занамивира в терапии сезонного гриппа и данные стоимости/эффективности приведены Burch J. и соавт. (2009) в систематическом обзоре (29 РКИ) [15]. Источники: 11 электронных баз данных (MEDLINE, EMBASE, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, Pascal, Science Citation Index, BIOSIS, Latin American and Caribbean Health Sciences, Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Database of Abstracts of Reviews of Effects, and Health Technology Assessment Database), 2001–2008 гг. *Как занамивир, так и озельтамивир вызывали статистически значимое снижение использования антибиотиков. Использование ИН у пациентов, входящих в группы повышенного риска, является экономически эффективным подходом для лечения гриппа* [15].

Adisasmito W. приводит данные анализа 307 случаев гриппа (12 стран): из числа пациентов, получивших одну или больше доз озельтамивира, выжили 60%; среди лиц, не получавших противовирусного лечения выжили 24% (P<0,001) [12]. Мультивариантное моделирование показало снижение смертности на 49% благодаря лечению озельтамивиром [12]. Достоверное снижение смертности на фоне озельтамивира отмечено при начале его применения вплоть до 6–8 дней после появления симптомов гриппа; улучшение на фоне озельтамивира отмечено у лиц всех возрастных групп [12].

В исследовании Lee N. и соавт. проанализированы клинические исходы у пациентов с сезонным гриппом 2007–2008 гг., поступивших в госпитали Гонгконга (всего 754 чел.; из них у 539 лиц – грипп А, в том числе свыше 75% – H3N2) [25]. Средний возраст пациентов 70±18 лет, сопутствующие заболевания и серьезные осложнения отмечены у 61–77% человек. Противовирусное лечение озельтамивиром получали 395 пациентов (52%) [25]. Озельтамивир снижал риск смерти: скорректированное OR = 0,27, 95% ДИ = 0,13–0,55, P<0,001 [25]. Повышение выживаемости отмечено, когда терапию озельтамивиром начинали не позднее 4 дней с момента появления симптомов заболевания [25]. Более ранняя

выписки из госпиталя (ОР = 1,28, 95% ДИ = 1,04–1,57, P=0,019) и более быстрое прекращение оксигенотерапии (ОР = 1,30, 95% ДИ = 1,01–1,69, P=0,043) выявлены у лиц, которым терапия озельтамивиром была начата в первые 2 суток. Следовательно, **вовремя начатая противовирусная терапия озельтамивиром у пациентов с тяжелым течением гриппа связана со снижением смертности и улучшением клинических исходов** [25].

В клинических исследованиях с плацебо-контролируемым дизайном при сезонном гриппе показано, что раннее применение озельтамивира ведет к сокращению продолжительности лихорадки, уменьшает интоксикацию и возможность развития вторичных осложнений [30, 36]. В случае приема озельтамивира по 75 мг 2 раза в сутки (n=243) отмечено снижение продолжительности заболевания на 29 ч (на 25%) по сравнению с плацебо (n=238); у пациентов, лечение которых было начато в первые 24 часа с момента появления первых симптомов заболевания, облегчение симптомов имело место на 43 ч раньше, чем при назначении плацебо (снижение на 37%) [30].

По данным рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с двойным слепым дизайном [36], выполненных в 60 медицинских центрах США, назначение озельтамивира по 75 мг 2 раза в сутки (n=211) при сравнении с плацебо (n=209) снижало продолжительность заболевания более чем на 30% (медиана 71,5 ч; P<0,001, тогда как у плацебо медиана – 103,3 ч). Тяжесть заболевания уменьшалась на 38% (медиана 597 баллов в час; P<0,001) по сравнению с плацебо (медиана 963 баллов в час). Использование озельтамивира снижало продолжительность лихорадки, и лица, получавшие озельтамивир, возвращались к обычной активности на 2–3 дня раньше по сравнению с плацебо (P≤0,05). Лечение озельтамивиром уменьшало частоту вторичных осложнений – бронхита и синусита (P=0,03) [36].

Orzeck E.A. и соавт. [31] проведено ретроспективное когортное исследование по оценке риска осложнений и госпитализаций, связанных с гриппом, у пациентов с диабетом в возрасте 18 лет и старше (n=9090). Сопоставляли данные в группе лиц, которым был назначен озельтамивир для лечения гриппа (начиная с первых суток от начала заболевания, 2919 человек, 32%), и данные пациентов, не получавших противовирусного лечения (6171 человек, 68%).

Данные были получены из Thomson

Healthcare MarketScan Research Database за 6 сезонов гриппа (1 октября – 31 марта) 2000–2006 гг. [31]. Применен регрессионный анализ Кокса для оценки ОР, связанных с гриппом осложнений или госпитализаций [31]. **У пациентов с диабетом, принимавших озельтамивир, отмечено достоверное (на 17%) снижение риска респираторных заболеваний** (ОР = 0,83; 95% ДИ = 0,73–0,93) и снижение риска госпитализации по любой причине на 30% (ОР = 0,70; 95% ДИ = 0,52–0,94) [31].

Обсервационные исследования выявили, что раннее применение озельтамивира при гриппе снижает риск госпитализации и риск тяжелых последствий, таких как помещение в отделение интенсивной терапии или смерть. Наиболее эффективно назначение в первые 48 часов от начала заболевания, однако клинический эффект заметен, даже если озельтамивир начали применять в первые 5 дней [19].

По данным российских исследователей (Колобухина Л.В., Меркулова Л.Н., 2008), применение озельтамивира в ранние сроки болезни приводит к снижению температуры тела, уменьшению продолжительности основных симптомов болезни (лихорадки, головной боли, головокружения, кашля, трахеита, ринита) и снижению инфекционного титра вируса [6]. При лечении озельтамивиром через 24–36 ч после начала лечения температура нормализовалась у 89,7% пациентов; в группе получавших только симптоматическую терапию – у 3,3% (P<0,001). Продолжительность лихорадочного периода в основной группе пациентов в среднем составила 24±2 ч; в группе сравнения – 56±4 часа [6]. Авторы рекомендуют озельтамивир в качестве препарата первого выбора для лечения больных гриппом [6].

По сведениям Леневои И.А. и соавт. (2006), применение озельтамивира для лечения гриппозной инфекции приводит к сокращению средней продолжительности заболевания на 37%, а проявление таких симптомов, как головная боль, кашель, озноб, насморк, слабость, сокращается на 30–38% [7]. Прием озельтамивира на 67% снижает частоту вторичных осложнений гриппа (пневмония, бронхит, синусит, средний отит), **на 71% снижает смертность от осложнений у пожилых людей, относящихся к группе повышенного риска** [7].

Профилактика гриппа

Основным методом профилактики гриппа считается вакцинация [11]. ВОЗ приводит данные систематического обзора Khazenі и соавт. (2009), посвященного

изучению расширенной (продолжительностью более 4 недель) химиофилактики сезонного гриппа; объединенные результаты 4 клинических испытаний озельтамивира продемонстрировали снижение частоты возникновения гриппа (ОР = 0,236; 95% ДИ = 0,144, 0,387) [41], не отмечено статистически значимых различий эффективности озельтамивира и занамивира (p=0,64) [41]. Кроме того, ВОЗ приводит обсервационные данные, полученные в период пандемической эпидемии гриппа 2009 г. в Великобритании (Wallensten и соавт, 2009): 248 учащихся (в возрасте 11–12 лет) получали озельтамивир с целью профилактики (курсом 7–10 дней) [41]; у некоторых детей имели место гриппоподобные симптомы, но при тестировании ни у одного не было выявлено пандемического гриппа H1N1 [41].

Данные, представленные в систематическом обзоре Tappenden P. и соавт. [35] (MEDLINE, июнь 2007, 26 опубликованных медицинских научных источников для амантадина, озельтамивира и занамивира), подтверждают высокую эффективность озельтамивира в предотвращении клинически диагностированного, лабораторно подтвержденного гриппа, особенно у пациентов пожилого возраста, относящихся к группе риска (ОР = 0,08, 95% ДИ = 0,01–0,63). Эффективность профилактического применения озельтамивира подтверждена Кокрановским обзором [23] и систематическим обзором Turner D. и соавт. [37]. **При профилактике гриппозной инфекции применение озельтамивира в период эпидемической вспышки гриппа позволяет сократить число заболевших на 80–90%** [7]. В систематическом обзоре Beck C.R. и др. отмечен высокий уровень протективной эффективности ИН у взрослых для постконтактной профилактики сезонного гриппа [14].

ЕМЕА (2012) приводит данные о назначении озельтамивира испытуемым, один из членов семьи которых контактировал с больным гриппом (962 случая), а также лицам в период эпидемии гриппа (1 562 человека в возрасте 16–65 лет и 548 пожилых людей в домах престарелых) и данные наблюдения за членами 277 семей: озельтамивир применялся как для лечения заболевшего гриппом, так и для лечения или профилактики гриппа у лиц, контактировавших с заболевшим (-ей) [21]. Определяли число случаев гриппа, подтвержденных лабораторными тестами. У 1% лиц, принимавших озельтамивир, развился грипп после контакта с заболевшим, в группе плацебо – 5%. В семьях с одним больным гриппом пациентом у 7% проживавших вме-

сте членов семьи выявлен грипп на фоне приема озельтамивира, при отсутствии превентивного лечения – у 20% [21].

Эффективность применения озельтамивира у детей подтверждается данными Кокрановского систематического обзора Matheson N.J. и соавт. (2007): ИН (включая озельтамивир) эффективно сокращают продолжительность заболевания у здоровых в других отношениях детей, заболевших гриппом [27]; озельтамивир снижает вторичные осложнения и может быть эффективным для профилактики гриппозной инфекции [27].

Установлена фармакоэкономическая приемлемость озельтамивира у взрослых и детей по критериям «затраты – эффективность» и «затраты – полезность» [20, 26, 33, 34, 38].

До недавнего времени единственным в Республике Беларусь лекарственным средством на основе озельтамивира был «Тамифлю»® (Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария). Государственным предприятием «Академфарм» по стандартам GMP выпускается генерическое лекарственное средство «Флуостоп»® (твердые желатиновые капсулы, содержащие озельтамивира 75 мг).

Показания к применению ЛС «Флуостоп»® (Государственное предприятие «Академфарм»): лечение гриппа у взрослых и детей старше 12 лет (при массе тела более 40 кг) с типичными симптомами гриппа при массовом распространении вируса гриппа среди населения; постконтактная профилактика у взрослых и детей старше 12 лет (при массе тела более 40 кг) после контакта с клинически диагностированным гриппом при массовом распространении вируса гриппа среди населения.

Способ применения «Флуостоп»® и дозы: лечение необходимо начинать как можно раньше, но не позднее 2 суток от момента развития симптомов гриппа.

Подростки (13–17 лет) и взрослые. Лечение: 75 мг озельтамивира (1 капсула) 2 раза в день в течение 5 дней.

Постконтактная профилактика: для профилактики гриппа после тесного контакта с больным применяют 75 мг озельтамивира 1 раз в день в течение 10 дней.

Профилактика во время эпидемии гриппа в сообществе: рекомендовано применение 75 мг озельтамивира 1 раз в день в течение срока до 6 недель.

Лекарственное средство «Флуостоп»® отпускается по рецепту врача.

Выводы:

1. По данным международной научной медицинской литературы, озельтамивир

подавляет распространение вируса гриппа в организме, статистически значимо снижает тяжесть симптомов, сокращает продолжительность заболевания и снижает частоту вторичных осложнений, эффективен для постконтактной профилактики и для профилактики во время эпидемии гриппа в сообществе.

2. Новое отечественное импортзамещающее лекарственное средство «Флуостоп»® (аналог «Тамифлю», Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария) предназначено для профилактики и лечения гриппа у подростков и взрослых. Отечественный генерик озельтамивира выпускается Государственным предприятием «Академфарм» по стандартам GMP.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова М.А., Яковлев С.В. // РМЖ. – 2006. – №2. – С.90–94.
2. Бреслав Н.В. [и др.] // Вопр. вирусологии. – 2013. – Т.58, №1. – С.28–32.
3. Гриневич О.И., Матяш В.И. // Укр. мед. часопис. – 2011. – №4 (84). – С.20–26.
4. Казюкова Т.В. [и др.] // РМЖ, 2011. – Т.19, №2. – С.118–123.
5. Колобухина Л.В. // РМЖ. – 2005. – Т.13, №4. – С.203–205.
6. Колобухина Л.В. [и др.] // РМЖ. – 2008. – №2. – С.69–73.
7. Ленева И.А. // РМЖ. – 2006. – Т.14, №29. – С.2059–2061.
8. Ленева И.А. // РМЖ. – 2010. – Т.18, №9. – С.597–601.
9. Львов Д.К., Колобухина Л.В., Щелканов М.Ю. // Лечащий врач. – 2011. – №10. – С.33–38.
10. Львов Д.К. [и др.] // Вопр. вирусологии. – 2013. – Т.58, №2. – С.15–20.
11. Максакова В.Л., Ерофеева М.К. // Фарматека. – 2013. – №15. – С.73–78.
12. Adisasmito W. [и др.] // J. Infect. Dis. – 2010. – V.202. – P.1154–1160.
13. Bautista E. [и др.] // N. Engl. J. Med. – 2010. – V.362. – P.1708–1719.
14. Beck C.R. [и др.] Influenza and Other Respiratory Viruses. Special Issue: Influenza Antivirals: Efficacy and Resistance. – 2013. – V.7, Iss. Suppl. s1. – P.14–24.
15. Burch J. [и др.] // Health Technol. Assess. – 2009. – N13 (58). – P.1–265.
16. CDC. Antiviral Drug Resistance among Influenza Viruses. Guidance on the Use of Influenza Antiviral Agents. – March 13, 2014. – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/antiviral-drug-resistance.htm>. – Дата доступа: 12.07.2014.
17. CDC. Influenza Antiviral Drug Resistance [Электрон. ресурс]. – February 28, 2014. – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/flu/about/qa/antiviralresistance.htm>. – Дата доступа: 12.07.2014.
18. CDC. Seasonal Influenza (Flu). Situation Update: Summary of Weekly FluView. – [Электрон. ресурс]. – May 23, 2014. – Режим доступа: <http://www.cdc.gov/flu/weekly/summary.htm>. – Дата доступа: 12.07.2014.
19. CDC. Recommendations for Influenza Antiviral Medications Remain Unchanged. – [Электрон. ресурс]. – April 10, 2014. – Режим доступа: http://www.cdc.gov/media/haveyouheard/stories/influenza_antiviral2.html. – Дата доступа: 12.07.2014.
20. Deuffic-Burban S. [и др.] // PLoS Curr. – 2009. – Oct 26, V.1. – RRN1121.
21. EMA/506592/2012. EMEA/H/C/000402. EPAR summary for the public. Tamiflu oseltamivir. – [Элек-

трон. ресурс]. – 06.06.2014. – Режим доступа: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000402/human_med_001075.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. – Дата доступа: 13.07.2014.

22. Emergence of novel swine – origin influenza A (H1N1) virus in human. Novel swine-origin influenza A (H1N1) virus investigation team // N. Engl. J. Med. – 2009. – V.360. – N25–P.2605–2616.
23. Jefferson T. [и др.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2012. – Jan. 18, V.1: CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub3.
24. Jefferson T. [и др.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2014. – Apr. 10, V.4: CD008965. doi: 10.1002/14651858.CD008965.pub4.
25. Lee N. [и др.] // Thorax. – 2010. – V.65. – P.510–515.
26. Lynd L.D., Goeree R., O'Brien B.J. // Pharmacoeconomics. – 2005. – V.23, N11. – P.1083–1106.
27. Matheson N.J. [и др.] // Cochrane Database Syst Rev. – Update in Cochrane Database Syst Rev. – 2007. – V.1: CD002744.
28. Michiels B. [и др.] // PLoS One. – 2013. – V.8. – N4. – e60348. doi: 10.1371/journal.pone.0060348.
29. Muthuri S. G. [и др.] // Lancet Respir. Med. – 2014. – Vol.2, Iss.5. – P.395–404.
30. Nicholson K.G., Aoki H., Osterhaus A.D. [и др.] // Lancet. – 2000. – V.355. – N9218. – P.1845–1850.
31. Orzeck E.A. [и др.] // Clin. Ther. – 2007. – V.29 (10). – P.2246–2255.
32. Rodriguez A. [и др.] // J. Antimicrob. Chemother. – 2011. – V.66, N5. – P.1140–1149.
33. Rothberg M.B., Bellantonio S., Rose D.N. // Ann. Intern. Med. – 2003. – V.139 (N5, pt.1). – P.321–329.
34. Sander B. [и др.] // Pharmacoeconomics. – 2006. – V.24, N4. – P.373–386.
35. Tappenden P. [и др.] // Health Technol. Assess. – 2009. – V.13, N11. – P.1–246. doi: 10.3310/hta13110.
36. Treanor J.J. [и др.] // JAMA. – 2000. – V.283. – N8. – P.1016–1024.
37. Turner D. [и др.] // Health Technol. Assess. – 2003. – V.7, N35. – P.1–170.
38. Vindt Holm M., Gyldmark M., Holme Hansen E. // Pharm. World Sci. – 2004. – V.26, N6. – P.339–345.
39. Ward P., Small I., Smith J. // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – V.55, suppl. – P.i5–i21.
40. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) and other Influenza Viruses. 2009. Part I: Recommendations. February 2010. – [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/. – Дата доступа: 12.07.2014.
41. WHO Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic Influenza A (H1N1) and other Influenza Viruses. 2009. Part II: Review of evidence. February 2010. – [Электрон. ресурс]. – Режим доступа: http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_use_antivirals_20090820/en/. – Дата доступа: 12.07.2014.
42. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. – [Электрон. ресурс]. – April 2014 – Режим доступа: <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillance-report/en/>. – Дата доступа: 12.07.2014.
43. WHO Model List of Essential Medicines (18th list). [Электрон. ресурс]. – Oct. 2013. – Режим доступа: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>. – Дата доступа: 07.07.2014.
44. WHO Model List of Essential Medicines for Children (4th list). – [Электрон. ресурс]. – Oct. 2013. – Режим доступа: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/index.html>. – Дата доступа: 07.07.2014.