

А.П. Міроненко, д.м.н., професор, Л.В. Радченко, О.С. Голубка, О.В. Онищенко, А.Ю. Фесенко, С.В. Бабій, Л.В. Лейбенко,
ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України», м. Київ

Перспективи використання противірусних препаратів у хворих на грип



А.П. Міроненко

Грип належить до інфекцій з глобальним поширенням. Збудники грипу щорічно уражують від 5 до 15% населення планети щороку, викликають епідемії, які забирають життя 250-500 тис. людей, та завдають економічних збитків на суму від 1 до 6 млн доларів [1]. Під час пандемій, які реєструються з інтервалом 11-40 років, кількість хворих на грип збільшується в 4-6 разів [2].

Оцінюючи епідемічну ситуацію щодо грипу за останні 5 років, слід зазначити, що в сезон 2009-2010 рр. у світі та Україні відбувся інтенсивний підйом захворюваності на грип. Він характеризувався великою кількістю ускладнених форм та летальних випадків, що було зумовлено появою нового пандемічного штаму вірусу А(Н1N1)рdм. Хоча протягом наступних сезонів епідемії грипу, які відбувалися щороку, носили помірний за інтенсивністю характер, участь у них пандемічного штаму вірусу асоціювалася з тяжким перебігом хвороби в осіб молодого віку з обтяженими станами, яка в деяких випадках призводила до летальних наслідків. Щороку домінуючий збудник епідемії в Україні співпадав з таким у країнах Європи, що підтверджує заносний характер епідемії грипу в нашій країні.

Епідемічний сезон грипу 2013-2014 рр. був досить низької інтенсивності з піком епідемії на 8-му тижні 2014 р., але з раннім початком циркуляції вірусів у грудні 2013 р. Графічне зображення динаміки захворюваності на грип та гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) в 10 великих містах України подано на рисунку. Ці дані відображені на сайті www.euroflu.org, на якому розміщується інформація на щотижневій основі.

Цікавим було те, що в епідемічному сезоні 2012-2013 рр. циркулювали віруси грипу, які належали переважно до підтипу А(Н3N2). Віруси грипу А(Н1N1)рdм та типу В також впливали на епідемічний підйом, але їх роль була значно меншою. Усього в цьому сезоні на культурі клітин було виділено 168 вірусів грипу, з яких вірус А(Н3N2) був представлений 144, пандемічний вірус А(Н1N1)рdм – 8, вірус грипу В – 16 ізолятами.

Виявлення нових збудників грипу та їх ідентифікація повністю залежать від наявності та доступності лабораторних методів діагностики.

На сьогодні найбільш швидким у виконанні, специфічним та високочутливим методом є полімерна ланцюгова реакція (ПЛР). Однак для її виконання необхідні складне обладнання і відповідні тест-системи.

Незважаючи на те що результат дослідження матеріалу від хворого за допомогою методу ПЛР можна отримати протягом одного робочого дня, метою цих досліджень є не стільки лабораторне підтвердження клінічного діагнозу, скільки моніторингу епідемічної ситуації щодо грипу в країні.

Метод виділення вірусів грипу на культурі клітин та курячих ембріонах не втратив своєї актуальності. Лише за наявності виділеного вірусу можна проводити вивчення його генетичних та антигенних властивостей, у т. ч. досліджувати чутливість до противірусних препаратів.

Нещодавно з'явився новий експрес-метод діагностики на основі імунохроматографічного аналізу, що не потребує додаткового обладнання. Його було розроблено для діагностики грипу біля

ліжка хворого з метою швидкого прийняття лікарем рішення про необхідність призначення специфічної щодо грипу терапії, особливо коли йдеться про тяжкий перебіг хвороби або несприятливий преморбідний стан пацієнта.

Починаючи з 1963 р., коли вперше було повідомлено про противірусну активність амантадину, і до недавнього часу для лікування грипу застосовували препарати адамантанового ряду, зокрема римантадин (похідне адамантану). Ці препарати блокували іонні канали вірусу (M₂-канали) і діяли лише на віруси грипу типу А. Однак уже 10 років тому була виявлена неефективність цих лікарських засобів, пов'язана із виникненням мутацій у вірусах грипу, які зумовлювали резистентність вірусів до препаратів адамантанового ряду. Крім того, ці мутації генетично закріпилися і передаються спадково від одного покоління вірусів до іншого. Це призвело до вимушеної відмови від застосування препаратів адамантанового ряду.

На сьогодні єдиними специфічними протигрипозними препаратами, які діють саме на віруси грипу (як типу А, так і типу В), є інгібітори нейрамінідази, до яких належать озелтамівір (Таміфлю) та занамівір. Механізм їх дії полягає в інгібуванні ферменту вірусу грипу – нейрамінідази, яка забезпечує його вихід з інфікованої клітини. Якщо віруси не можуть вивільнитися із зараженої клітини, вони не проникають до неушкоджених клітин, у результаті прогресування процесу припиняється. Зрозуміло, що чим раніше від початку хвороби будуть призначені інгібітори нейрамінідази, тим більше клітин дихальних шляхів залишаться неушкодженими.

Активний метаболіт озелтамівіру діє поза клітинами, затримує ріст вірусу грипу in vitro, припиняє реплікацію вірусу та його патогенність in vivo, зменшує виділення вірусів грипу А та В із організму [9].

Ці препарати рекомендовано застосовувати у перші 2 доби від початку захворювання. Прийом їх у більш пізні терміни суттєво знижує ефект від їх використання. Рационально застосовувати ці препарати для лікування пацієнтів з тяжкими формами грипу та осіб з обтяженими станами з високим ступенем ризику розвитку ускладнень (зокрема, з хронічною патологією). Слід зауважити, що під час пандемії грипу, яка була викликана принципово новим (реасортантним) вірусом грипу А(Н1N1)рdм, лікування препаратом Таміфлю допомогло врятувати багато життів, уникнути ускладнень грипу. Під час пандемії здійснювалося централізоване забезпечення лікарень цим засобом. Якщо особа зверталася за медичною допомогою в короткий термін, курс лікування цим препаратом розпочинали раніше; як наслідок, результат хвороби був більш сприятливим.

Проблема виникнення стійких до дії інгібіторів нейрамінідази вірусів грипу перебуває під постійним контролем. Дослідження, проведені на базі ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України» за останні 5 років, виявили появу не більше ніж 1,4% резистентних форм вірусу, причому вони не набули поширення. Найчастіше стійкі віруси виникали при застосуванні інгібіторів нейрамінідази у хворих з вираженими імунодефіцитними станами.

Отже, на сьогодні найбільш ефективними противірусними препаратами, активними щодо грипу, визнані саме інгібітори нейрамінідази. Це єдині засоби, які рекомендує ВООЗ для етіотропного противірусного лікування тяжких форм грипу.

У таблиці 1 показано, що при дослідженні великої кількості вірусів грипу, які спричинили епідемію грипу в США у 2013-2014 рр., кількість резистентних до озелтамівіру вірусів грипу А(Н3N2) не перевищувала 1,2%, що практично є гарантією ефективності інгібіторів нейрамінідази.

Дослідження 44 вірусів грипу, які викликали епідемію в Україні в 2013-2014 рр., показали, що всі вони виявляли чутливість до озелтамівіру (табл. 2).

Дослідження останніх років, присвячені визначенню резистентності вірусів грипу, як у світі, так і в Україні продемонстрували чутливість до інгібіторів нейрамінідази (озелтамівіру).

Широка практика застосування озелтамівіру (Таміфлю) в Україні бере свій початок з 2009 р., коли захворювання досягло рівня пандемії. У той час препарат був у наявності лише в лікарнях, куди госпіталізували хворих, що ускладнювало його використання на ранніх термінах; нині він доступний не тільки в медичних закладах, а й в аптечній мережі. Таміфлю включений до протоколів лікування хворих на грип, у т. ч. дітей, починаючи з 1 року (накази МОЗ України від 07.11.2009 р. № 813 і 814) [7, 8]. Препарат з успіхом використовувався для лікування вагітних під час пандемії 2009-2010 рр., відмічався сприятливий профіль безпеки озелтамівіру.

Озелтамівір може застосовуватися для профілактики грипу після контакту з хворим (домашні осередки) та в період сезонного підйому захворюваності на грип. Однак слід пам'ятати, що застосування Таміфлю не замінює вакцинацію проти грипу.

Таміфлю залишається препаратом вибору не лише при сезонному грипі, а також у разі необхідності лікування захворювання, викликаного високопатогенними вірусами пташиного грипу А(Н5N1) та А(Н7N9) у людей. Останній з'явився навесні 2013 р. в Китаї та викликав тяжкі респіраторні захворювання у людей, супроводжуючись

більше ніж 30% летальністю. Дослідження американських учених довели ефективність цього препарату проти вірусу грипу А(Н7N9) [3].

Переносимість та безпечність озелтамівіру

Аналіз результатів дослідження, у яких узяли участь 629 дорослих пацієнтів, які продовжували лікування протягом 5 днів, показав, що під час терапії озелтамівіром виявлено підвищення частоти нудоти та блювання порівняно з плацебо [4]. Ці побічні реакції виникали у перші 2 дні від початку лікування та більше ніж у 90% хворих спостерігались одноразово. Частота нудоти суттєво знижувалась, якщо пацієнти застосовували озелтамівір під час прийому їжі.

У клінічних дослідженнях 695 дітей віком 1-12 років отримували озелтамівір або плацебо протягом 5 днів. Найбільш частою побічною реакцією було блювання. Як і в дорослих, у дітей шлунково-кишкові порушення швидко зникали, що стало причиною відмови від лікування в 1,8% випадків [5, 6].

Ураховуючи чутливість циркулюючих вірусів грипу до озелтамівіру та накопичений світовий досвід використання цього препарату, застосування його для лікування та профілактики грипу є цілком виправданим, особливо з метою попередження ускладнень та летальних випадків у хворих, а також в умовах появи нових вірусів грипу в людській популяції, у т. ч. пташиного походження.

Література

- WHO Influenza (Seasonal), Fact sheet N°211, March 2014, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/>.
- Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza. Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection // N Engl J Med. 2010; 362: 1708-1719.
- Baranovich T., Burnham A., Marathe B. et al. Neuraminidase inhibitor oseltamivir protects mice against lethal A/Anhui/1/2013 (H7N9) influenza virus infection // Options for the control of influenza. Cape Town. 2013. – P. 198-199.
- Treanor J., Hayden F., Vrooman P. et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group // JAMA. 2000; 283: 1016-1024.
- Whitley R., Hayden F., Reisinger K. et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children // Pediatr Infect Dis J. 2001; 20: 127-133.
- Hayden F., Klimov A., Tashiro M., Hay A. et al. Neuraminidase inhibitor Susceptibility Network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses // Antiviral Therapy. 2005; 10: 873-877.
- Наказ МОЗ України від 07.11.2009 р. № 813.
- Наказ МОЗ України від 07.11.2009 р. № 814.
- Moscona A. Neuraminidase Inhibitors for Influenza // N Engl J Med. 2005; 353: 1363-1373.

Надруковано за підтримки ТОВ «Рош Україна».
UA.TAM.14.003

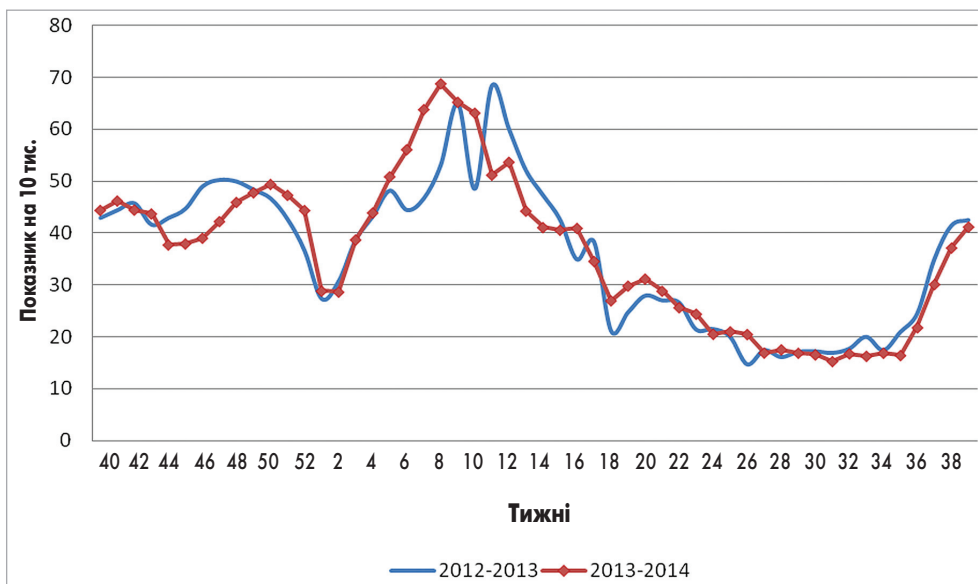


Рис. Динаміка захворюваності на грип та ГРВІ в Україні в епідемічному сезоні 2013-2014 рр.

Таблиця 1. Результати визначення резистентності вірусів грипу, виділених у США в епідемічному сезоні 2013-2014 рр., до інгібіторів нейрамінідази (з 1 жовтня 2013 р.)*

Вірус	Озелтамівір		Занамівір	
	Кількість тестованих вірусів, n	Кількість резистентних вірусів, %	Кількість тестованих вірусів, n	Кількість резистентних вірусів, %
A(H3N2)	667	0	671	0
B	505	0	263	0
Пандемічний A(H1N1) 2009	5100	59 (1,2)	1887	0

Таблиця 2. Результати визначення резистентності вірусів грипу, виділених в Україні в епідемічному сезоні 2013-2014 рр., до інгібітора нейрамінідази озелтамівіру*

Вірус	Кількість тестованих вірусів, n	Кількість резистентних вірусів, %
A(H3N2)	26	0
B	11	0
Пандемічний A(H1N1) 2009	7	0

* Дані ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України».