

Современные возможности этиотропной химиотерапии и химиопрофилактики гриппа: во всеоружии на пороге нового эпидемического сезона

Год назад Украина столкнулась с серьезным вызовом – пандемией гриппа А/Н1N1. За эпидемический сезон 2009-2010 гг. более 5 млн наших соотечественников перенесли грипп и острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ); всего было зафиксировано более 1 тыс. летальных исходов. В целом Украина оказалась не готовой к пандемии гриппа, в первую очередь из-за отсутствия в арсенале врачей современных эффективных противовирусных препаратов. Изменилась ли ситуация спустя год? Ответ на этот и другие вопросы смогли получить участники научно-практической конференции «Вирусные и бактериальные инфекции при заболеваниях легких» (XIII Украинская школа по антимикробной химиотерапии), в рамках которой прозвучал доклад заведующей кафедрой вирусологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, доктора медицинских наук, профессора Ирины Владимировны Дзюблик.

В настоящее время грипп является наиболее часто встречающимся инфекционным заболеванием человека. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно гриппом заболевает около 10-20% населения планеты, заболевание является причиной смерти 250-500 тыс. человек.

Следует подчеркнуть, что в период пандемий гриппа показатели заболеваемости и смертности существенно возрастают. В истории человечества запомнились три пандемии гриппа в XX ст., которые унесли десятки миллионов человеческих жизней. Эти пандемии были вызваны вирусом гриппа А, представленного в различных антигенных вариантах: «испанка» в 1918 г. – А/Н1N1, «азиатский грипп» в 1957 г. – А/Н2N2, «гонконгский грипп» в 1968 г. – А/Н3N2.

В XXI ст. первая пандемия гриппа была объявлена ВОЗ 11 июля 2009 г., после того как было зарегистрировано 257 случаев заболевания и 7 летальных исходов в 11 странах мира. Эта пандемия была вызвана вирусом гриппа А с антигенной структурой Н1N1, получившим впоследствии название «калифорнийский». Первые случаи заболевания были зарегистрированы в апреле 2009 г. в Мексике, а к ноябрю прошлого года пандемия, вызванная вирусом гриппа А/Н1N1, охватила уже 199 стран мира, в которых заболели около 622 тыс. человек. По данным ВОЗ, на 10.04.2010 г. в 213 странах мира было зарегистрировано более 16 тыс. летальных исходов от гриппа, вызванного данным штаммом, инфицирование которым было подтверждено результатами лабораторных исследований. В целом летальность во время этой пандемии составила 1,2%.

Пандемия не обошла стороной и Украину. Уже в октябре 2009 г. в нашей стране были зафиксированы первые случаи заболевания, вызванного вирусом гриппа А/Н1N1. По данным Центра медицинской статистики МЗ Украины (на 01.03.2010 г.), за эпидемический сезон 2009-2010 гг. было зарегистрировано более 5,6 млн случаев ОРВИ, в 324 тыс. из них понаблюдана госпитализация, 1111 имели летальный исход. В 202 случаях смерти от ОРВИ и их осложнений диагноз калифорнийского гриппа был подтвержден лабораторно. От пандемического и сезонного гриппа больше всего пострадали три региона Украины: самая высокая летальность была зарегистрирована в Харьковской, Донецкой и Львовской областях (52, 134 и 103 летальных исхода соответственно).

В настоящее время распространение пандемического вируса гриппа А/Н1N1 продолжается во многих странах Южного и в некоторых регионах Северного полушария (Южная Америка, Африка, Австралия, Юго-Восточная Азия). Параллельно с пандемическим вирусом циркулируют и подтипы сезонного гриппа – А/Н3N2 и В. Следует отметить, что на сегодняшний день в Южном полушарии и Юго-Восточной Азии преобладает вирус гриппа А/Н3N2, а не А/Н1N1. Согласно прогнозам экспертов, для Северного полушария в эпидемический сезон 2010-2011 гг. актуальными будут следующие штаммы вируса гриппа: А/California/7/2009 (Н1N1), А/Perth/2009 (Н3N2), В/Brisbane/60/2008.

Предположительно первые случаи гриппа в Украине будут регистрироваться в ноябре текущего года с последующим ростом заболеваемости в декабре. По информации ГУ «Украинский центр гриппа и острых респираторных инфекций МЗ Украины», на 40-й неделе 2010 года показатели заболеваемости гриппом и ОРВИ в 10 контрольных городах Украины находились ниже эпидемического порога: всего за эту неделю ОРВИ заболели 50 859 человек, из которых 521 (1,02%) были госпитализированы. Среди госпитализированных 93,1% составили дети в возрасте до 17 лет.

На 41-й неделе в странах Западной и Восточной Европы ситуация с заболеваемостью гриппом оставалась благополучной. Однако многие эксперты не исключают возможности развития в этом сезоне еще одной волны пандемии гриппа.

Важно понимать, что пандемический вирус гриппа (подтип А/Н1N1) является совершенно новым инфекционным агентом для человека, к которому у большинства населения планеты нет специфического иммунитета. Чтобы спрогнозировать течение следующей волны, необходимо знать, насколько вирус гриппа А/Н1N1 изменился за год циркуляции.

На сегодняшний день, по данным ВОЗ, пандемический штамм вируса гриппа за период циркуляции среди людей не

изменил своей вирулентности, антигенной специфичности и остался генетически гомогенным. Случаев дальнейшей рекомбинации генов этого вируса обнаружено не было. На основании этих данных можно прогнозировать, что в новый эпидемический сезон 2010-2011 гг. значительных изменений в течении пандемии не предвидится. Как и в прошлом году, ожидаются:

- наиболее высокие показатели заболеваемости среди лиц в возрасте от 5 до 25 лет;
- низкая частота случаев тяжелого течения заболевания среди лиц пожилого возраста;
- схожесть других факторов риска тяжелого течения заболевания с таковыми при сезонном гриппе;
- более частое, чем при сезонном гриппе, возникновение первичной вирусной пневмонии с развитием респираторного дистресс-синдрома у взрослых.

Таким образом, с учетом вышесказанного особенно актуальными становятся вопросы терапии и профилактики гриппа и ОРВИ. В настоящее время в развитых странах мира широкое распространение получила этиотропная терапия гриппа с помощью противовирусных препаратов. В то же время в Украине лечение этого инфекционного заболевания в большинстве случаев проводится с применением только симптоматической и патогенетической терапии. Противовирусные средства (ингибиторы нейраминидазы, блокаторы М₂-каналов вируса гриппа А) украинские врачи, к сожалению, назначают значительно реже.

Следует подчеркнуть, что этиотропная терапия гриппа с помощью противовирусных препаратов является наиболее эффективной. Эти лекарственные средства нарушают репликацию вируса гриппа в клетках дыхательного эпителия, тем самым препятствуя его дальнейшему распространению в организме человека. Доказанной активностью в отношении вируса гриппа обладают два класса противовирусных препаратов – блокаторы М₂-каналов вируса гриппа А (амантадин, римантадин) и ингибиторы нейраминидазы (занамивир (Реленца™), озельтамивир). Индукторы эндогенного интерферона не относятся к средствам этиотропной терапии гриппа и не включены в международные руководства по диагностике и лечению этого заболевания.

Нельзя забывать о том, что амантадин и римантадин блокируют М₂-каналы вируса гриппа А и не активны в отношении вируса гриппа В. Для этих препаратов характерна достаточно высокая частота нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы и широкий спектр межлекарственных взаимодействий. Кроме того, в последние годы отмечается существенный рост резистентности вируса гриппа А к блокаторам М₂-каналов. Устойчивым к амантадину и римантадину оказался и пандемический штамм вируса гриппа А/Н1N1.

Второй класс препаратов для этиотропной терапии гриппа – ингибиторы нейраминидазы – активны в отношении вирусов гриппа как А, так и В. Их клиническая эффективность подтверждена в многочисленных рандомизированных контролируемых исследованиях, поэтому сегодня в основных международных руководствах ингибиторы нейраминидазы рекомендованы для этиотропного лечения гриппа. Очень важно, что резистентность к препаратам этого класса развивается редко.

Механизм действия ингибиторов нейраминидазы изучен достаточно хорошо. Эти препараты блокируют активный центр ключевого фермента вируса гриппа – нейраминидазы, которая облегчает проникновение вируса в клетку, а также выход вирусных частиц из нее после репликации. При применении ингибиторов нейраминидазы вновь образованные вирусные частицы не могут покинуть зараженную клетку и инфицировать здоровые клетки; таким образом, процесс репликации вируса гриппа в организме человека прерывается. Кроме того, под влиянием ингибиторов нейраминидазы происходит снижение устойчивости вируса к неспецифическим факторам защиты слизистой оболочки верхних дыхательных путей.

Создание занамивира (Реленца™), селективно блокирующего нейраминидазу вируса гриппа, можно отнести к числу наиболее важных достижений последних лет в области медицины. Результаты исследований по изучению резистентности

вируса гриппа к противовирусным препаратам показали отсутствие случаев устойчивости всех изучаемых штаммов вируса (сезонного гриппа А/Н1N1 и А/Н3N2, гриппа В, пандемического штамма вируса гриппа А/Н1N1) к препарату Реленца™.

В настоящее время ВОЗ и Центр по контролю заболеваемости (CDC) США рекомендуют незамедлительное назначение ингибиторов нейраминидазы всем пациентам с установленным и/или предполагаемым диагнозом гриппа. Согласно приказу МЗ Украины от 20.05.2009 г. № 189 «Про затвердження протоколу діагностики та лікування нового грипу А (Н1N1) – Каліфорнія у дорослих» этиотропное противовирусное лечение препаратами занамивир или озельтамивир применяется в случае среднетяжелого и тяжелого течения гриппа А/Н1N1 (Калифорния), а также при наличии тяжелой сопутствующей патологии, обострение которой может создать угрозу для жизни пациента.

В настоящее время занамивир (Реленца™) – это единственный ингаляционный ингибитор нейраминидазы, обладающий специфической активностью против вирусов гриппа А и В. Ингаляционный путь введения обеспечивает создание высокой концентрации занамивира непосредственно в дыхательных путях, которые являются входными воротами и основным местом репликации вируса гриппа. Преимуществом препарата является быстрое начало действия (10 с после вдоха!). Благодаря низкой системной биодоступности (около 2%) Реленца™ характеризуется хорошей переносимостью и высоким профилем безопасности. По мнению И.В. Дзюблик, именно такого препарата специалистам очень не хватало в сезон эпидемии гриппа 2009-2010 гг.

Следует отметить очень удобный режим дозирования препарата Реленца™. Он применяется с помощью доставочного устройства (порошкового ингалятора) Дискхалер™. Исследование R. Johnson (2000) показало, что 91% пациентов и 87% врачей считают Дискхалер™ очень простым и удобным в использовании.

С целью лечения гриппа, вызванного вирусами гриппа А и В, рекомендуется применять препарат Реленца™ по 2 ингаляции (2x5 мг) 2 р/сут в течение 5 дней. Для максимального эффекта терапию необходимо начинать как можно раньше, оптимально – в течение двух дней с момента появления первых симптомов заболевания.

Препарат Реленца™ также применяют для профилактики гриппа в эпидемических очагах – по 2 ингаляции (2x5 мг) 1 р/сут в течение 10 дней. При необходимости (контакт с больным гриппом более 10 дней) длительность профилактического курса занамивира можно увеличить до 1 мес.

Высокая клиническая эффективность ингаляционного применения препарата Реленца™ была продемонстрирована в ряде рандомизированных плацебо контролируемых исследований. Так, A.S. Monto и соавт. (1999) показали, что лечение гриппа занамивиром приводит к статистически достоверному сокращению длительности заболевания (на 1-3 дня в зависимости от возраста пациентов и исходной тяжести состояния) и более быстрому уменьшению выраженности симптомов по сравнению с таковыми в группе плацебо (на 44% против 33% к вечеру 2-го дня; p < 0,001). Также отмечалось статистически значимое снижение потребности в назначении антибиотиков и препаратов симптоматической терапии и более быстрое восстановление нормальной повседневной активности в группе занамивира по сравнению с соответствующими показателями в группе плацебо. По данным С. Silagi и соавт. (1998), в группе занамивира отмечалось уменьшение частоты потенциально жизнеугрожающих осложнений гриппа на 32% по сравнению с таковым в группе плацебо. Применение препарата занамивир с профилактической целью в дозе 10 мг/сут в течение 10 дней обеспечивало достоверное снижение риска заболевания гриппом у лиц групп риска, профилактическая эффективность составила 81% (A.S. Monto et al., 2002).

Препарат Реленца™ можно назначать для лечения и профилактики гриппа детям с 5-летнего возраста. В исследованиях, в которых занамивир назначали для лечения гриппа у детей и подростков, частота нежелательных реакций не превышала 1,5% и была сопоставима с таковой при применении плацебо.

Таким образом, в этом году Реленца™ предоставляет специалистам в Украине современные возможности этиотропной терапии гриппа, и можно смело утверждать, что вирус гриппа – под прицелом!

Подготовил Вячеслав Килимчук

Статья публикуется при поддержке компании «ГлаксоСмитКляйн»
RLNZ/10/UA/13.11.2010/4153

