

*Е.Н. Сергиенко, А.А. Астапов*

## **ВЛИЯНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ НА ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ ГРИППА А (H1N1) pdv-09**

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»*

---

*Учитывая эпидемиологические особенности гриппа, большое внимание уделяется вопросам назначения этиотропной терапии при данной инфекции. На сегодняшний день существует две группы препаратов, используемых при лечении пациентов с гриппом: ингибиторы М2-каналов и ингибиторы нейраминидазы.*

*В статье представлены основные аспекты противовирусной терапии гриппа и результаты собственного наблюдения при лечении детей с гриппом А (H1N1) pdv-09.*

**Ключевые слова:** *грипп, дети, противовирусная терапия.*

E.N. Serhiyenko, A.A. Astapov

**THE INFLUENCE OF ANTIVIRAL MEDICINES AT THE CURRENT AND OUTCOMES OF INFLUENZA (H1N1) pdv-09**

*In view of the growing threat of worldwide influenza epidemics the problem of antiviral therapy of patients has become the most burning issue for the mankind recently. At the present moment for treatment and prophylaxis of influenza there are used preparations of two groups: M2-channels inhibitors (rimantadin, amantadin) and neuraminidase inhibitors (oseltamivir, zanamivir).*

*In this article we present the main aspects of antiviral therapy of influenza and results of own supervision of treatment children with influenza A (H1N1) pdv-09.*

**Key words:** influenza, children, antiviral therapy.

Во всем мире острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) занимают лидирующую позицию в структуре детской инфекционной заболеваемости и смертности [1, 7, 15]. Среди большого количества ОРВИ именно изучению вопросов эпидемиологии, клинических проявлений, лабораторных особенностей, осложнений и исходов, совершенствованию лечебной тактики при гриппе у детей принадлежит большое количество исследований. Как известно, основными подходами в лечении гриппа и РСВИ являются назначение этиотропной, патогенетической и симптоматической терапий [4, 9, 15]. В настоящее время для лечения и профилактики **гриппа** используются препараты двух групп, среди которых: ингибиторы М<sub>2</sub>-каналов (ремантадин, амантадин) и ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир, перамивир) [13, 19].

Препараты первой группы (**ингибиторы М<sub>2</sub>-каналов**) оказывают выраженный терапевтический эффект при гриппе, вызванном вирусом типа А, и неэффективны при гриппе В [6, 7, 16, 25]. К недостаткам данной группы противовирусных препаратов можно отнести вероятность возникновения нежелательных реакций и наличие ряда противопоказаний (заболевания печени, почек, щитовидной железы и др.). Кроме того, широкое использование ингибиторов М<sub>2</sub>-каналов привело к появлению большого числа устойчивых штаммов вирусов гриппа типа А (H3N2) [16, 18]. По данным CDC (США), резистентность к амантадину и ремантадину возросла с 1,8% в 2001-2002 гг. до 12,3% в 2003-2004 гг., а в сезон 2005-2006 гг. большинство выделенных штаммов вирусов гриппа типа А (H3N2) (91%) оказались резистентными к данной группе препаратов [2, 7, 12, 24, 25]. При этом вирусы гриппа подтипа А (H1N1) в большинстве случаев сохраняют чувствительность к ингибиторам М<sub>2</sub>-каналов [8, 9, 16, 20]. Появление в 2009 г. реассортантного штамма вируса гриппа типа А (H1N1) pdv-09, который исходно содержал молекулярные маркеры резистентности к ремантадину, послужило основанием для изменения подходов к назначению противовирусных препаратов при гриппе [3, 12, 24]. Также учитывались результаты мониторинга, проводимого в различных регионах мира, в т.ч. в РБ (лаборатория гриппа и гриппоподобных заболеваний в ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии»), согласно которым с 2009 года отмечается преимущественная циркуляция вирусов гриппа типа А (H1N1) pdv-09 и (H3N2), типа В, поэтому применение ингибиторов М<sub>2</sub>-каналов для лечения гриппа стало редким [3, 5].

**Ингибиторы нейраминидазы** представляют собой новое поколение противовирусных препаратов, используемых в лечении гриппа А (в т.ч. А (H1N1) pdv-09) и В, которые избирательно ингибируют активность нейраминидазы вируса гриппа, способствующей освобождению новых вирусных частиц из инфицированных клеток ды-

хательных путей [8, 13, 14]. Однако широкое применение этих препаратов для профилактики и лечения гриппа привело к появлению резистентных штаммов вирусов гриппа А [2, 11, 12, 21, 24]. Так, согласно различным литературным данным, по итогам сезона 2007-2008 гг. частота резистентных штаммов сезонного вируса гриппа А (H1N1) к озельтамивиру составила от 3% до 26% (страны Европы – 25%, Азии – 5%, США – 12%, Африки – 3%, Канада – 26%) [2, 18, 25]. Однако уже в сезон 2008-2009 гг. популяция резистентных к озельтамивиру штаммов возросла до 90% [2, 25]. В конце 2009 года ВОЗ представила информацию о случаях устойчивости к озельтамивиру у пациентов с лабораторно подтвержденным гриппом А (H1N1) pdv-09, которые принимали препарат с профилактической целью [19, 22, 24, 25]. Поэтому экспертами ВОЗ были сформулированы строгие показания для назначения этиотропной терапии ингибиторами нейраминидазы [19, 23]:

- ▶ тяжелое и осложненное течение заболевания;
- ▶ лечение гриппа у пациентов из групп риска по развитию неблагоприятного течения заболевания;
- ▶ в качестве постконтактной химиопрофилактики у лиц из групп риска.

В отношении занамивира пока не зарегистрированы случаи развития резистентности выделенных штаммов вирусов гриппа как типов А, так и В [11, 24].

Таким образом, учитывая эпидемиологическую ситуацию в мире по гриппу, препаратами выбора для лечения гриппа на современном этапе являются ингибиторы нейраминидазы, назначение которых должно проводиться по строгим показаниям и на ранних сроках заболевания. Кроме того, необходимо учитывать большую скорость мутирования вирусов гриппа А, что приводит к появлению новых пандемических штаммов и способствует формированию резистентности к классическим противогриппозным препаратам – ингибиторам М<sub>2</sub>-белка и нейраминидазы. В связи с этим в последние годы появляется большое количество публикаций с результатами научных работ, посвященных изучению активности противовирусных лекарственных средств (интерфероны, индукторы интерферонов, гомеопатические лекарственные средства) в отношении вирусов гриппа и других респираторных вирусов *in vitro* и определению их клинической эффективности путем включения в терапию пациентов с ОРВИ [10, 14, 17]. К данной группе относится отечественный препарат – арпетол, противовирусное действие которого в отношении вирусов гриппа А и В обусловлено подавлением слияния липидной оболочки вируса с клеточными мембранами эпителия дыхательных путей человека. Кроме того, арпетол влияет на иммунную систему в виде интерферониндуцирующей и иммуномодулирующей активности, стимуляции гуморальных и клеточных реакций, фагоцитарной

функции макрофагов, что приводит к повышению устойчивости организма к вирусным инфекциям [4, 6].

**Целью** нашей работы было установить влияние противовирусного (озельтамивир) и иммуномодулирующего (арпетол) лекарственных средств на течение и исходы гриппа А (H1N1) pdv-09.

**Материалы и методы**

С этиотропной целью 40 пациентам, которые находились на лечении в УЗ «Городская детская клиническая больница» с лабораторно подтвержденным диагнозом «Грипп А (H1N1) pdv-09», назначался озельтамивир, из них 18 детям (45%) – в первые 48 часов от начала заболевания (основная группа) и 22 (55%) – позднее 48 часов (группа сравнения). С целью определения влияния озельтамивира на течение и исходы гриппа А (H1N1) pdv-09 проведен сравнительный анализ с учетом времени назначения препарата.

Назначение препарата проводилось с учетом возрастных норм в разовой дозе: дети 1-го года жизни: до 1 мес. – 2 мг/кг массы тела, 1-3 мес. – 2,5 мг/кг массы тела, 3-12 месяцев – 3 мг/кг массы тела; дети старше 1 года: с массой тела менее 15 кг – 30 мг, 15-23 кг – по 45 мг, 23-40 кг – по 60 мг, более 40 кг – по 75 мг), кратность приема – 2 раза в день. Средняя длительность назначения озельтамивира составила 5 (4-6) дней.

Обе группы были сопоставимы по клиническим проявлениям. У всех пациентов при поступлении отмечалась лихорадка, причем у большинства детей (в 100% в основной группе и в 95% в группе контроля) до фебрильных цифр, в основной группе медиана максимальной температуры составила 39,50С (39,0-40,00С), в группе сравнения – 39,00С (39,0-39,50С),  $p > 0,05$ . Кашель зарегистрирован в 89% и 95% случаев соответственно, ринит/заложенность носа – у 83% и 86% пациентов соответственно ( $p > 0,05$ ). Сопутствующая патология (ВПС, БРА, хронический синусит, цирроз печени) выявлена практически с одинаковой частотой в основной группе (22%) и группе сравнения (23%). Тяжелое состояние при поступлении в стационар было у 12 (67%) и 15 (68%) детей соответственно ( $p > 0,05$ ).

Определение эффективности отечественного противовирусного препарата «Арпетол» проводилось среди 20 пациентов со среднетяжелым течением гриппа А (H1N1) pdv-09, которым в комплексное лечение был включен препарат. Арпетол назначался не позднее 2-х суток от начала заболевания в дозах: детям старше 12 лет – по 200 мг 4 раза в сутки, детям от 3 до 12 лет – по 100 мг 4 раза в сутки длительностью не менее 4-х суток (от 4 до 8). Группу контроля составили пациенты (n=21), в лечении которых использовалась патогенетическая и симптоматическая терапии.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по клиническим проявлениям. У всех пациентов (100%) в основной группе и у 95% – в группе контроля одним из симптомов была лихорадка,

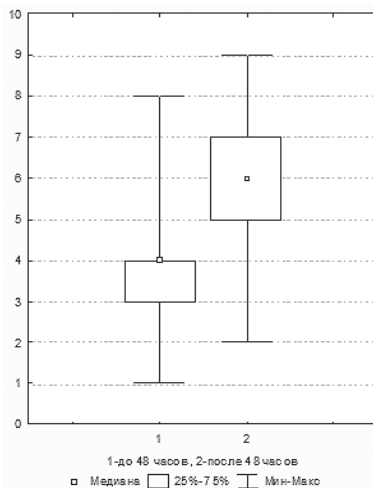


Рисунок 1 – Продолжительность лихорадки в группах пациентов с учетом времени назначения озельтамивира

причем практически у всех пациентов фебрильная (95% в обеих группах), медиана максимальной температуры составила 39,00С (38,8-39,50С) и 39,00С (39,0-39,50С) соответственно,  $p > 0,05$ . Среди респираторных проявлений кашель зарегистрирован в 95% случаев в обеих группах, ринит/заложенность носа – в 95% и 90% случаев соответственно ( $p > 0,05$ ). Сопутствующая патология, которая могла усугублять течение заболевания, зарегистрирована у 20% пациентов в основной группе и 14% – группе контроля ( $p > 0,05$ ).

Статистический анализ выполнен на персональном компьютере с использованием коммерческого пакета программы Statistica 6.0, адаптированного для медико-биологических исследований, фирмы StatSoft. Интерпретация полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической

значимости и оценки достоверности. Описательная статистика качественных признаков представлена в виде относительных частот со статистической ошибкой, а количественных признаков – в формате: медиана (Me) и интерквартильный размах (P25-P75) в связи с ненормальным распределением признаков. Сопоставление частоты появления качественных признаков основывалось на сравнении эмпирических распределений с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса. Достоверность различий между статистическими величинами определялась с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни (U). Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ , высоко достоверными – при  $p < 0,01$  и  $p < 0,001$ , недостоверными при  $p > 0,05$ .

**Влияние противовирусного лекарственного средства (озельтамивира) на течение и исходы гриппа А (H1N1) pdv-09**

Критериями эффективности лечения озельтамивиром являлись сроки нормализации температуры, продолжительность основных симптомов болезни (фебрильной лихорадки, кашля, ринита) и частота развития осложнений.

Медиана продолжительности лихорадки (рисунок 1) в основной группе составила 4 дня (3-4), что было значимо ниже, чем в группе сравнения – 6 дней (5-7),  $p < 0,001$ , медиана продолжительности фебрильной лихорадки была также достоверно меньше – 2,5 дня (2-3) и 5 дней (3-6) соответственно,  $p < 0,01$ . Медианы продолжительности респираторных проявлений (рисунок 2)/кашля/ринита или заложенности носа различались и были статистически значимо меньше в группе пациентов, которым озельтамивир назначался в первые 48 часов болезни – 8 (5-12) дней и 12 (9-14) дней,  $p < 0,01$  / 7,5 (3-12) дней и 12 (7-14) дней,  $p < 0,05$  / 5 (1-7) дней и 8 (7-10) дней,  $p < 0,01$  соответственно.

Анализ результатов применения озельтамивира показал, что в основной группе осложнения в виде сепсиса,

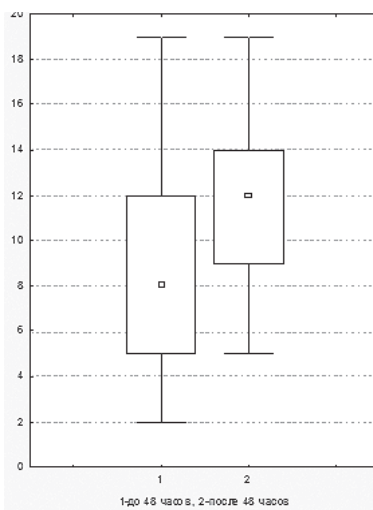


Рисунок 2 – Продолжительность респираторных проявлений в группах пациентов с учетом времени назначения озельтамивира

пневмонии, пневмонии+отита зарегистрированы у 5 пациентов ( $28 \pm 10,9\%$ ), что достоверно реже, чем в группе сравнения – в 15 случаев ( $68 \pm 10,2\%$ ) (отит, пневмония, пневмония+отит, пневмония+плеврит),  $p < 0,05$ .

Медиана продолжительности госпитализации в основной группе пациентов составила 9 (6-12) дней и была достоверно ниже, чем в группе сравнения – 11 (10-14) дней,  $p < 0,05$ . На продолжительность стационарного лечения, безусловно, повлияло развитие осложнений у пациентов, что потребовало назначения курса антибактериальной терапии, проведения контрольных лабораторных и инструментальных исследований в динамике.

Таким образом, проведенный анализ клинической эффективности применения озельтамивира при лечении пациентов с гриппом А (H1N1) pdv-09 позволил установить, что его назначение позднее 48 часов от начала заболевания не оказывало ожидаемого эффекта от его использования.

**Влияние иммуномодулирующего лекарственного средства (арпетола) на течение и исходы гриппа А (H1N1) pdv-09**

Клиническая эффективность включения арпетола в комплексную терапию гриппа А (H1N1) pdv-09 определялась путем сравнения с группой контроля следующих показателей: сроки нормализации температуры, продолжительность основных симптомов болезни и частота развития осложнений.

На рисунках 3 и 4 видно, что назначение арпетола в лечении пациентов с гриппом А (H1N1) pdv-09 позволило сократить продолжительность лихорадки до 3 (3-4) дней по сравнению с группой пациентов, в лечении которых не использовали препарат – 4,5 (4-6) дня,  $p < 0,01$  и фебрильной лихорадки до 2 (2-4) дней и 3 (3-5) дня соответственно,  $p < 0,05$ .

Продолжительность других симптомов заболевания хоть и была в среднем меньше на 1 день, но не имела достоверных различий: медиана продолжительности респираторных проявлений – 7 (6-9) дней и 8 (6-10) дней соответственно,  $p > 0,05$ , кашля – 7 (6-8) дней и 8 (6-10) дней,  $p > 0,05$ , ринита/заложенности носа – 6 (5-7) дней и 7 (6-8) дней,  $p > 0,05$ . Развитие осложнений (отит) зарегистрировано у 1 пациента ( $5 \pm 4,8\%$ ) в группе контроля,  $p > 0,05$ .

Таким образом, проведенный сравнительный анализ позволил установить достоверные факты клинической эффективности арпетола при лечении среднетяжелого гриппа А (H1N1) pdv-09 в виде сокращения продолжительности лихорадки в целом, так и фебрильной лихорадки, что имеет важное значение, так как именно данный симптом появляется первым и нередко определяет тяжесть заболевания. Продолжительность респираторных проявлений (продолжительность кашля, ринита)

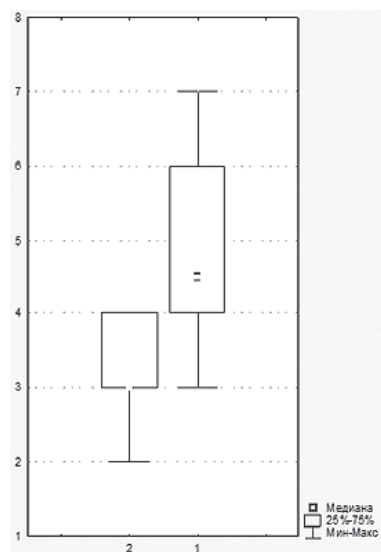


Рисунок 3 – Продолжительность лихорадки в основной группе (2) и группе сравнения (1)

и частота развития осложнений не имели достоверных различий в группах пациентов.

#### Выводы

1. Наличие клинических маркеров гриппа (фебрильная лихорадка с явлениями интоксикации, респираторные проявления в виде сухого кашля, заложенности носа или ринита), особенно у пациентов с сопутствующей патологией и тяжелым течением заболевания, обосновывает назначение озельтамивира в ранние сроки (48 часов), что подтверждается достоверными результатами ( $p < 0,05$ ) в виде сокращения продолжительности лихорадки в среднем на 2 дня, фебрильной лихорадки на 2,5 дня, респираторных проявлений на 4 дня, кашля на 4,5 дня и ринита/заложенности носа на 3 дня по сравнению с группой пациентов, которым озельтамивир назначался позднее 48 часов.

2. Позднее назначение (позже 48 часов от начала заболевания) озельтамивира не оказало ожидаемого благоприятного влияния на исходы заболевания, что подтверждается частотой развития осложнений, которая на 40% больше по сравнению с ранним назначением препарата.

3. Назначение арпетола при лечении пациентов со среднетяжелым гриппом А (H1N1) pdv-09 позволяет сократить продолжительность лихорадки в среднем на 1,5 дня, фебрильной лихорадки – на 1 день ( $p < 0,05$ ) и респираторных проявлений на 1 день ( $p > 0,05$ ).

#### Литература

- Бовбель, И.Э. Профилактика и лечение острых респираторных инфекций у детей в амбулаторных условиях: учеб.-метод. пособие / И.Э. Бовбель, В.Ю. Малюгин. – Минск: БГМУ, 2005. – 40 с.
- Бореко, Е.И. Устойчивость вирусов гриппа к ингибиторам М2-белка и нейраминидазы / Е.И. Бореко, Н.И. Павлова // Здоровоохранение. – 2010. – № 10. – С. 18-21.
- Грибкова, Н.В. Новый эпидемичный вирус гриппа А (H1N1) / Н.В. Грибкова, Н.П. Шмелева // Здоровоохранение. – 2009. – № 10. – С. 34-38.
- Деева, Э.Г. Антивирусные препараты для профилактики и лечения гриппа / Э.Г. Деева, Т.И. Мельникова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 4. – С. 49-53.
- Заболелаемость острыми респираторными заболеваниями и гриппом детей в г. Минске / С.П. Кокорева [и др.] // Медицинская панорама. – 2008. – № 2 (85). – С. 48-50.
- Зайцев, А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций / А.А. Зайцев // Лечащий врач. – 2008. – № 8. – С. 44-50.
- Зайцев, А.А. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии / А.А. Зайцев, О.И. Ключков, А.В. Горелов // Вестник семейной медицины. – 2009. – № 5. – С. 4-10.

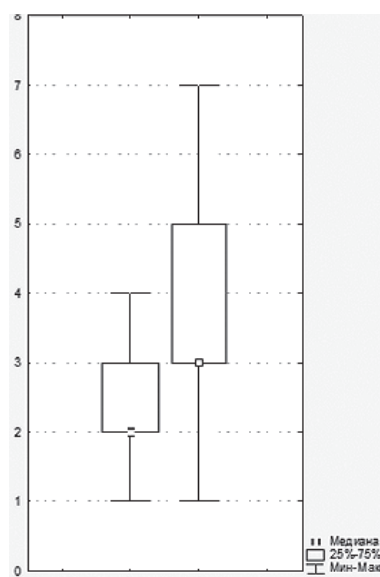


Рисунок 4 – Продолжительность фебрильной лихорадки в основной группе (2) и группе сравнения (1)

8. Ингибиторы нейраминидазы. Новые возможности в лечении гриппа / М.Д. Бакрадзе [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2007. – Т. 4, № 2. – С. 1-9.

9. Кареткина, Г.М. Грипп: новое в лечении и профилактике / Г.М. Кареткина // Лечащий врач. – 2009. – № 1. – С. 33-39.

10. Кареткина, Г.М. Применение индукторов интерферонов для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций / Г.М. Кареткина // Лечащий врач. – 2009. – № 10. – С. 36-40.

11. Львов, Д.К. Ингибиторы нейраминидазы вируса гриппа – препараты выбора при эпидемиях и новой пандемии / Д.К. Львов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2009. – № 4. – С. 87-92.

12. Определение генетических маркеров резистентности к противогриппозным препаратам эпидемических штаммов вируса гриппа А (H1N1) / Н.П. Шмелева [и др.] // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр./ РНПЦ эпидемиологии и микробиологии; под ред. проф. Л.П. Титова – Минск, 2008. – С. 58-60.

13. Осипова, Л.С. Современные аспекты терапии и профилактики гриппа и респираторных вирусных инфекций / Л.С. Осипова // Медицина сегодня. – 2008. – № 17. – с.44-49.

14. Особенности современного течения ОРВИ/ гриппа в условиях эпидемического подъема и эффективность противовирусной терапии у пациентов с гриппом А/Н1N1/-sw. / С.Н. Орлова [и др.] // Эпидемиология инфекционные болезни. – 2010. – № 5. – С. 51-54.

15. Острые респираторные вирусные инфекции и грипп: адекватная профилактика и лечение предотвращают осложнения / Л.В. Янковская [и др.] // Медицинские новости. – 2009. – № 16. – С. 20-23.

16. Спектр чувствительности к ремантадину вирусов гриппа А, циркулировавших в эпидемических сезонах 2002-2004гг. / Е.С.Шевченко [и др.] // Вопросы вирусологии. – 2005. – № 5. – С. 32-35.

17. Хорошилова, Н.В. Механизмы формирования иммунного дисбаланса у больных с вирусными инфекциями респираторного тракта и новые возможности иммунокорректирующей терапии / Н.В. Хорошилова // Вопросы современной педиатрии. – 2009. – № 5. – С. 56-61.

18. Этиотропная терапия гриппа: уроки последней пандемии / Л.В. Колобухина [и др.] // Вестник РАМН. – 2011. – № 5. – С. 35–40.

19. Bartlett, J.G. 2009 H1N1 influenza – just the facts: antiviral agents for influenza / J.G. Bartlett // Vaccine essentials infectious diseases. – 2009. – Vol. 12. – P. 30-42.

20. Esposito, S. The global state of influenza in children / S. Esposito, P. Marchisio, N. Principi // The Pediatric Infection Disease Journal. – 2008. – Vol. 27, № 11. – P. S149-S153.

21. Oseltamivir-resistant influenza A and B viruses pre- and postantiviral therapy in children and young adults with cancer / S. Carr [et al.] // The Pediatric Infection Disease Journal. – 2011. – Vol. 30, № 4. – P. 284-288.

22. Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza / S.E. Coffin [et al.] // The Pediatric Infection Disease Journal. – 2011. – Vol. 30, № 11. – P. 962-966.

23. Plans, P. Recommendations for the prevention and treatment of influenza using antiviral drugs based on cost-effectiveness / P. Plans // Expert review of pharmacoeconomics. – 2009. – Vol. 8, № 6. – P. 563-573.

24. WHO. Pandemic (H1N1) 2010 // World Health Organization [Electronic resource]. – 2009. – Mode of access: <http://www.who.int/csr/disease/swineflu/en>. – Date of access: 29.01.2010.

25. WHO. Influenza (Seasonal) // World Health Organization [Electronic resource]. – 2009. – Mode of access: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/en>. – Date of access: 25.02.2012.

Поступила 10.06.2013 г.