

Кардаш О.Ф.

Государственное предприятие «АКАДЕМФАРМ», Минск, Беларусь

Kardash V.

Republican Unitary Production Enterprise "ACADEMPHARM", Minsk, Belarus

## Осельтамивир: применение при гриппе

### Oseltamivir: Use in Influenza

---

#### Резюме

---

В статье представлены обзорные данные эффективности и безопасности применения осельтамивира в клинической практике, полученные в рандомизированных клинических плацебо-контролируемых исследованиях среди пациентов невысокого риска с неосложненным лабораторно подтвержденным гриппом и в наблюдательных исследованиях госпитализированных пациентов, а также приведены результаты систематических обзоров и метаанализов исследований эффективности и безопасности применения осельтамивира. Показано преимущество назначения ингибитора нейраминидазы осельтамивира при гриппе, заключающееся в значительном снижении тяжести и продолжительности заболевания, а также вторичных осложнений у детей, пожилых пациентов и пациентов высокого риска. Подчеркнута возможность достижения большего клинического эффекта при раннем (в течение 6–12 часов от момента появления клинических симптомов) начале лечения осельтамивиром. Отмечена его эффективность в профилактике гриппа А и В, а также хорошая переносимость и безопасность. **Ключевые слова:** эффективность, грипп, осельтамивир, безопасность, пациенты высокого риска.

---

#### Abstract

---

The article presents nonsystematic review of the experience of oseltamivir use in clinical practice gained from randomized, placebo-controlled trials among low-risk patients with uncomplicated laboratory-confirmed influenza and in observational studies of hospitalized patients, as well as the results of systematic reviews and meta-analyses of efficacy and safety of oseltamivir use. The advantage of oseltamivir use in influenza is shown to be a significant reduction in the severity and duration of the disease, as well as a decrease in the risk of secondary complications in children, elderly patients and other high-risk patients. It was emphasized that initiation of therapy with oseltamivir within the first 6-12 h after fever onset had more pronounced clinical effect. It was noted safety and efficacy of oseltamivir use for the prevention of A and B influenza. Also it was demonstrated good tolerance and safety of its use.

**Keywords:** efficacy, influenza, oseltamivir, safety, high-risk patients.

---

На протяжении 3 последних десятилетий ведущими причинами заболеваемости во всем мире являются инфекции верхних дыхательных путей, желудочно-кишечные заболевания и патология полости рта [1].

Доля лабораторно подтвержденного гриппа в этиологической структуре острых респираторных вирусных инфекций оценивается

между 3,71% у взрослых и 35,39% у детей старше 6 (до 16) лет [2]. Вирусы сезонного гриппа А или В обуславливают как бессимптомное носительство, неосложненное заболевание с или без лихорадки, так и тяжелый инфекционный процесс. Как в медицинской среде, так и среди населения опасность гриппа недооценивается. Однако, как показывают исследования, осложнения развиваются у 10–15% заболевших гриппом, а в группах риска – у 30% пациентов. Смертность от гриппа и других респираторных инфекций наблюдается в первые пять дней от острой интоксикации, при развитии осложнений в течение четырех недель заболевания или связана с декомпенсацией хронических заболеваний. По данным GLaMOR Collaborating Teams в среднем 389 000 (от 294 000 до 518 000) случаев смерти от респираторных заболеваний во всем мире, связанных с гриппом, происходит ежегодно, что соответствует ~2% всех ежегодных случаев смерти от респираторных заболеваний. Из них 67% наблюдается среди людей старше 65 лет [3].

Ежегодный высокий уровень заболеваемости населения гриппом и ОРВИ обуславливает тяжелое экономическое бремя для бюджета стран всего мира: на лечение 1 случая гриппа расходуется от 19 долларов США в Корее до 323 долларов США в Германии [4].

Значительные ресурсы тратятся на предотвращение распространения и смягчение последствий для здоровья посредством вакцинации, лечения и различных оздоровительных мероприятий. Однако современные вакцины не способны полностью решить проблему профилактики. Несоответствие антигенных свойств вакцин циркулирующим эпидемическим штаммам вируса гриппа определяет их эффективность на уровне 26–34% [5–7].

Поэтому для профилактики и лечения гриппа эксперты ВОЗ рекомендуют средства этиотропного действия, оказывающие прямое ингибирующее действие на вирусную репродукцию. Рекомендуемыми лекарственными средствами в настоящее время являются селективные ингибиторы вирусной нейраминидазы – занамивир в форме аэрозольного спрея и осельтамивир в виде капсул или суспензии для детей.

Преимущества назначения ингибиторов нейраминидазы включают значительное снижение тяжести и продолжительности заболевания, а также вторичных осложнений у пожилых пациентов и пациентов высокого риска.

Так, плацебо-контролируемое исследование осельтамивира среди пациентов с клинически или лабораторно подтвержденным диагнозом гриппа, проведенное Treanor J.J. и соавт., продемонстрировало уменьшение средней продолжительности болезни со 103 до 70 часов и снижение тяжести симптомов на 40% [8]. Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические испытания Nicholson's K.G. и соавт. и Whitley R.J. и соавт. также установили эффективность ингибиторов нейраминидазы (ИН) в снижении продолжительности лихорадки и катаральных симптомов примерно на 1–2 дня среди амбулаторных пациентов невысокого риска с неосложненным лабораторно подтвержденным гриппом, получавших лечение в течение 36–48 часов от начала болезни [9, 10].

Метаанализ, выполненный Jefferson и соавт. и включивший 46 рандомизированных клинических исследований (РКИ), показал, что облегчение симптомов гриппа происходило примерно на 16,8 часа раньше

---

у пациентов невысокого риска, получавших осельтамивир (95%-й доверительный интервал (ДИ) от 8,4 до 25,1 часа,  $p < 0,0001$ ) по сравнению с группой, принимавшей плацебо. У детей, страдающих бронхиальной астмой (БА), эффекта не наблюдалось, но у детей, не страдающих БА, среднее время снижения интенсивности симптомов уменьшилось на 29 часов (95% ДИ от 12 до 47 часов,  $p = 0,001$ ) [11]. Лечение осельтамивиром не оказывало значительного влияния на госпитализацию в этом метаанализе (абсолютное снижение риска (PP) 0,15%; 95% ДИ от -0,78 до 0,91), но значительно уменьшало абсолютный риск развития пневмонии (PP 1,00%, 95% ДИ от 0,22 до 1,49).

Более поздние исследования отмечают сокращение на 21% времени, необходимого для ослабления всех симптомов инфекции у взрослых, при применении осельтамивира по сравнению с плацебо. В этом же систематическом обзоре показано меньшее количество осложнений со стороны нижних дыхательных путей (снижение относительного риска на 44%;  $p = 0,0001$ ), а также снижение числа госпитализаций по любой причине (снижение относительного риска на 63%;  $p = 0,013$ ) при лечении осельтамивиром [12]. В метаанализе РКИ Malosh'a R.E. и соавт. лечение осельтамивиром детей с неосложненным лабораторно подтвержденным гриппом сокращало продолжительность заболевания на 17,1 часа и снижало риск развития среднего отита на 34% [13].

Большой клинический эффект наблюдался, когда лечение ИН начиналось рано. Если лечение ИН начиналось в течение 6 часов после начала заболевания, то как у взрослых, так и у детей симптоматика сокращалась примерно на 4 дня [14, 15]. Осельтамивир также снижал частоту возникновения острого среднего отита у детей на 85%, если лечение назначалось в течение 12 часов после появления симптомов.

По данным Aoki F.Y. и соавт., начало терапии в течение первых 12 часов после дебюта лихорадки уменьшало общую продолжительность болезни в среднем на 74,6 часа (41%), в сравнении с более поздним вмешательством (в течение 48 часов) [16]. Раннее начало лечения ИН снижало смертность на 63%.

Метаанализ обсервационных исследований, включивший данные 29 234 госпитализированных пациентов (86% с лабораторно подтвержденным гриппом, 14% с клинически диагностированным гриппом), показал снижение смертности при лечении осельтамивиром взрослых по сравнению с отсутствием лечения, со значительно большей выживаемостью при раннем (в течение 2 дней после начала заболевания) по сравнению с более поздним началом (>2 дней после начала) лечения ИН [17]. Снижение смертности среди критически больных пациентов с гриппозной инфекцией сохранялось при начале терапии осельтамивиром вплоть до 5-го дня с момента появления симптомов [18]. Раннее начало лечения ИН как детей, так и взрослых высокого риска с лабораторно подтвержденным гриппом снижало риск госпитализации по любой причине [19]. Кроме того, лечение ИН госпитализированных пациентов с гриппом способствовало сокращению длительности госпитализации, снижению частоты искусственной вентиляции легких среди детей [20, 21] и улучшению выживаемости взрослых [22].

Поэтому Lam J. и др. считают, что при подозрении на тяжелое течение гриппа следует лечить ИН на ранней стадии заболевания и до того, как диагностические тесты подтвердят гриппозную этиологию [23].

Грипп представляет особую опасность для беременных. Риск смертности у данной категории пациентов утраивается в каждом последующем триместре [24], а также увеличивается в 3 раза частота выкидышей и преждевременных родов [25]. Раннее назначение противовирусных лекарственных средств во время пандемии гриппа H1N1 в 2009 г. улучшило выживаемость среди тяжелобольных беременных женщин. Анализ выживаемости среди 347 беременных женщин и 15 тяжелобольных родильниц показал, что 94,8% выживших получали противовирусное лечение осельтамивиром/занамивиром, по сравнению с 86,1% умерших [26]. Кроме того, время от появления симптомов до начала лечения было значительно больше у умерших женщин по сравнению с выжившими. Только 7% умерших получали противовирусный препарат в течение 2 дней после появления симптомов по сравнению с 41% выживших. Этот анализ подтверждает важность раннего начала лечения ингибитором нейраминидазы (т. е. в течение 2 дней после появления симптомов) при гриппе во время беременности.

Исследования Hayden F.G. и соавт. продемонстрировали эффективность осельтамивира в профилактике гриппа А и В [27, 28]. В одном наблюдении 1559 здоровых, невакцинированных пациентов получали плацебо или осельтамивир в течение шести недель во время сезонного подъема заболеваемости гриппом; в конце периода у 4,8% лиц группы плацебо был лабораторно подтвержденный грипп по сравнению только с 1,2% заболевших в группе осельтамивира ( $P < 0,001$ ). В другом исследовании 8 (67%) из 12 лиц группы плацебо и 8 (38%) из 21 пациента группы осельтамивира подверглись интраназальному заражению вирусом А/Texas/36/91(H1N1). У 6 (50%) пациентов группы плацебо выделялся вирус. В группе, профилактически получавшей осельтамивир, вирус ни у кого не выделялся ( $P < 0,001$ ).

Отмечена хорошая переносимость и безопасность осельтамивира. Побочные эффекты при приеме осельтамивира включают редкие тошноту, рвоту и головную боль. При лечении осельтамивиром взрослых повышается риск тошноты на 3,66% (95% ДИ от 0,90 до 7,39); рвоты на 4,56% (95% ДИ от 2,39 до 7,58), однако значительно снижается риск диареи на 2,33% (95% ДИ от 0,14 до 3,81), и сердечно-сосудистых осложнений на 0,68% (95% ДИ от 0,04 до 1,0) по сравнению с плацебо в течение периода лечения [11]. Кроме того, доля пациентов с четырехкратным увеличением титра антител значительно ниже в группе, получавшей лечение ИН, по сравнению с контрольной группой (ОР 0,92, 95% ДИ от 0,86 до 0,97).

Таким образом, несмотря на усилия по вакцинации лиц с высоким риском, грипп по-прежнему связан с существенным бременем для здоровья населения и экономики.

Противовирусное лечение рекомендуется как можно раньше пациентам с подтвержденным или подозреваемым гриппом с тяжелым, осложненным или прогрессирующим течением заболевания, госпитализированным или с высоким риском осложненного течения гриппа.

Противовирусное лечение также может быть рассмотрено для любого амбулаторного пациента с подтвержденным или подозреваемым гриппом, у которого нет известных факторов риска тяжелого течения болезни, если лечение может быть начато в течение 48 часов после начала заболевания [29].

---

Алгоритм лечения гриппа со стартовой терапией противовирусными ЛС в первые 36–48 часов заболевания позволяет значительно уменьшить проявления клинических симптомов гриппа (головной боли, головокружения и слабости, лихорадки, проявлений катарального синдрома), вирусную нагрузку, сократить длительность течения болезни и снизить риск развития осложнений и смерти.

---

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. (2018) Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. *Lancet*, vol. 392, pp. 1789–858.
2. Thokagevistik K. (2018) Global Burden of Seasonal Influenza Disease: A Structured Literature Review. *Value in health*, vol. 21, Suppl. 1, pp. S149–S150.
3. (2019) Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project. J. Paget and the Global Seasonal Influenza-associated Mortality Collaborator Network and GLaMOR Collaborating Teams. *Journal of health global*, vol. 9, no. 2.
4. Federici C. (2018) Health care costs of influenza-related episodes in high income countries: A systematic review. *PLoS ONE*, vol. 13, Iss. 9, pp. e0202787.
5. (2020) Influenza vaccine effectiveness against influenza-related mortality in Australian hospitalized patients: a propensity score analysis/ Monica L Nation on behalf of the FluCAN Investigators. *Clinical Infectious Diseases*. Available at: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1238>.
6. Belongia E.A. (2016) Variable influenza vaccine effectiveness by subtype: a systematic review and meta-analysis of test-negative design studies. *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 16, Iss. 8, pp. 942–951.
7. (2018) Influenza vaccine effectiveness in reducing severe outcomes over six influenza seasons, a case-case analysis, Spain, 2010/11 to 2015/16. Godoy Pere, The Working Group on Surveillance of Severe Influenza Hospitalized Cases in Catalonia. *Euro Surveill*, vol. 23, Iss. 43.
8. Treanor J.J. (2000) Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. US Oral Neuraminidase Study Group. *JAMA*, vol. 283, Iss. 8, pp. 1016–24.
9. Nicholson K.G. (2000) Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet*, vol. 355, pp. 1845–50.
10. Whitley R.J. (2001) Oral oseltamivir treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J*, vol. 20, pp. 127–33.
11. Jefferson T. (2014) Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*, pp. CD008965.
12. Dobson J. (2015) Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, vol. 385, pp. 1729–37.
13. Malosh R.E. (2018) Efficacy and safety of oseltamivir in children: systematic review and individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*, vol. 66, pp. 1492–500.
14. Heinonen S. (2010) Early oseltamivir treatment of influenza in children 1–3 years of age: a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis*, vol. 51, pp. 887–94.
15. Dobson J. (2015) Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet*, vol. 385, pp. 1729–37.
16. Aoki F.Y., IMPACT Study Group (2003) Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother*, vol. 51, Iss. 1, pp. 123–9.
17. Muthuri S.G., PRIDE Consortium Investigators (2014) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med*, vol. 2, pp. 395–404.
18. Louie J.K. (2012) Treatment with neuraminidase inhibitors for critically ill patients with influenza A (H1N1) pdm09. *Clin Infect Dis*, vol. 55, pp. 1198–1204.
19. Venkatesan S. (2017) Impact of outpatient neuraminidase inhibitor treatment in patients infected with influenza A(H1N1)pdm09 at high risk of hospitalization: an individual participant data metaanalysis. *Clin Infect Dis*, vol. 64, pp. 1328–34.
20. Coffin S.E. (2011) Oseltamivir shortens hospital stays of critically ill children hospitalized with seasonal influenza: a retrospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*, vol. 30, pp. 962–6.
21. Eriksson C.O. (2012) Risk factors for mechanical ventilation in U.S. children hospitalized with seasonal influenza and 2009 pandemic influenza A. *Pediatr Crit Care Med*, vol. 13, pp. 625–31.
22. Lee N. (2015) Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients. *Eur Respir J*, vol. 45, pp. 1642–52.
23. Lam J. (2011) Severe cases of pandemic H1N1 pneumonia and respiratory failure requiring intensive care. *J Intensive Care Med*, vol. 2, Iss. 5, pp. 318–25.
24. (2010) Pandemic 2009 Influenza A(H1N1) Virus Illness Among Pregnant Women in the United States. A. M. Siston, the Pandemic H1N1 Influenza in Pregnancy Working Group. *JAMA*, vol. 303, Iss. 15, pp. 1517–1525.
25. Yates L. (2010) Influenza A/H1N1v in pregnancy: an investigation of the characteristics and management of affected women and the relationship to pregnancy outcomes for mother and infant. *Health Technology Assessment*, vol. 14, no. 34, pp. 109–182.
26. (2011) Maternal and Infant Outcomes Among Severely Ill Pregnant and Postpartum Women with 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) – United States, April 2009 – August 2010. *MMWR – Morb Mortal Wkly Rep*, vol. 60, pp. 1193–6.
27. Hayden F.G. (1999) Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med*, vol. 341, Iss. 18, pp. 1336–1343.
28. Hayden F.G. (1999) Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA*, vol. 282, pp. 1240–6.
29. Uyek T.M. (2018) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 20, pp. 1–47.

---

Поступила/Received: 18.02.2020

Контакты/Contacts: production@academpharm.by