

ГРИПП

**СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ
ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ**

РИКБ, Санкт-Петербург, 2009

Грипп

- Сезонный грипп – вызывается вирусом, который ежегодно подвергается небольшим мутациям. Мы часто болеем гриппом потому, что вирус изменяет свою антигенную структуру
- Причиной пандемии гриппа является вирус, к которому у человека нет иммунитета. Вирус легко передаётся, распространяясь по всему миру
- Грипп птиц – вирус распространяется среди птиц. В редких случаях вирус передаётся от птицы человеку. Все известные в мире случаи заражения (более 370) имели алиментарный характер

Грипп - ежегодное заболевание

- *Возникает в виде вспышек*
 - продолжительность около 6 недель в осенне-зимний сезон
 - быстрое распространение инфекции
 - распространяется из Южного полушария (май-октябрь) в Северное (ноябрь-апрель) и обратно
- *Не поддается прогнозированию:*
 - время появления и структура пандемического вируса
 - интенсивность заболевания
 - географическое распространение



Грипп статистика

- Ежегодно на планете гриппом заболевает каждый 10-й взрослый и каждый 3-й ребенок
- Только в Северном полушарии его переносят до 100 млн. человек
- При вспышках гриппа инфекция в очаге может охватывать до 10% населения
- Во время эпидемии средняя смертность в мире, обусловленная гриппом или его осложнениями, может достигать 870 случаев на 100 тыс. населения

Пандемия гриппа

- Пандемии возникают с интервалом в 10-40 лет
- Сопровождаются высокой заболеваемостью, смертностью, серьёзными социальными и экономическими проблемами
- С 1580 по 1900 гг. произошло 28 пандемий гриппа
- Пандемии прошлого века:
 - 1918-1919 Spanish influenza смертность 40–50 млн. человек
 - 1957-1958 Asian influenza смертность 2 млн. человек
 - 1968-1969 Hong Kong influenza смертность 1 млн. человек



Emergency hospital, Camp Funston, Kansas 1918

Courtesy of National Museum of Health and Medicine



Сотрудники компании «Stewart & Holmes Wholesale Drug Co.»

Seattle, 1918 г.

Заболеваемость и смертность, ассоциированные с гриппозной инфекцией в межэпидемический период

смертность – 1

госпитализаций – 12

вызов врача на дом – 1200

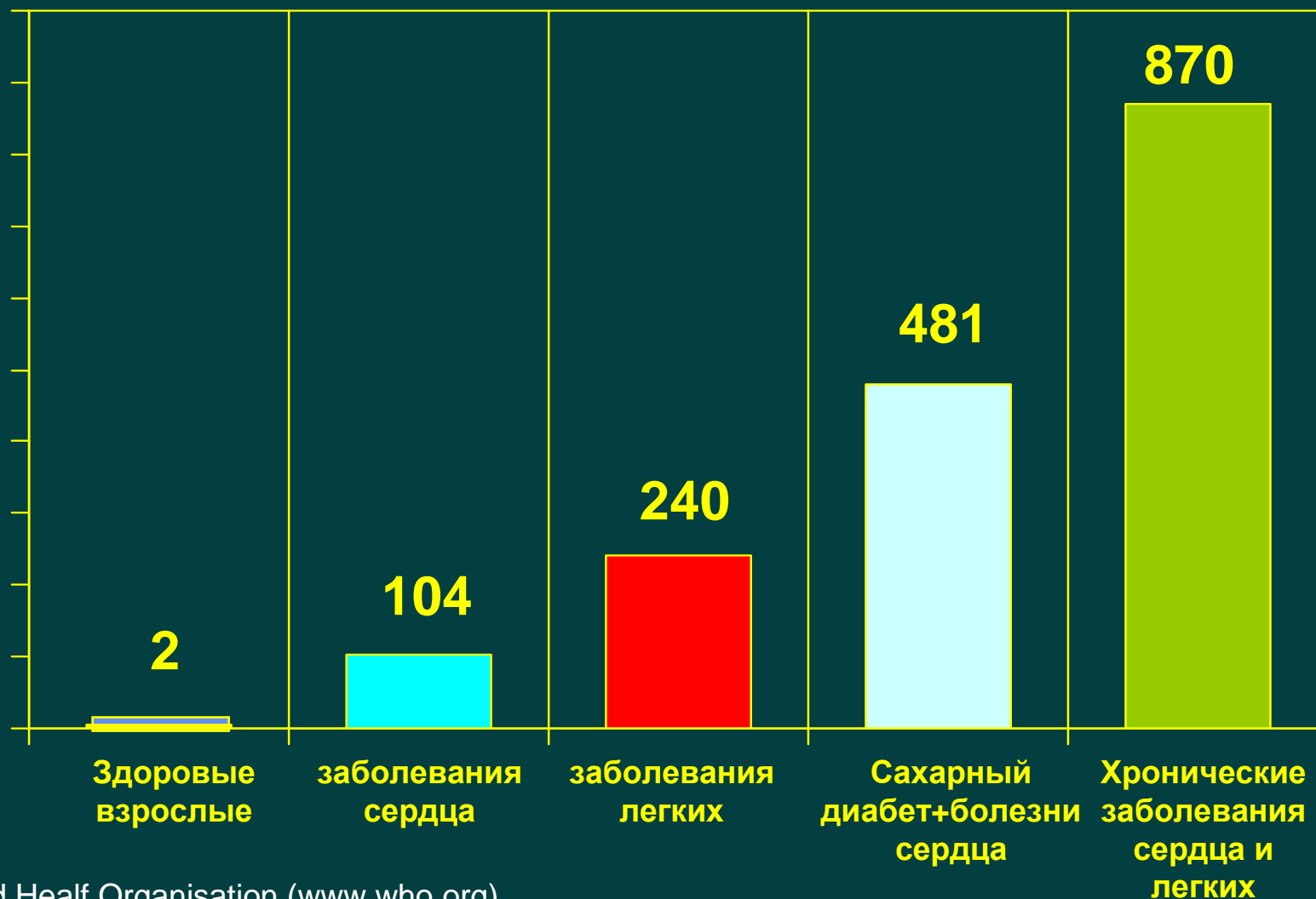
заболевание гриппом – 2600

Данные на 100.000 населения

Смертность и госпитализация при гриппозных эпидемиях

<ul style="list-style-type: none">➤ Дети 6 месяцев – 1 год➤ 1 год – 15 лет	<p>Высокий уровень госпитализации (в 12 раз выше, чем у 5-летних) и высокий уровень смертности (как у лиц старше 60 лет)</p> <p>Высокий уровень госпитализации, но смертность низкая</p>
<ul style="list-style-type: none">➤ Здоровые 16–50 лет	<p>Высокая заболеваемость, низкая летальность</p>
<ul style="list-style-type: none">➤ У лиц 50–59 лет	<p>Высокий уровень госпитализации и смертности</p>
<ul style="list-style-type: none">➤ Лица 60 лет и старше	<p>От 80 до 90% смертности от гриппа и очень высокая госпитализация</p>

Избыточная смертность от гриппа в группах риска (на 100 тыс.)



Экономический ущерб

Потери рабочих дней

- В среднем, один сотрудник пропускает из-за гриппа от 3 до 7 рабочих дней в году
- На грипп приходится 10% всех случаев невыхода на работу по причине болезни
- 70 млн. рабочих дней потеряны в США в 1996 г.
- 500 000 рабочих дней теряются в Бельгии каждый год за одну неделю в пик эпидемии гриппа
- 2 млн. рабочих дней потеряны во время вспышки гриппа в Германии в 1999 г.

Стратегии борьбы

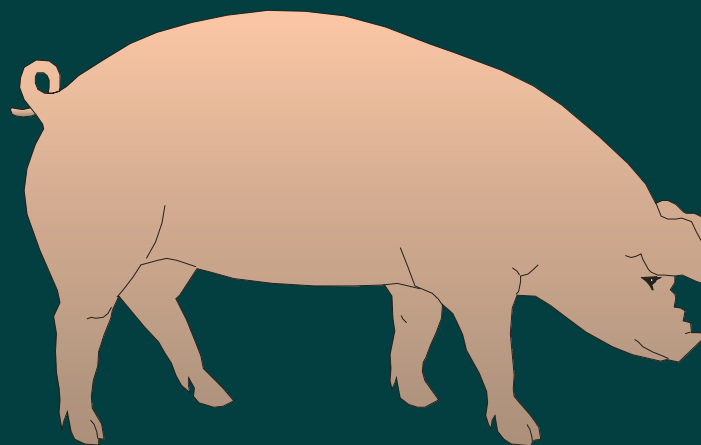
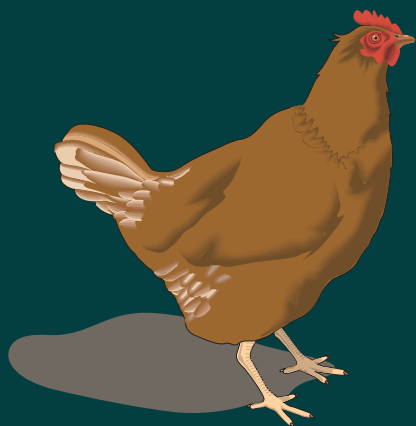


** В Северной Америке, Европе и Японии*



Объяснение механизма антигенного шифта (гипотеза)

Сочетанное инфицирование
вирусом птицы и вирусом человека



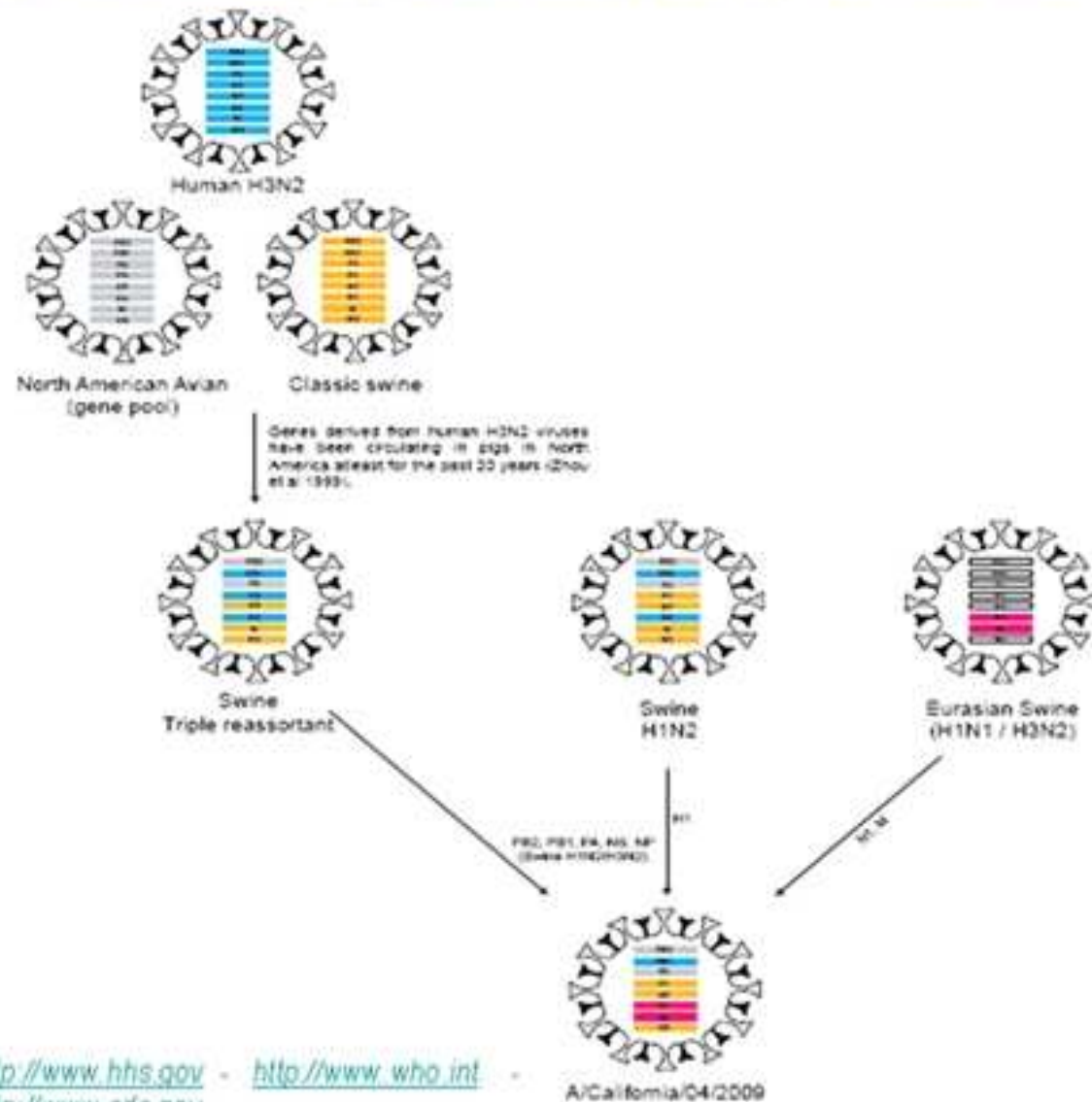
Рекомбинантный вариант вируса
свиньи, способный вызвать
заболевание у человека

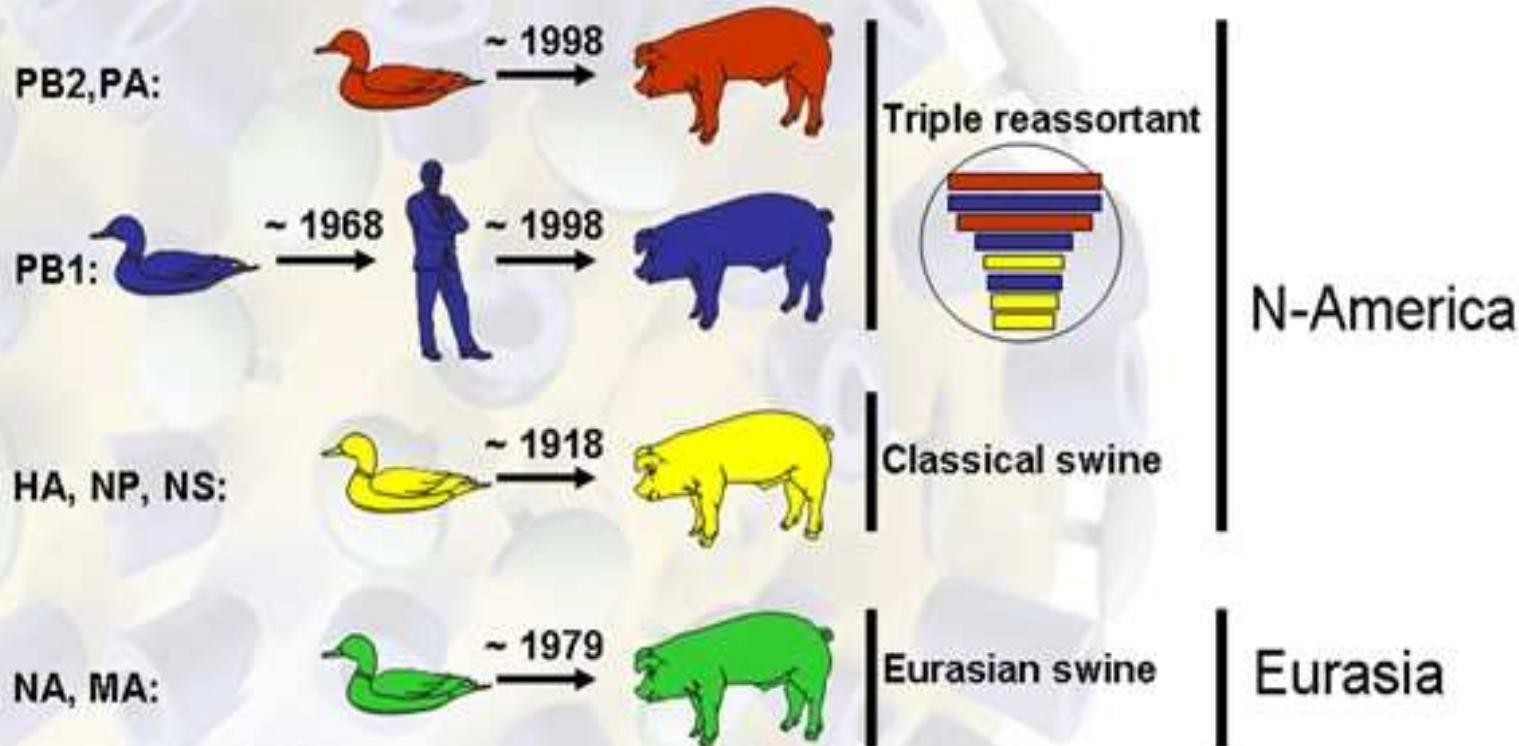
АНТИГЕННЫЕ ШИФТЫ

ВИРУСА ГРИППА «А»

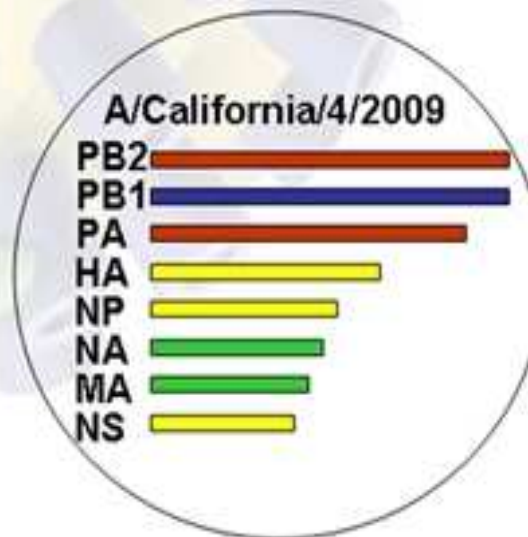
1918	1929	1947	1957	1968	1977
Hsw1N1	HoN1	H1N1	H2N2	H3N2	H1N1
H1N1					

A/California/04/2009 is a reassortant of 4 influenza A virus subtype H1N1 strains

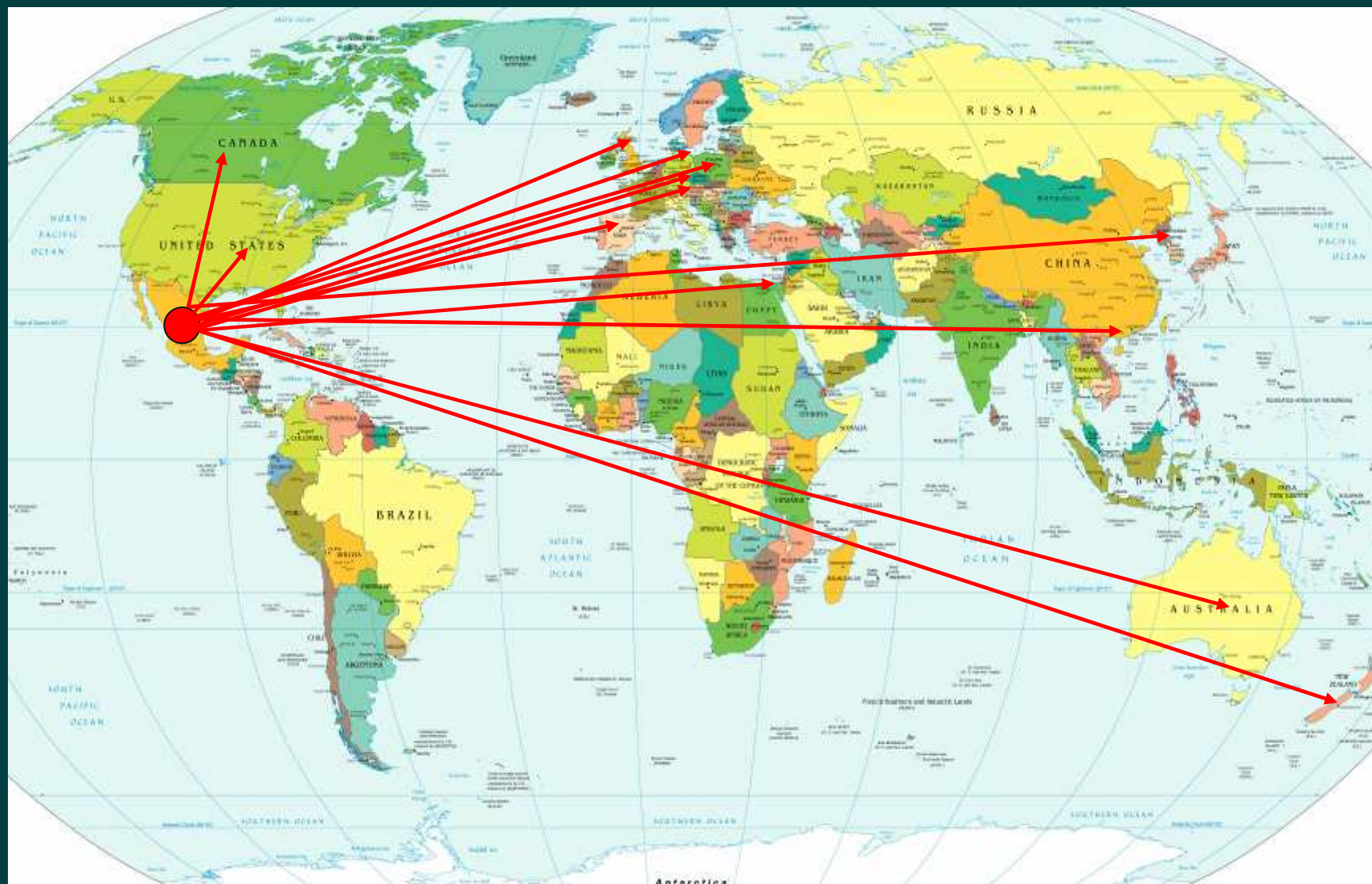




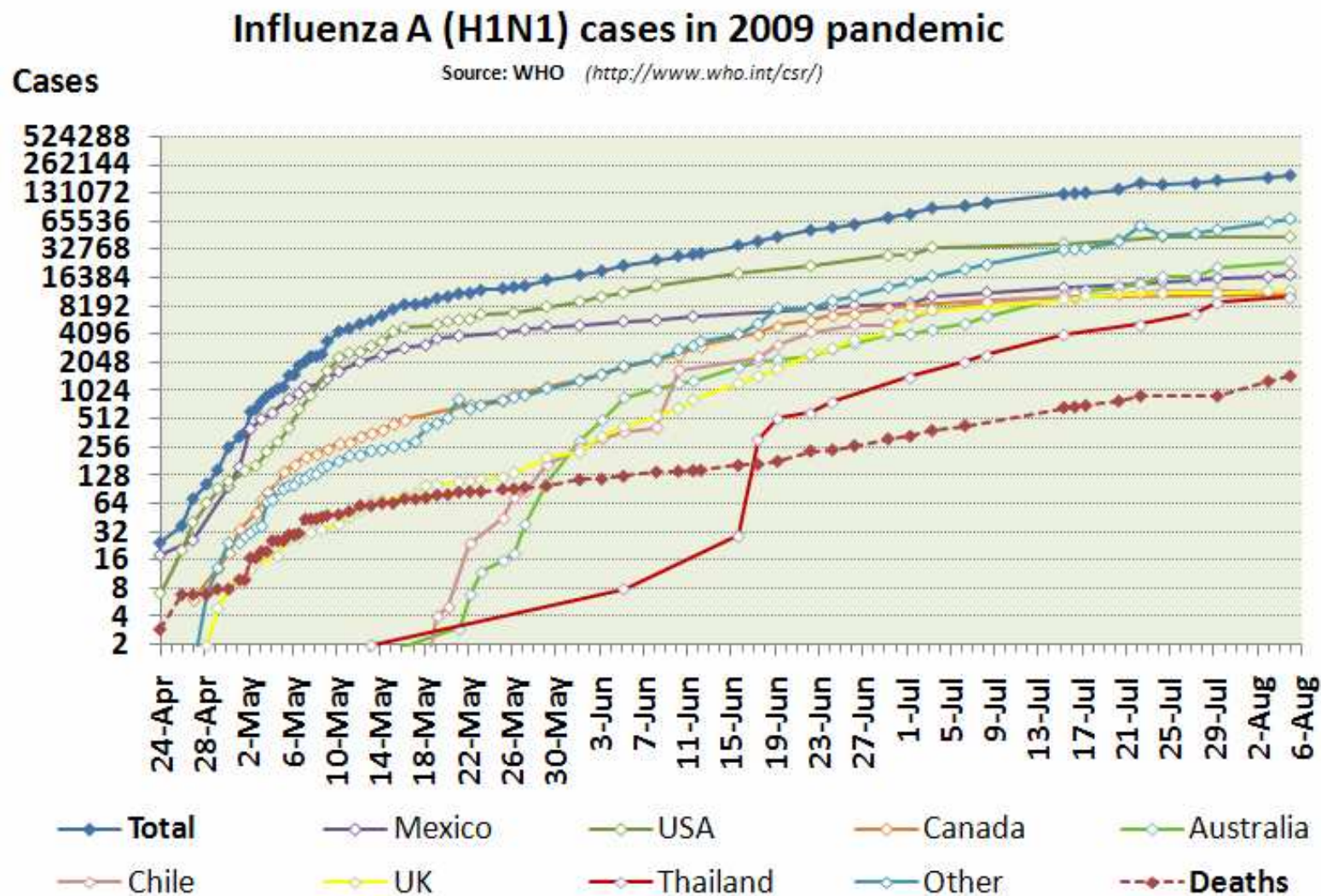
The "Mexican flu" virus



Распространение гриппа H1N1 в мире



Динамика развития пандемии (H1N1) 2009



Распространение гриппа H1N1 в мире 6 уровень пандемической угрозы (ВОЗ)

- 359 615 подтвержденных случаев заболевания зарегистрировано в мире нарастающим итогом (09.09.2009)
- 4 074 случаев с летальным исходом (1.13%)
- В эпид. процесс вовлечено 168 стран
- В России зарегистрировано 319 случаев (09.09.2009)
- Всего за период наблюдения в России выявлено 1029 человек с признаками ОРВИ, все получили необходимую медицинскую помощь и обследованы лабораторно, 904 человека госпитализировано (Роспотребнадзор РФ 13.09.2009)

Грипп H1N1: особенности

- В двух самых крупных и наилучшим образом документально зарегистрированных вспышках болезни – в Мексике и Соединенных Штатах Америки - поражена более молодая возрастная группа населения
- Случаи заболевания подтверждены во всех возрастных группах, от детей грудного возраста до пожилых людей
- С точки зрения уязвимости населения особое беспокойство вызывает то, что вирус H1N1 склонен вызывать более тяжелые и смертельные инфекции у людей, страдающих хроническими заболеваниями

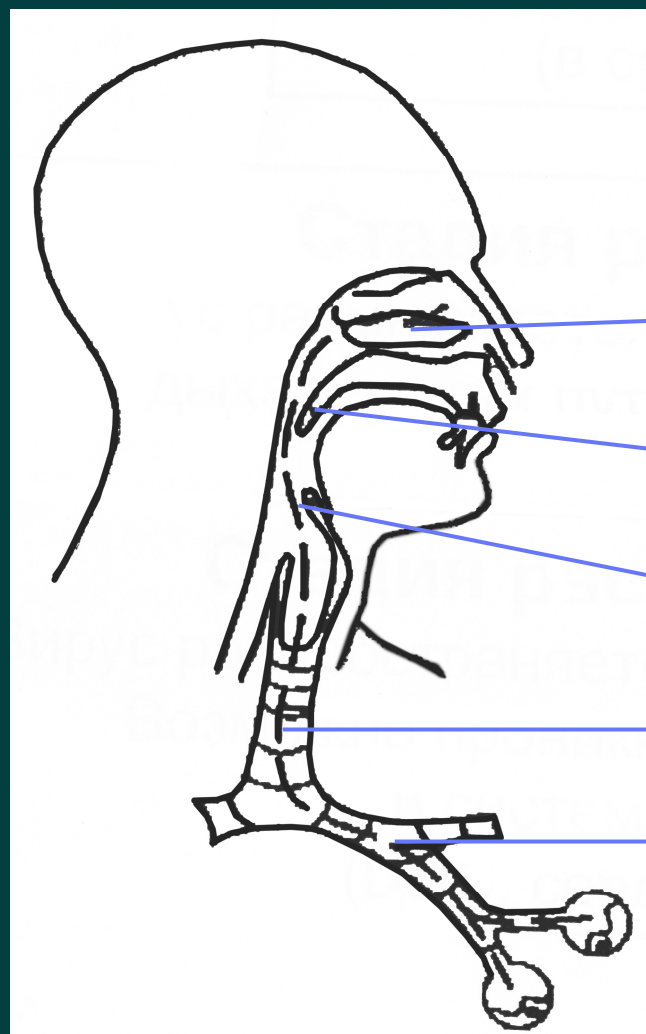
Патогенез

Инкубационный период
(в среднем 48 часов)

Стадия репродукции
Вирус размножается в эпителиальных клетках
верхних дыхательных путей
(носоглотка, трахея, бронхи)

Стадия распространения вируса
Вирус распространяется через верхние дыхательные
пути. Возможно проникновение вируса в другие
органы и системы гематогенным путем
(ЦНС, сердце, мышечная система)

Поражение дыхательной системы при гриппе



Локализация

Клинические проявления

Полость носа

Ринит

Глотка

Фарингит

Гортань

Ларингит

Трахея

Трахеит

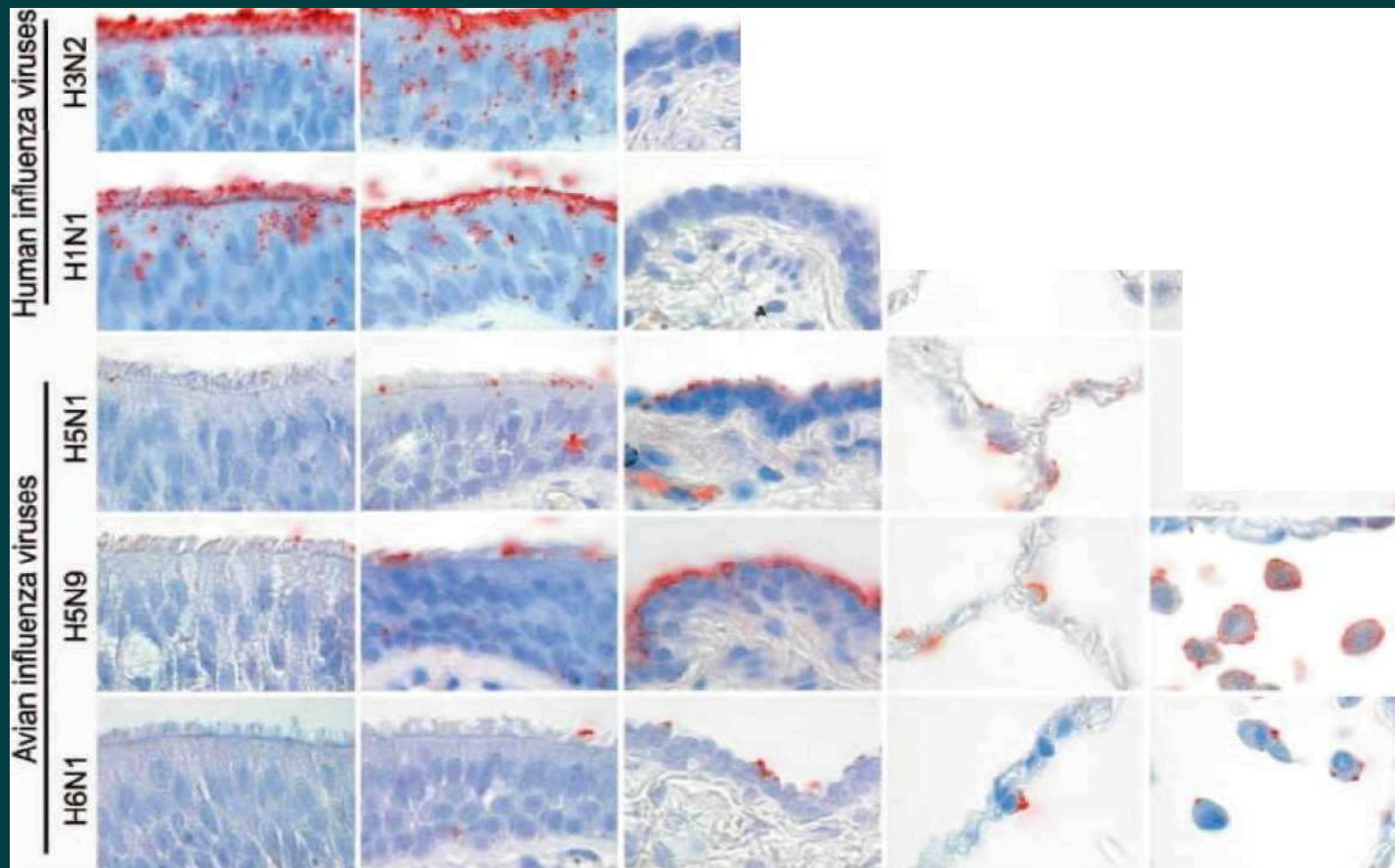
Бронхи

Бронхит

Пневмония

H1N1 (комплементарность HA к рецепторам дыхательного эпителия)

- Трахея Бронхи Бронхиолы Альвеолы Макрофаги



Грипп Н1N1(клиника)

- Симптомы типичной гриппозной интоксикации:
слабость, недомогание, озноб, жар, головная боль, миалгии, снижение аппетита, нарушение сна
- Лихорадка гиперпиретическая постоянного типа
- Симптомы острого респираторного заболевания (второстепенный характер)
- Диарея (25%), рвота (25%)



Отличия гриппа и ОРВИ

	Грипп	ОРВИ
Начало	Внезапное, острое	Постепенное
Температура	Почти всегда высокая ($>38^{\circ}\text{C}$)	Чаще умеренная ($<38^{\circ}\text{C}$)
Симптомы	Озноб, боли в мышцах, суставах, насморк, болезненный кашель, головная боль	Кашель, насморк, редко головная боль
Недомогание (состояние разбитости)	Выраженное, может продолжаться до 2-3 недель	Легкое
Развитие болезни	Быстрое	Постепенное
Осложнения	От умеренных до тяжелых, требующих госпитализации: отит, миокардит, бронхит, пневмония	Чаще отсутствуют
Время возникновения	Сезонное заболевание	Круглый год

Тяжелые и осложненные формы

<i>Форма заболевания</i>	<i>Характеристика</i>
Грипп с тяжелым течением	Тяжелая деструктивная форма во время эпидемий с необратимыми изменениями в органах дыхания независимо от возраста и здоровья
Обострение хронических заболеваний	Острая дыхательная, почечная, сердечная недостаточность, обострение бр. астмы, сахарного диабета
Вторичные бактериальные инфекции (ринит, синусит, отит, бронхит, пневмония)	Вследствие изменений в слизистой дыхательных путей у детей и взрослых. Причина высокой летальности у пожилых в период эпидемий
Осложнения во время беременности	Угроза выкидыша
Другие осложнения: менингит, энцефалит, мио-зит, миокардит, Syndr. Рея	Редко, но очень опасны

Клиническая диагностика

- Контакт с больным ОРВИ , в том числе закончившейся летально, за 7 дней до появления первых клинических признаков
- Указания о выезде в страну, где имеются сообщения о вспышках гриппа А (H1N1) в популяции животных и людей
- Высокая лихорадка и интоксикация
- Диарея, рвота
- Учет профессионального риска

Лабораторная диагностика

- ❑ Вирусологический метод
- ❑ Иммунофлюоресценция (на H1-антиген с использованием H1-моноклональных антител)
- ❑ Рост титра специфических антител в парных сыворотках в 3-4 раза
- ❑ PCR real time

Грипп H1N1: лечение

- ❑ **Лечение больных проводится стационарно**
- ❑ **Больные могут быть выписаны из стационара не ранее 7 дня после нормализации температуры тела**
- ❑ **Диета – 2 (в острый период), 15 (в период реконвалесценции)**
- ❑ **Этиотропная терапия**
- ❑ **Патогенетическая терапия**
- ❑ **Симптоматическая терапия**

Патогенетическая терапия

- ❑ Противовоспалительные средства
- ❑ Десенсибилизирующая терапия
- ❑ Дезинтоксикационная терапия
- ❑ При развитии пневмонии – антибактериальная терапия
- ❑ Оксигенация, ИВЛ

Важные меры

- Не допускать скопления пациентов в одном месте
- Требовать соблюдения пациентами дистанции друг от друга (1,8 м)
- Защищать слизистую оболочку рта и носа
- Соблюдение гигиены рук
- Соблюдение дезрежима

Лекарственные средства для лечения гриппа

Лекарственные средства для лечения гриппа: дозы и особые указания

Фармакотерапевтическая группа	Лекарственное средство	Дозы	Особые указания
Иммуномодуляторы	Арбидол	<p>Взрослые: 50-100 – 200 мг х 3-4 раза в сутки не менее 3-х дней</p> <p>Дети 6-12 лет: 100 мг х 3 раза в сутки не менее 3 дней.</p>	<p>Неспецифическая терапия гриппа</p> <p>Неизбирательное иммуномодулирующее действие не всегда является обоснованным с точки зрения безопасности лечения</p>
	Тилорон (Амиксин)	<p>Взрослые :</p> <p>По 125 мг х 1 раз в первые 2 дня, затем по 125 мг через каждые 48 часов (всего на курс 750 мг)</p> <p>Детям от 7 лет: по 60 мг 1 раз в день в первые 2 дня, затем по 60 мг через каждые 48 часов (всего на курс 360 мг)</p>	

Лекарственные средства для лечения гриппа: дозы и особые указания

Фармакотерапевтическая группа	Лекарственное средство	Дозы	Особые указания
Симптоматические средства (ненаркотические анальгетики и НПВС)	Парацетамол	<p>Взрослые: 0,2-0,4 г на прием</p> <p>Детям в возрасте от 6 до 12 месяцев: по 0,025-0,05 г</p> <p>Максимальная суточная доза 3-4 г</p>	<p>В терапевтическом диапазоне – один из наиболее безопасных ненаркологических анальгетиков</p> <ul style="list-style-type: none"> - превышение терапевтической дозы может привести к гепатотоксическому действию, - нельзя комбинировать с индукторами микросомальных ферментов печени (барбитураты, рифампицин, гризеофульвин), - доза парацетамола на 1 прием не должна превышать 500 мг (для взрослого)
	Ибупрофен	<p>Взрослые: 200 мг x 3 раза в день. Максимальная суточная доза – 1200 мг.</p> <p>Детям назначают в дозе 20 мг/кг в день</p>	Потенциальное ulcerогенное действие (противопоказан при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки)
	Кислота ацетилсалициловая	<p>Не рекомендуется применять при ГРИППЕ и ОРВИ у детей до 12 лет вследствие риска развития синдрома Рея (острая печеночная недостаточность с энцефалопатией)</p>	

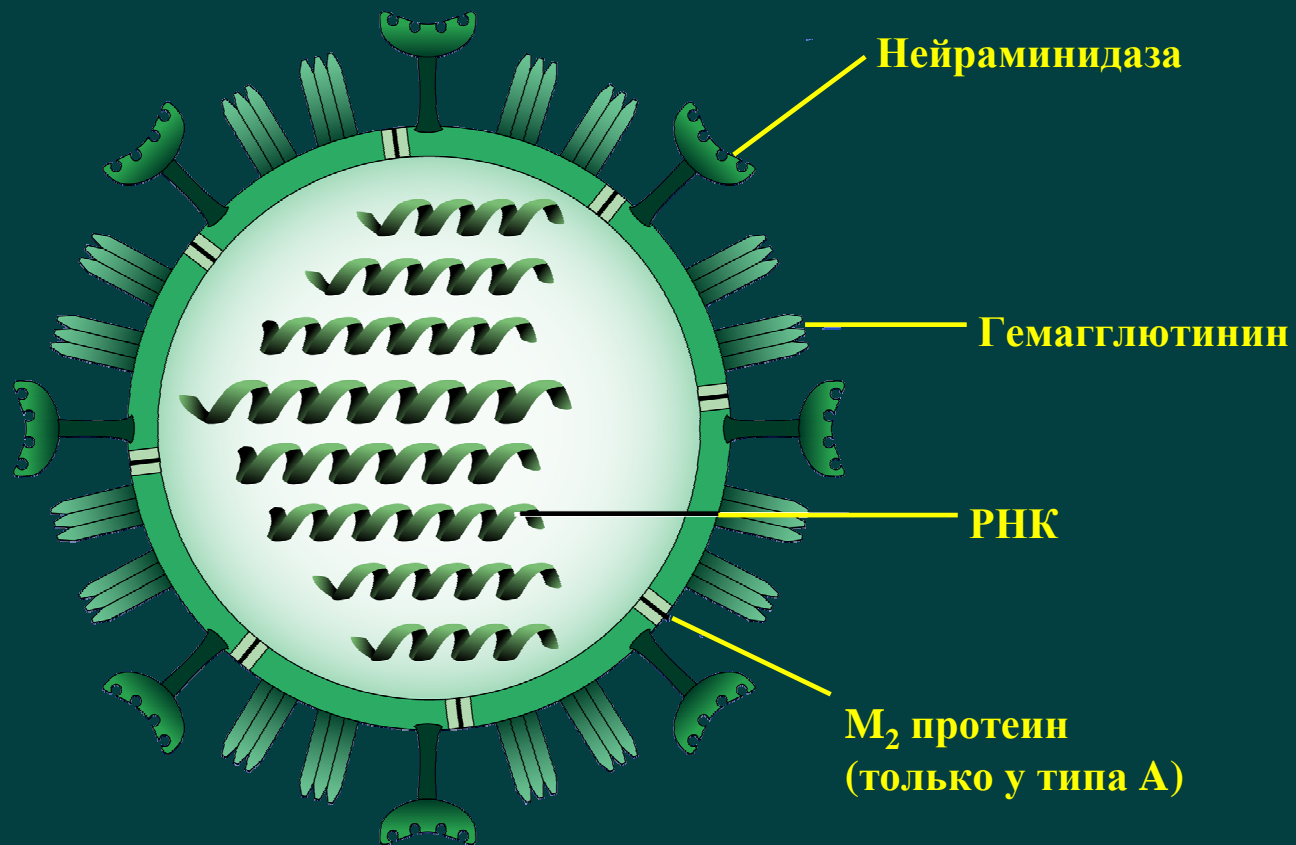
Лекарственные средства для лечения гриппа: дозы и особые указания

Фармакотерапевтическая группа	Лекарственное средство	Дозы	Особые указания
Специфические противовирусные средства	Ремантадин	<p>Взрослые: 1 день – 300 мг/сут на 1-3 приема 2-3 день – 100 мг х 2 раза в сутки 4-5 день: 50 мг х 2 раза в сутки</p> <p>Дети 7-10 лет: 50 мг х 2 раза в сутки в течение 5 дней.</p> <p>Дети 11-14 лет: 50 мг х 1 раз в сутки в течение 5 дней.</p> <p>Детям до 7 лет не назначается</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Эффективен только в отношении вируса гриппа «А» - В терапевтических концентрациях практически полностью блокирует фагоцитарную активность клеток иммунной системы - Высокая токсичность - Быстрое развитие устойчивости 30% больных на 3-е сутки приема
	Тамифлю	<p>Взрослые и дети старше 12 лет:</p> <p>Лечение гриппа: 75 мг х 2 раза в день в течение 5 дней. Для детей от 1 года суспензия (применение согласно инструкции)</p> <p>Профилактика «в очаге»: 1 капс 1 раз в день в течение 10 дней</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Лечение следует начинать в течение первых 36 часов от начала заболевания - Тамифлю доказано останавливает развитие гриппа, уменьшает тяжесть симптомов, снижает риск осложнений - Тамифлю рекомендуется применять во время еды - Тамифлю рекомендован ВОЗ для использования в случае пандемии птичьего гриппа

Побочные реакции при применении Ремантадина

Побочные реакции		Частота выявления (%)
Общие нарушения в целом	Эндокринные нарушения, коллагенозы, сенсорные нарушения, нарушения репродуктивной функции, генетические и врожденные расстройства, новообразования	14,9
Нарушения центральной и периферической нервной системы, психические расстройства		45,5

Структура вируса гриппа



Нейраминидаза - “ахиллесова пята вируса гриппа”

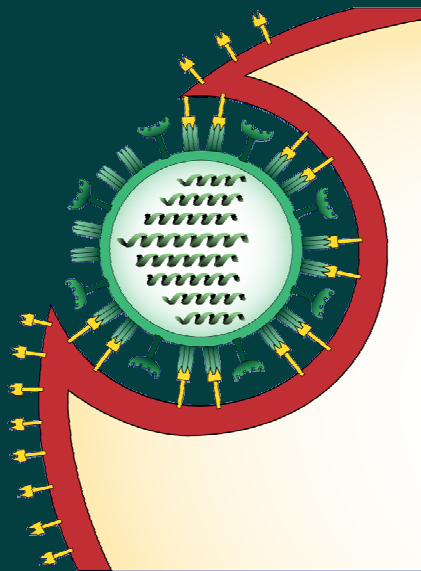
Поверхность вирусов гриппа крайне изменчива, но:*

- **Активный участок нейраминидазы (NA) у всех типов вирусов гриппа высококонсервативен и одинаков**
- **NA играет ведущую роль в репликации вирусов гриппа**
- **NA идеальная мишень для противовирусного воздействия**

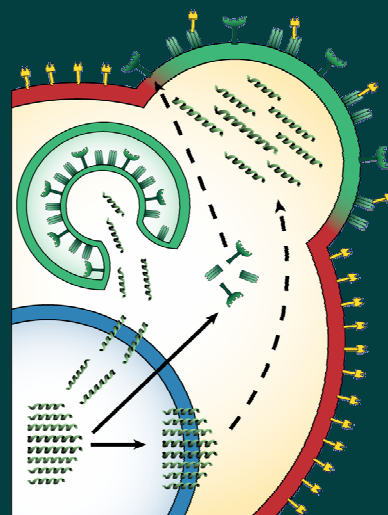
** Laver et al. 1999*

Ингибиторы нейраминидазы – новая терапевтическая стратегия

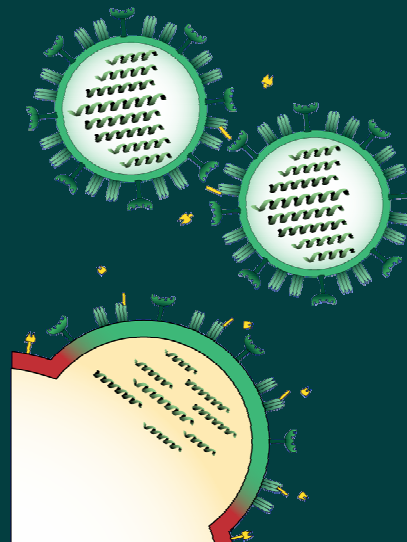
Вirus
проникает
в клетку



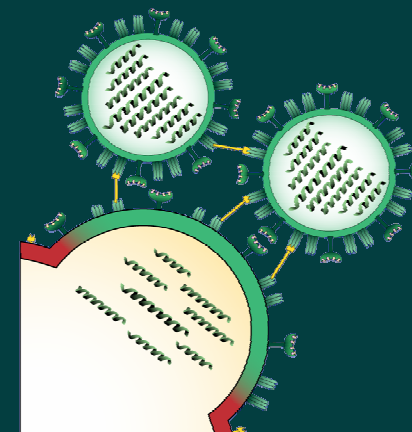
РНК
реплицирует
virus в клетке



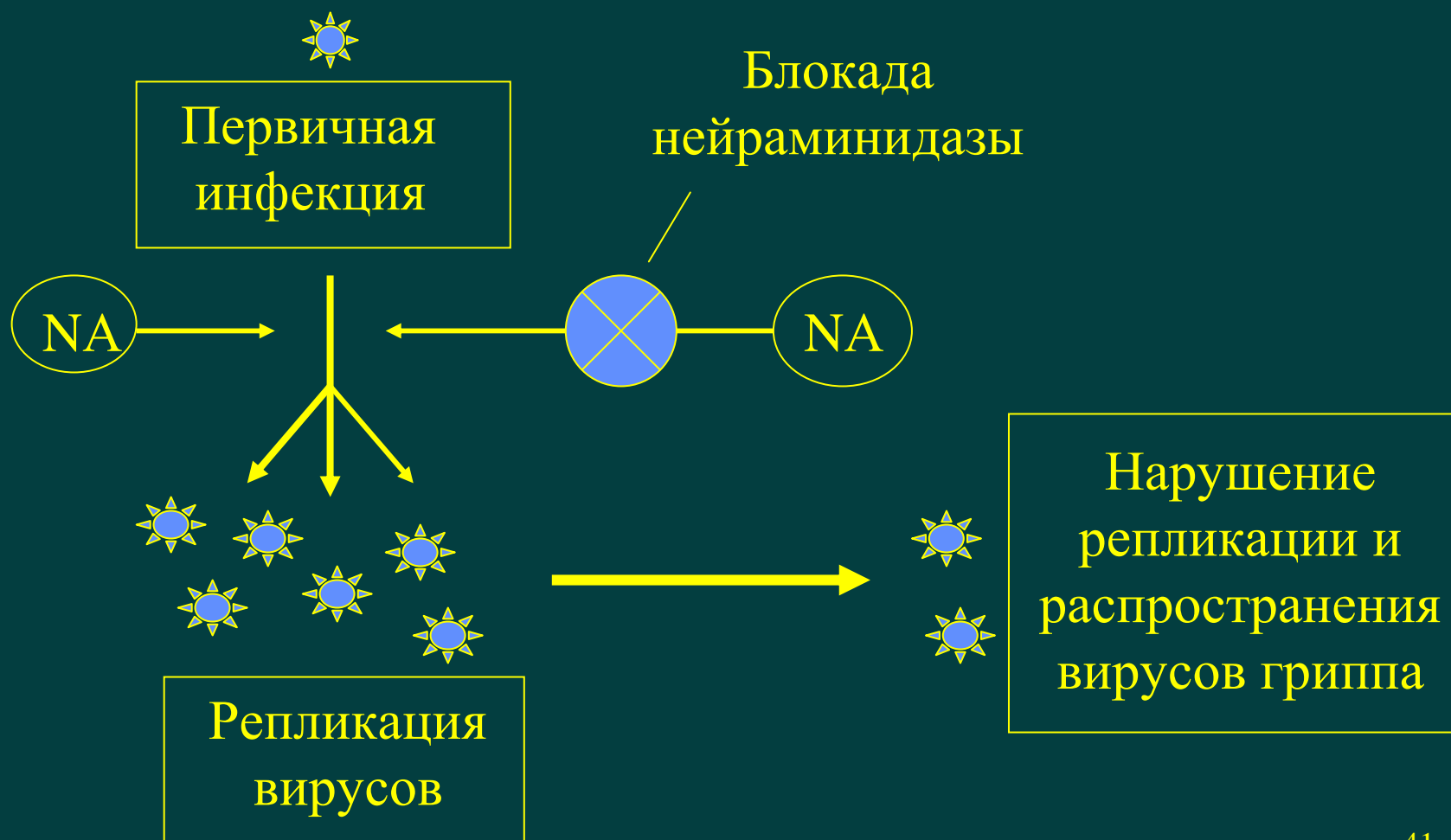
Нейраминидаза
необходима для
выхода новых
virus из
клетки



Ингибиторы НА
предотвращают
транспортировку



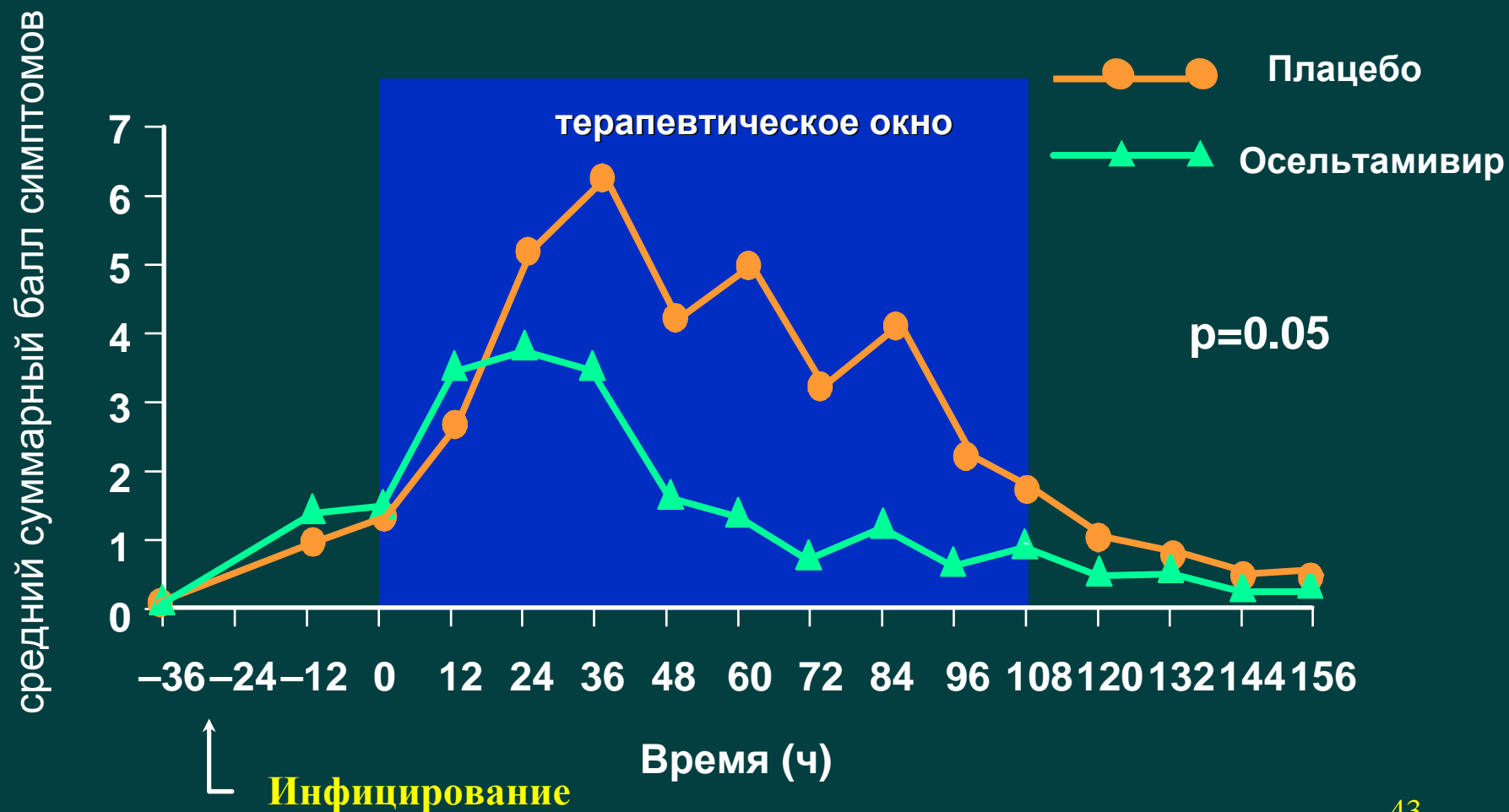
Нарушение вирусного цикла: “чем раньше, тем лучше!”



Осельтамивир: фармакокинетика

- Быстрое всасывание при приеме внутрь и превращение в активный метаболит
 - $T_{\max} = 0.5$ ч для про-препарата, 3-4 ч для активного метаболита
- Высокая биодоступность (~80% для активного метаболита)
- Продолжительный период полувыведения ($T_{1/2} = 7-9$ ч)
- Выведение через почки
 - коррекция дозы при клиренсе креатинина <30 мл/мин
- Низкий потенциал лекарственных взаимодействий
 - не влияет на систему цитохрома P450
 - низкое связывание с белками ($<5\%$ для активного метаболита)

Лечение осельтамивиром: СИМПТОМЫ (n=117)



Осельтамивир при гриппозной инфекции

Противовирусная терапевтическая
эффективность осельтамивира в дозе 75 мг х 2
раза в сутки подтверждена многочисленными
клиническими исследованиями
(>11 000 пациентов в возрасте от младше года до 97 лет)

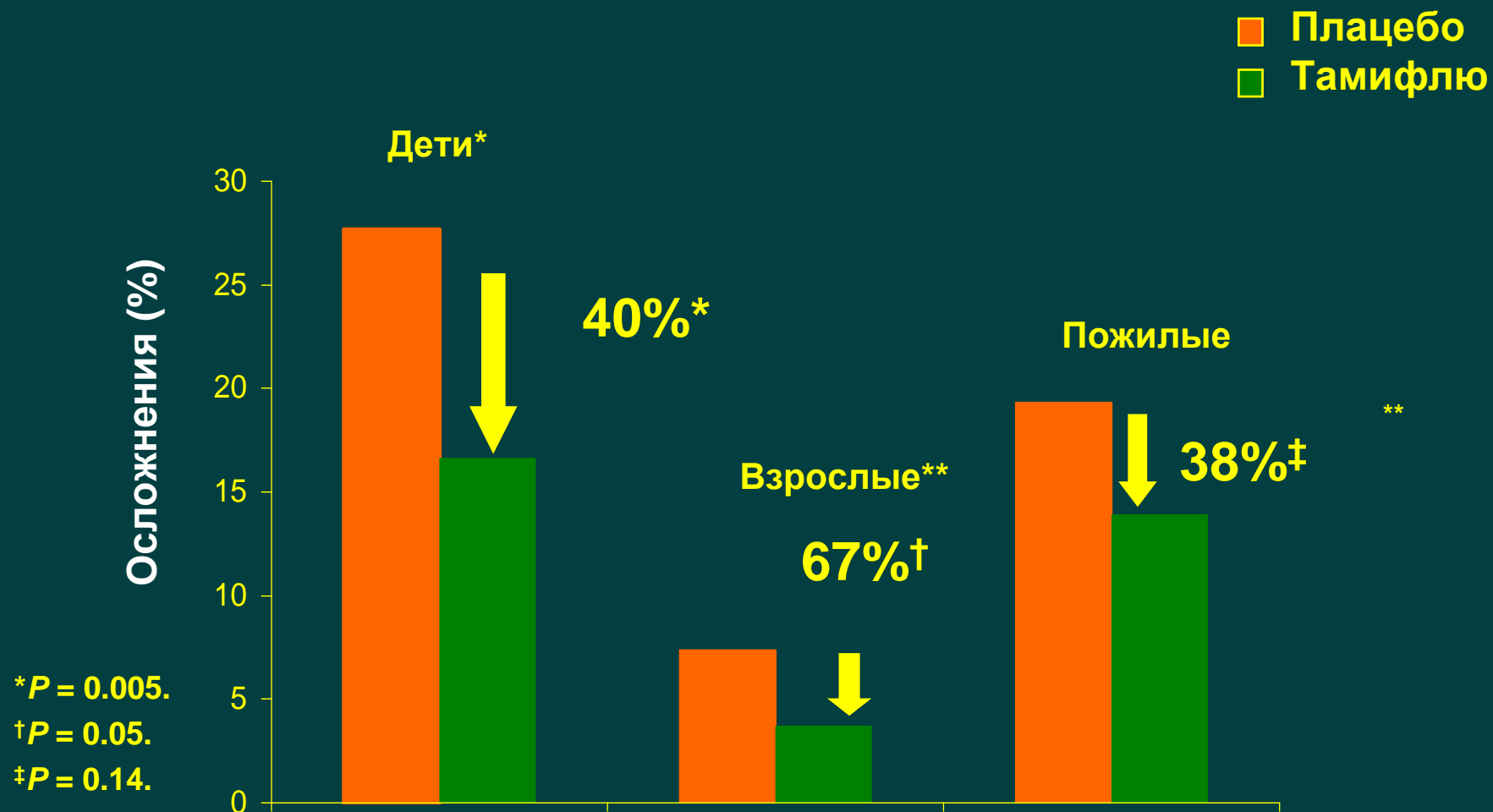
Высокий уровень безопасности и переносимости доказан
приемом у более 50 млн. человек в 80 странах мира

Лечение осельтамивиром (американское исследование) *ВЫВОДЫ*

- Пероральный прием осельтамивира эффективен в период сезонных эпидемий гриппа у взрослых
 - ↓ продолжительность заболевания на 30%
 - ↓ тяжесть симптомов гриппа на 40%
 - ↓ частота вторичных осложнений на 67%
- Пероральное лечение осельтамивиром переносится хорошо:
 - низкая суммарная частота нежелательных явлений
 - серьёзных нежелательных явлений или изменений лабораторных показателей не отмечалось

Treanor et al., ICAAC 1998

Снижение частоты вторичных осложнений от гриппа в различных возрастных группах



* Whitley RJ *et al.* 2001

** Wood M *et al.* 2001

Лечение гриппа у детей:

выводы

Дети являются основной группой, в которой распространяется грипп
Ежегодная заболеваемость гриппом у детей в 2 – 3 раза выше, чем у взрослых

- Прием (Тамифлю) у детей с 1 года жизни:
 - на **37%** уменьшает продолжительность всех симптомов
 - на **40%** сокращает время возвращения к нормальному состоянию здоровья и активности
 - на **41%** уменьшает риск развития среднего отита
 - на **53%** снижает риск развития пневмонии
 - на **40%** сокращает частоту развития вторичных осложнений,
- Хорошая переносимость у детей, включая группы риска: сахарный диабет, бронхиальная астма и др.

Дети хорошо переносят осельтамивир

	Плацебо (n=353), n (%)	Осельтамивир (n=342), n (%)
Все системы организма	185 (52.4)	168 (49.1)
Рвота	30 (8.5)	49 (14.3)
Диарея	37 (10.5)	30 (8.8)
Все серьезные нежелательные явления	2 (<1)	3 (<1)

- ~1% пациентов прекратили лечение из-за рвоты

Тамифлю при беременности

- Рекомендации ВОЗ, ECDC и CDC в США поддерживают применение Тамифлю беременными женщинами во время пандемии
- Данные постмаркетинговых наблюдений и ретроспективные обсервационные данные в совокупности с исследованиями на животных не свидетельствуют о каком-либо вредном воздействии на беременность, эмбриональное/утробное или постнатальное развитие
- Разрабатываются журналы для беременных, с целью сбора данных по безопасности применения Тамифлю во время пандемии



Рекомендация по использованию Тамифлю (ВОЗ 17 марта 2006)

Для лечения гриппа:

- Взрослые: 75 мг два раза в день в течение 5 дней
- Дети от 1 года и старше: адекватные дозы
 - 30 мг два раза в день < 15 кг
 - 45 мг два раза в день > 15 кг
 - 60 мг два раза в день > 23 кг
 - 75 мг два раза в день > 40 кг
- Детям до 1 года не рекомендуется



Рекомендация по использованию Тамифлю (ВОЗ 17 марта 2006)

Для профилактики гриппа:

- Взрослые и подростки с 13 лет и старше:
75 мг один раз в день в течение 7 дней
- Дети от 1 года до 13 лет:
30 мг ежедневно < 15 кг
45 мг ежедневно > 15 кг
60 мг ежедневно > 23 кг
75 мг ежедневно > 40 кг
- Детям до 1 года не рекомендуется



Роль противовирусных препаратов во время пандемии

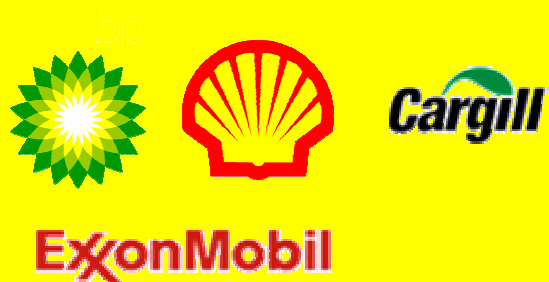
- «После объявления пандемии ... роль противовирусных препаратов несомненна»
- «Пока станет доступна вакцина, противовирусные препараты будут основным медикаментозным средством снижения заболеваемости и смертности»
- «...Препараты данного класса (Тамифлю) в настоящее время являются единственными, чувствительность к которым у всех клинически значимых штаммов вируса гриппа высока...»

Почему страны и корпорации создают запасы Тамифлю?

- Во время пандемии большое значение будет иметь приём препарата в первые дни развития инфекции
- Правительственные запасы противовирусных препаратов ограничены и предназначены для особых групп населения
- Экономический ущерб пандемии гриппа может быть разрушительным

Компании, разместившие заказы на Тамифлю (2009 год)

Energy



Conglomerates



Travel



Automotive



Food & Drink



Technology



Banking / Finance



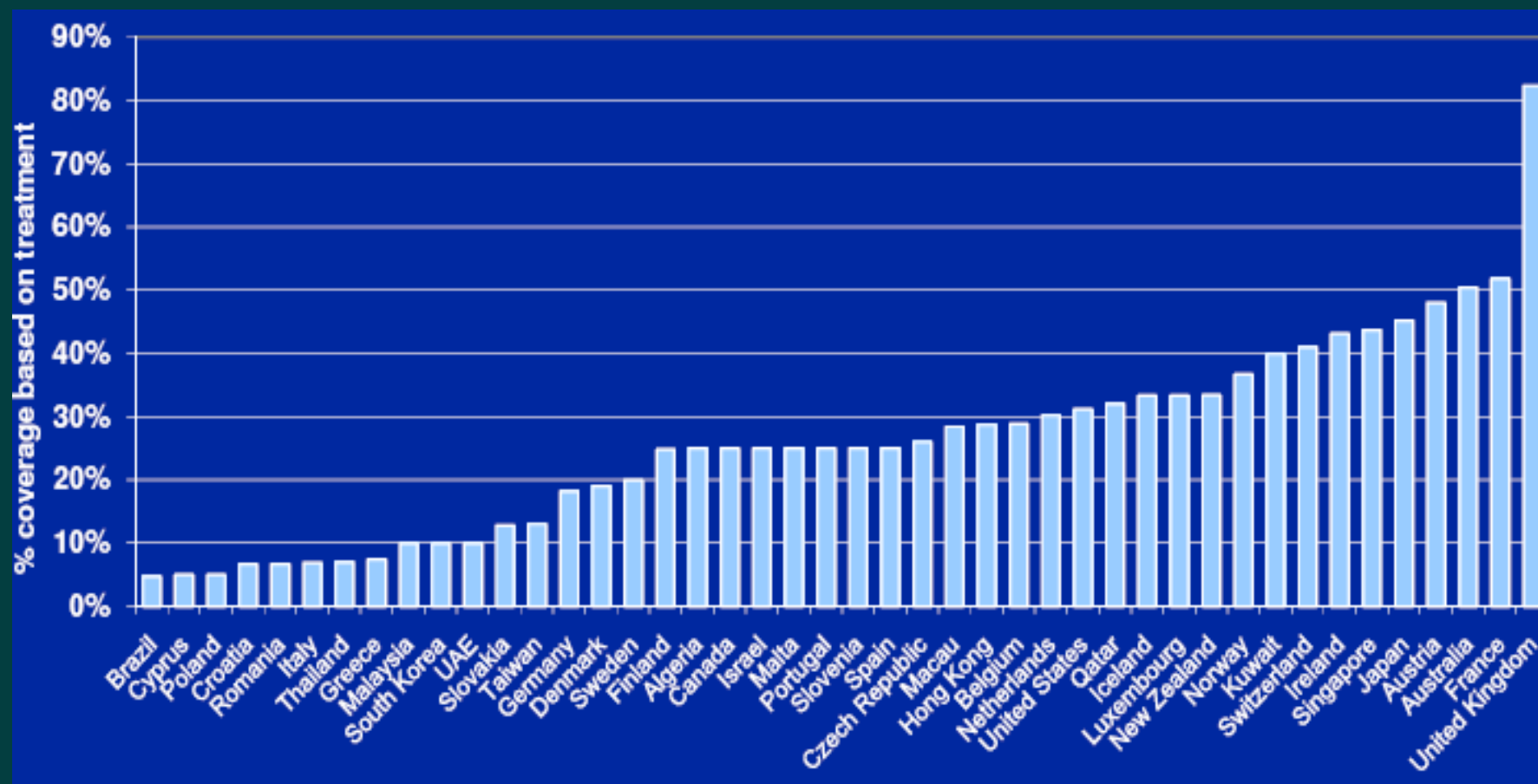
Healthcare



Other



Опубликованные запасы противовирусных препаратов >5 % от общего количества населения



Источники: СМИ/Национальные планы по борьбе с пандемией (последнее обновление 3 сентября 2009) GeoHive.com

Показано количество курсов противовирусной терапии, запас которых правительства уже создали или планируют создать, в процентах от населения страны

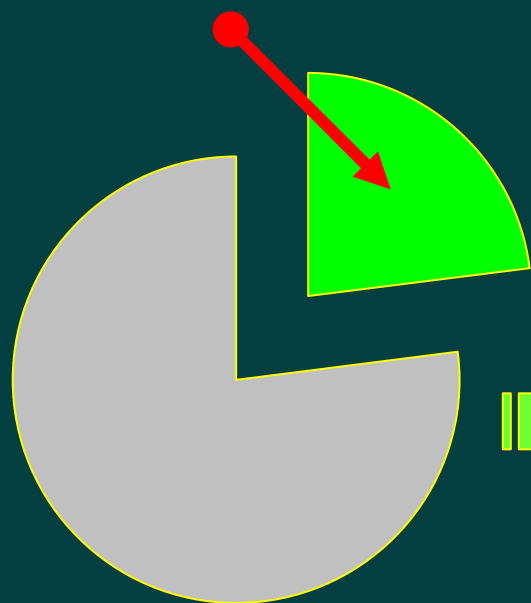
Могут не отражать достоверную картину наличия запасов, например, если правительство создало большой резерв, но не опубликовало данную информацию

Стратегический запас Тамифлю в Великобритании



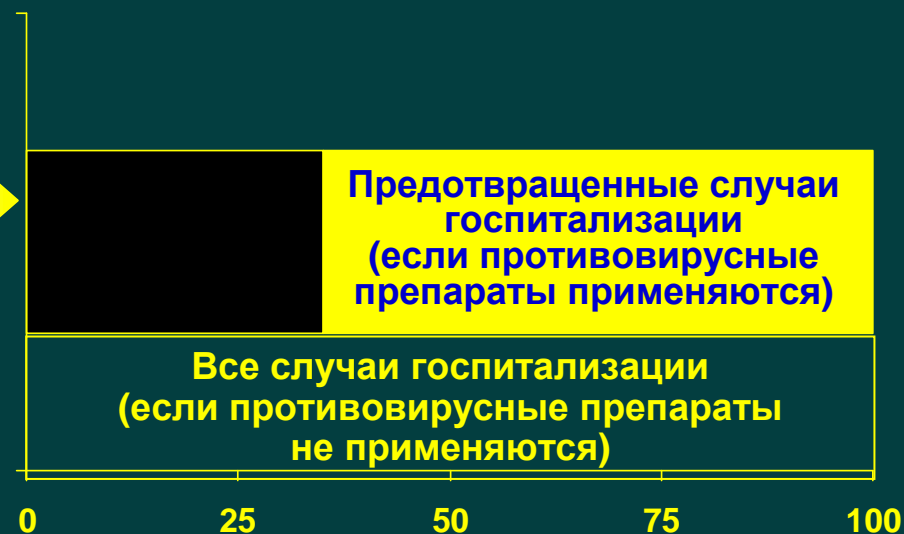
Моделирование эффективности использования запасов противовирусных препаратов (ингибиторов нейраминидазы) для борьбы с пандемией гриппа

Если будет создан (и применен) запас противовирусных препаратов, достаточный для лечения 20-25% населения, то



Gani R. et al. Potential impact of antiviral drug use during influenza pandemic. Emerg Infect Dis 2005, vol.11. № 9

это приведет к снижению числа случаев, нуждающихся в госпитализации на 50-77%, при этом большинство клинически больных получит противовирусное лечение





*Невозможно полностью
остановить распространение
пандемического вируса, можно
свести к минимуму последствия
пандемии, если заранее
подготовиться к встрече с
предстоящими трудностями*



*«Из глобального плана ВОЗ
по подготовке к борьбе с гриппом»*