

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ
ПО РОЗРАХУНКУ ЛІКАРСЬКИХ ЗАПАСІВ ДЛЯ ОРГАНІВ
ОХОРОНИ ЗДОРОВОЯ УКРАЇНИ НА ПЕРІОД ПАНДЕМІЇ ГРИПУ

Пандемії грипу А викликаються вірусами, з радикально зміненими поверхневими антигенами (одним чи обома), які відповідні за вироблення імунітету, і не відомими раніше людському організму. Для пандемії грипу характерним є швидке (протягом 1-2 років) розповсюдження інфекції по всім континентам, враження усіх вікових груп населення, надзвичайно висока захворюваність, інтенсивність та екстенсивність епідемічного процесу і смертність від інфекції.

Генофонд вірусів грипу А найбільш повно представлений у водоплавних птахів, які являються природним резервуаром вірусів для ссавців, включаючи людину. У зв'язку з цим велику тривогу викликають епізоотії пташиного грипу в країнах Південно-Східної Азії, викликані надзвичайно патогенним вірусом А(Н5N1), і збільшення частоти епізодів інфікування цим вірусом людей. Імовірність появи в результаті реасортаційних процесів нового варіанту вірусу грипу, здатного легко передаватися від людини до людини і викликати масові захворювання в усіх країнах - очевидну пандемію - реально висока. В зв'язку з цим на початку 2003 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала загрозу виникнення пандемії грипу .

Не виключено також повернення в активну циркуляцію вірусу грипу А Н2N2, який викликав пандемію 1957 - 1958 рр. і циркулював до 1968 року. Люди, які народились після 1968 р., не мають імунітету до одного з поверхневих антигенів - гемаглютиніну (Н2). Тому вірус А(Н2N2) також розцінюється як можливий етіологічний агент майбутньої пандемії.

Під час нової пандемії, за прогнозами ВООЗ, в світі захворіє, як мінімум, 25 % населення. Економічні збитки від пандемії лише в США оцінюються в 166 млрд. доларів США (Meltzer M.I. et al, 1999). Реальність цієї оцінки підтверджується спалахом SARS в Канаді в 2002 р. Не дивлячись на порівняно невелику кількість осіб, що захворіли, - менше 500 осіб - їх лікування, профілактика контактних осіб, карантинні заходи, працевтрати і т.п. склали 1 млрд. доларів США.

Найбільш ефективним заходом обмеження розповсюдження епідемії і пандемії грипу є захист населення специфічними вакцинами. У випадку, коли вакцинний штам відповідає етіологічному агенту епідемії (пандемії), ефективність вакцинації становить 70% і вище.

Результати використання нових технологій, спрямованих на прискорення створення нових та підвищення ефективності існуючих протигрипозних вакцин шляхом виробництва вакцин на клітинних культурах, розробка рекомбінантних, ДНК-вакцин, поки що не дали для практики нових препаратів.

До того ж, імовірність випуску достатньої кількості вакцин для захисту населення в першу пандемічну хвилю ускладнюється тим, що виробництво перших партій вакцин з моменту ізоляції пандемічного вірусу вимагає близько 6 місяців, що вкрай недостатньо у зв'язку із стрімким (4-5 місяців) розповсюдженням вірусу грипу з країн Південно-Східної Азії на інші регіони Планети. В залежності від ступеню новизни поверхневих антигенів вірусу, під час пандемії потреба у вакцині зростає в 3 - 7 разів, що також позначиться на реальних потужностях виробництва вакцин.

Вказане є серйозним аргументом за те, що в перший пандемічний сезон основним видом захисту населення буде хіміопрфілактика.

На сучасному етапі для лікування і профілактики грипу використовують хіміопрепарати, що відносяться до трьох класів:

Похідні адамантану (ремантадин, альгірем, амантадин). Противірусна дія полягає у блокаді іонного каналу, який утворюється вірусним білком M2, що змінює рН всередині віріону і перешкоджає звільненню рибонуклеопротеїну вірусу і транскрипції геному.

Проте, у більшості ізолятів вірусу H5N1 в результаті мутації в M-гені з'явилась резистентність до хімічних препаратів. Тому у випадку пандемії, викликаній похідними „пташиного” вірусу, препарати ряду адамантану будуть мало ефективні. Крім того, ще не всі ізоляти охарактеризовані по чутливості до ремантадину. Аналіз первинної структури гену M2 великого набору ізолятів вірусів грипу птахів показав, що не більше 70% з них мають мутацію в положенні 31, що детермінує стійкість до цих препаратів. Крім того, дана мутація носить нестабільний характер і ймовірність повернення вірусу до свого вихідного стану чутливості до адамантанів досить висока. До того ж, зараз не відомі основні властивості майбутнього збудника пандемії, що залишає ремантадин і його аналоги засобами, запаси яких слід мати.

Інгібітори активності нейрамінідази (озельтамвір - таміфлю, занамівір). Препарати цієї групи є інгібіторами функції вірусного ферменту нейрамінідази, блокуючи звільнення нових вірусних часток із клітин і подальше їх розповсюдження в організмі. В теперішній час вони є єдиними, чутливістю до яких у вірусів „пташиного” грипу висока. В цілому представлена група препаратів має широкий спектр противірусної активності і проявляє високу активність проти вірусів грипу А та В.

Арбідол - представник класу індолів. Детермінантою чутливості вірусу до арбідолу є гемаглютинін. Арбідол діє на ранній стадії вірусної репродукції - інгібітор процесу злиття вірусної оболонки з мембранами ендосом при рН 7,4, що призводить до звільнення вірусного нуклеокапсиду і початку процесу транскрипції. Терапевтична ефективність цього препарату пов'язана також із

його імуномодулюючим, інтерферуючим і антиоксидантним ефектами. Чутливість ізолятів вірусу H5N1 до арбідолу вивчається.

Для профілактики і лікування грипу в широко застосовуються *препарати інтерферону (ІФН) та їх індуктори*. Різноманіття фізіологічних функцій ІФН робить їх одним з найважливіших компонентів вродженого імунітету і багато в чому визначає наслідки вірусних інфекцій. Механізм їх дії полягає у вибіркового пригніченні окремих етапів репродукції вірусів без суттєвого порушення життєдіяльності клітин макроорганізму. Найбільш розповсюдженими препаратами інтерферону є рекомбінантні (генно-інженерні) з'єднання: грипферон, віферон, реаферон, лаферон.

До індукторів інтерферону відносяться засоби синтетичного і природного походження. В результаті багаторічного ціленаправленого скринінгу були виявлені і рекомендовані для практичного застосування такі препарати, як аміксин, амізон, циклоферон, неовір (низькомолекулярні синтетичні з'єднання), кагоцел, ларифан, ридостин (природні з'єднання). Більшість з них показали ефективність при профілактиці і лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій.

Віруси пташиного грипу H5N1, що ізолюються в теперішній час, демонструють високу стійкість до дії інтерферонів і ефективність використання препаратів інтерферону і їх індукторів в якості лікувальних сумнівна. Разом з тим, як профілактичний засіб в силу активації інтерлейкінів, макрофагів, підсилення фагоцитозу та інших функцій неспецифічного захисту організму, ці препарати показані.

Критерії розрахунку запасів препаратів на період першого пандемічного сезону

При розрахунку запасів препаратів, необхідних для профілактики і лікування грипу в першу пандемічну хвилю, слід враховувати наступні фактори:

- чисельність населення в окремих суб'єктах України;
- вікова структура населення в суб'єктах;
- захворюваність в різних вікових групах, що прогнозується;
- чисельність груп ризику інфікування і порядок пріоритетності їх захисту;
- вікові пороги використання препаратів;
- тривалість курсу профілактики;
- вартість препаратів.

Прогнозуючи захворюваність під час майбутньої пандемії, можна виходити з досвіду останніх пандемій, який показав, що захворюваність в різних вікових групах населення складала 18 - 53 відсотків. Застосування математичних моделей розвитку , пандемії в окремих країнах за прогнозами американських спеціалістів показує, що захворюваність серед населення різного віку в США складе приблизно 21 - 62% (табл.1), смертність 5,8%.

Прогнозований рівень захворюваності на грип під час пандемії грипу

Контингенти	Захворюваність	
	%	ді*
діти		
0-4 роки	36	28.46
5-18 років	62	57.67
дорослі		
19-64 роки	25	21.28
>: 65 років	21	15.27
Всього	33	30.37

Примітка: ді* - довірчий інтервал при P=95%

Чисельність груп щодо ризику інфікування

До контингентів високого ризику інфікування відносяться:

- Школярі та учні середніх спеціалізованих навчальних закладів (вікові групи 7-14 і 15-17 років);
- Медичний персонал лікувально-профілактичних закладів;
- Працівники транспорту, учбових закладів і сфера обслуговування.

До цієї групи слід також віднести військові підрозділи, що розташовані в казармах.

До контингентів високого ризику з важкими наслідками захворювання на грип відносять:

- Дітей віком 0-6 років;
- Дорослих віком старше 60 років;
- Осіб з хронічними соматичними захворюваннями незалежно від віку.

Стратегія захисту населення під час пандемії повинна бути спрямована на збереження життєдіяльності соціальних структур і запобігання летальних випадків від грипу та його ускладнень. Виходячи з цього, першочерговому захисту підлягає медичний персонал, який працює безпосередньо з хворими або висококонтagioзним інфекційним матеріалом (персонал інфекційних стаціонарів, поліклінік, бригад швидкої допомоги, епідеміологи, вірусологи). При високій одночасній захворюваності існує вірогідність дезорганізації господарчого і соціального життя. Зважаючи на це, слід також проводити

профілактику грипу серед категорії працівників, які забезпечують життєдіяльність регіону, як то, служби громадського порядку, транспорту та ін.

Обов'язковому захисту підлягають контингенти високого ризику виникнення ускладнень грипу, особливо діти 0-6 років, на які припадає найбільша кількість летальних випадків при цій інфекції. Необхідно заздалегідь визначити чисельність цих контингентів у регіоні і порядок розподілу вакцин та інших засобів захисту серед них.

В зв'язку з епізоотіями пташиного грипу до групи високого ризику захворюваності входять працівники птахогосподарств, а також комбінатів з переробки м'яса птахів, особливо розташованих на шляхах міграції перелітних птахів (Автономна Республіка Крим, Південь України, регіони великих рік, озера і ставки). На сьогодні необхідно мати запас хіміопрепаратів для лікування осіб, які захворіли на пташиний грип, і профілактики за епідоказами серед контактних осіб у цих господарствах.

При розрахунку запасів хіміопрепаратів слід враховувати вікові пороги їх використання, а також тривалість курсу лікування та хіміопротекції. У табл.2 надані основні препарати, запаси яких доцільно мати на випадок пандемії.

Для орієнтовного розрахунку засобів для профілактики та лікування хворих на грип на період можливої пандемії в Україні враховано наступні критерії:

1. Населення України - 46 929 521 , серед яких діти до 14 років - 9 385 904.
2. Розрахункова кількість хворих на грип на період пандемії складає 12 514 539 дорослих та 3 128 635 дітей (загалом 15 634 174 осіб).
3. Потребувати противірусної терапії можуть хворі на тяжкі і середньої тяжкості форми захворювання (40% від загальної кількості хворих).

Табл.2

Орієнтовна загальна кількість основних засобів для профілактики та лікування хворих на грип на період можливої пандемії в Україні (групи препаратів та наведено приклади лікарських засобів)

Лікарські засоби	Форма	Потреба
<i>Етіотропні - Специфічні антивірусні препарати, рекомендовані ВООЗ</i>		
Озельтамівір	таблетки	1251454 уп.по 10 табл.
	сіроп	391080 флаконів
Арбідол	таблетки для дор.	3754362 уп. по 10 табл.
	таблетки для дітей	1173240 уп. по 10 табл.
<i>Етіотропні -Неспецифічні імунотропні препарати</i>		
Ремантадин	таблетки	1251454уп.по 10 табл.
	сіроп	391080 флаконів
Амізон	таблетки для дор.	2698448 уп. по 10 табл.

	таблетки для дітей	195540 уп. по 10 табл.
<i>Симптоматичні та патогенетичні, зокрема Анальгетики</i>		
Парацетамол	таблетки	2502908 уп. по 10 табл.
	сироп	625727 флаконів
Ібупрофен	таблетки	2502908 уп. по 10 табл.
		625727 флаконів
<i>Антибіотики</i>		
Еритроміцин	таблетки	4924 кг
	сироп	1564317 флаконів
Амоксцилін	таблетки	3693 кг
	сироп	1564317 флаконів
<i>Цефалоспорины</i>	ампули	11819кг
<i>Аміноглікозиди</i>	ампули	5926 кг
<i>Фторхінолони</i>	таблетки	2462 кг
	ампули	5909 кг
<i>Діуретики</i>	ампули	6257268 ампул

Профілактика грипу у дітей у віці до 1 року потребує особливого підходу. За відсутністю штамоспецифічної вакцини маленьким дітям дозволено використання тільки рекомбінантних інтерферонів. Рекомендована тривалість профілактичного курсу - близько 2-х тижнів. Таким чином, дітям до 1 року профілактику грипу слід проводити тільки за епідемічними показами у вогнищах інфекції поки існує небезпека зараження. З 2-6 років можливо також застосування етіотропних хіміопрепаратів.

Оптимальна тривалість хіміопротекції грипу серед населення становить 8-ми тижневий курс, який практично не дозволяє розвинути спалаху у популяції. Хіміопротекція протягом 4-х тижнів серед 80% популяції у період епідемії, за розрахунками I.M.Longini et al (2004), скорочує захворюваність у 4,5 рази, смертність - у 5 разів. Загальну розрахункову ефективність (79%) можна порівняти з ефективністю вакцинації 50% популяції (77%). Слід відмітити, що застосування хіміопрепаратів з метою профілактики, навіть протягом 1-го тижня скорочує захворюваність і смертність серед населення на одну третину.

Однією з умов адекватного розрахунку запасів засобів профілактики грипу є визначення тактики захисту населення. Можливі три варіанти тактики:

1. Захист 70-80% всього населення протягом 6-8 тижнів. Застосування хіміопрепаратів починається з моменту оголошення епідемії в місті, районі. Ця схема є оптимальною.

2. Профілактика тільки в групах підвищеного ризику інфікування і небезпечних наслідків захворювання на грип. Тривалість профілактики визначається епідемічною ситуацією у населеному пункті.

3. Захист медичного персоналу і працівників інших життєво важливих служб, а також проведення екстреної профілактики контактних осіб у вогнищах грипу (дитячих дошкільних, шкільних колективах, казармах, гуртожитках, домівках та ін.). Ці мінімальні заходи стосовно захисту населення необхідно проводити навіть при відсутності достатніх коштів.

Фактором, який визначає об'єм запасу препаратів є вартість препаратів, що пов'язано з наявністю або відсутністю їх виробництва в країні.

При визначенні об'єму грошових коштів, які виділяються на створення запасу протівірусних препаратів для профілактики грипу, слід враховувати те, що лікування однієї третини населення, яка імовірно може бути залучена до пандемії, потребує значно більшої кількості медикаментів та їх асортименту, і буде коштувати в декілька разів більше, ніж витрати на профілактику захворювань. Крім того, буде завдано значну шкоду здоров'ю населення. Серйозне значення у попередженні виникнення пандемії грипу, зокрема пташиного, має вакцинопрофілактика як груп ризику, так і контингентів населення загальної популяції. Застосування існуючих вакцин проти грипу людини зменшує можливість виникнення реасортантів збудників грипу.

**Директор Департаменту державного
санітарно-епідеміологічного нагляду
МОЗ України**

А.М.Пономаренко

**Директор Департаменту організації та
розвитку медичної допомоги населенню
МОЗ України**

Р.О.Моїсеєнко