Современные подходы к лечению и профилактике гриппа и ОРВИ

Г.Н. Кареткина
МГМСУ им. А.И. Евдокимова
Оренбург, 25.04.2014

ВАЗ, Женева, май 2013г.

- Инфицирование людей вирусом гриппа А (H7N9) в Китае

- CDC, Китай, 29 марта 2013

- Новая коронавирусная инфекция

- ВОЗ , сентябрь 2012

Коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-КоВ) - обновленная информация от 10. 04. 2014г.

- С сентября 2012 года по настоящее время ВОЗ проинформировала, в общей сложности, о 211 лабораторно подтвержденных случаях инфицирования людей БВРС-КоВ в мире, включая 88 смертельных.
- Напоминаем клиническим врачам о том, что у пациентов с ослабленным иммунитетом инфекцию БВРС-КоВ следует предполагать даже при появлении нетипичных признаков и симптомов, таких как диарея.

Ежегодно эпидемии гриппа в развитых странах вызывают от 3 до 5 млн. случаев заболеваний и 250-500 тысяч смертельных случаев

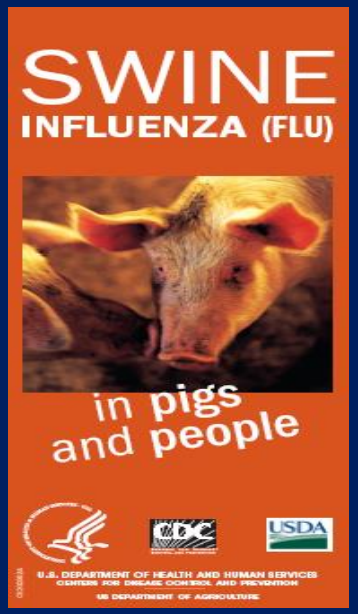
Пандемия гриппа H1N1 2009 -2010 гг.

11 июня 2009г.

Маргарет Чен

генеральный директор ВОЗ

10 августа 2010г.



Статистика смертности от гриппа и ОРВИ

год	Всего заболевших (данные Роспотребнадзора)	число летальных исходов (данные Росстата)
2008	27 776798	428
2009*	33 890622	1302
2010	24 386194	641

В цикле развития H1N1 начался **послепандемический период**

Заявление Генерального директора ВОЗ 10.08.2010г.

Ежегодные последствия гриппа и ОРВИ

Увеличение числа госпитализаций

Существенное ухудшение самочувствия

Пропуск рабочих дней по болезни

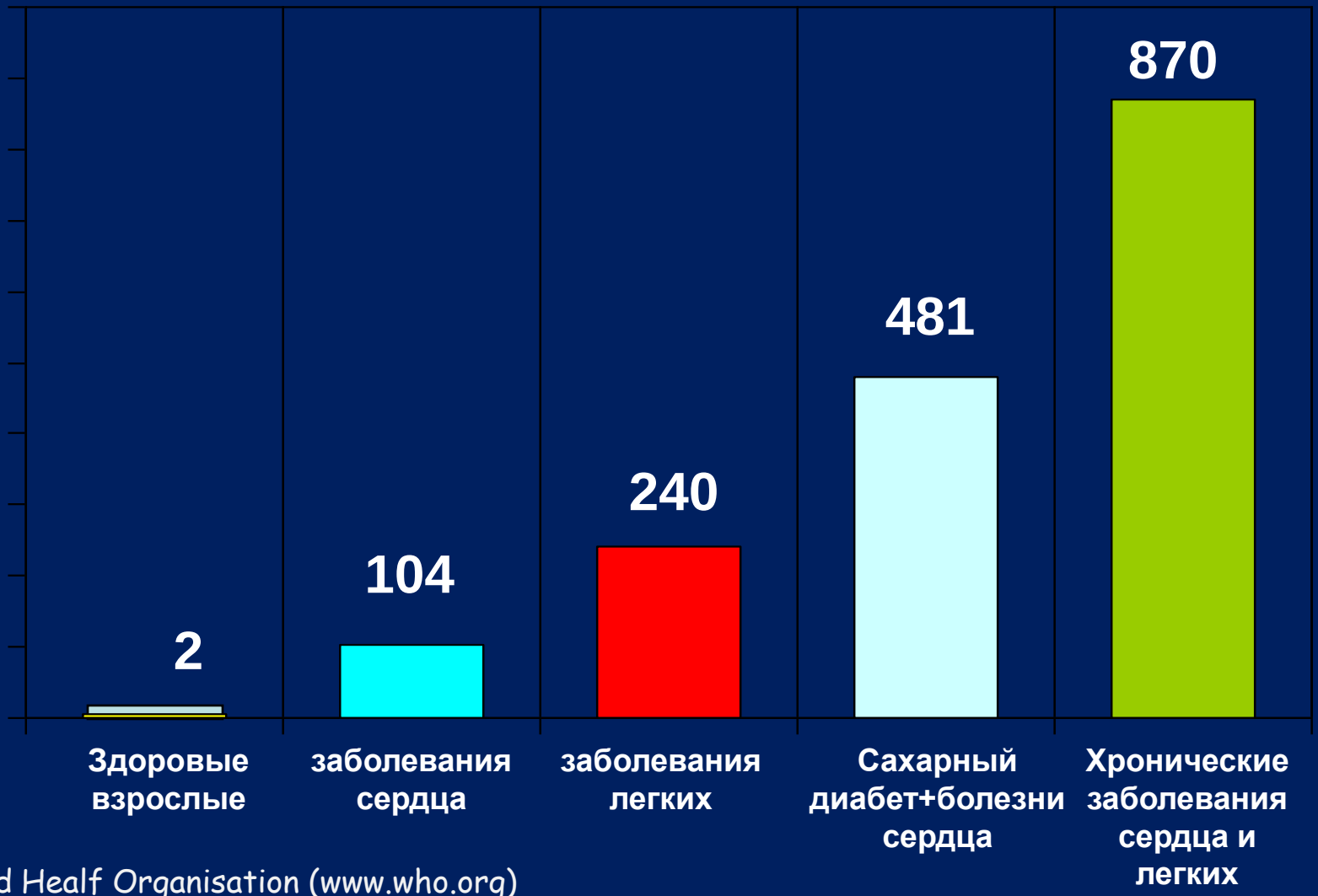
Повышение смертности

Снижение работоспособности и производительности труда

Нарушение качества жизни (семья, социальная сфера и др.)

Увеличение числа визитов к врачу

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



World Healf Organisation (www.who.org)

Концепция отложенной смерти при гриппе и тактика профилактики инфарктов, инсультов и летальных исходов

Б.Семенов, В.Покровский

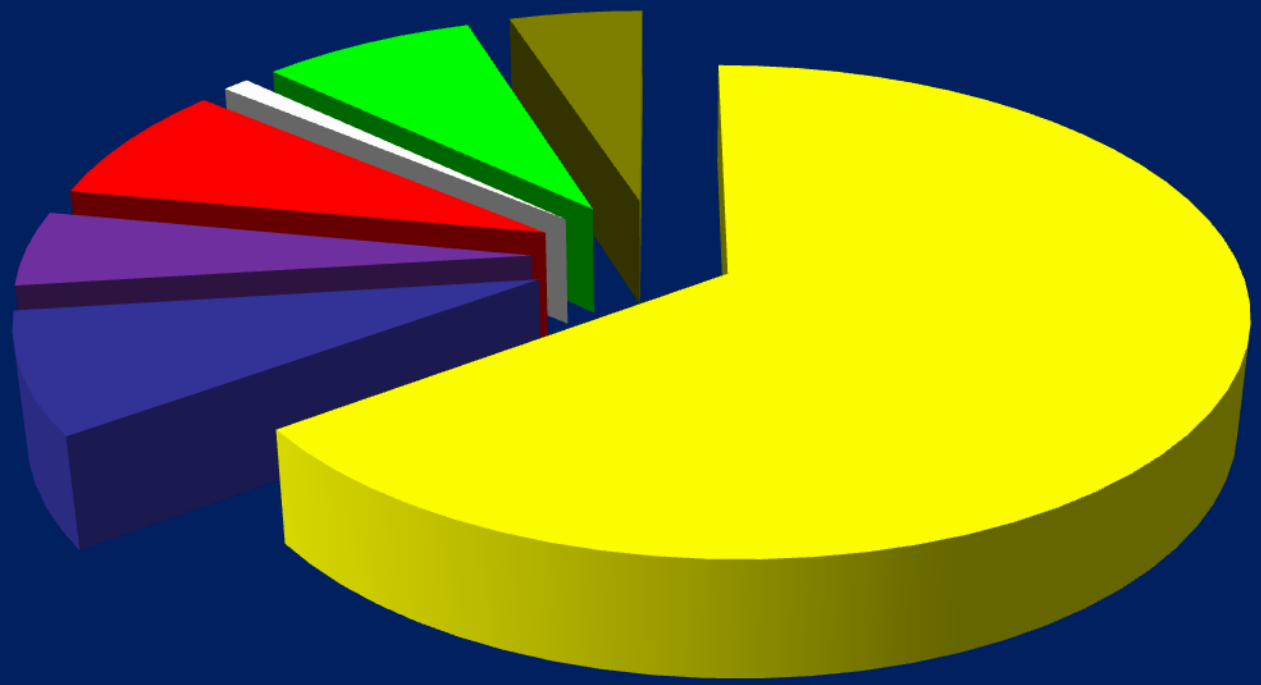
Врач, 2004, 2

ВОЗ рекомендует на эпидсезон 2013-2014г. для стран Северного полушария включить в состав противогриппозных вакцин следующие штаммы:

- A/California/7/2009 (H1N1);
- A/Victoria/361/2011 (H3N2);
- B/Massachusetts/2/2012(линия Ямагата)

ОРВИ
ЭТИОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА

Этиологическая верификация гриппа и других ОРВИ у 373 обследованных взрослых больных в январе-октябре 2012г.



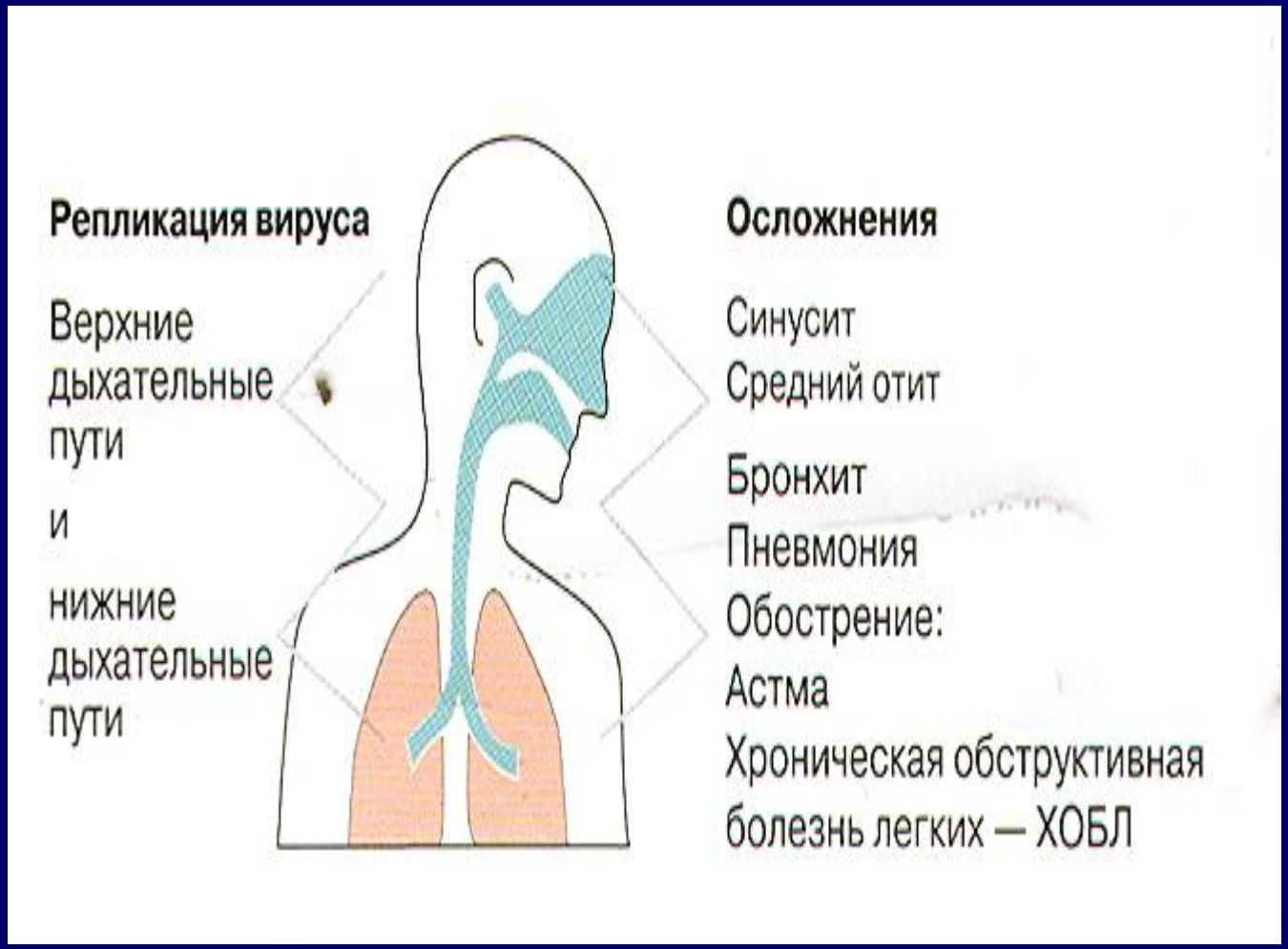
- ОРВИ без уточнения 242; 65%
- Грипп без уточнения; 29; 8%
- Грипп В; 17; 5%
- Грипп А; 31; 8%
- РС-вирус. Инф.; 5; 1%
- Парагрипп; 29; 8%
- Аденовирус. Инф.; 20; 5%

Девяткин А.В., УД Президента РФ

Основные этапы патогенеза гриппа

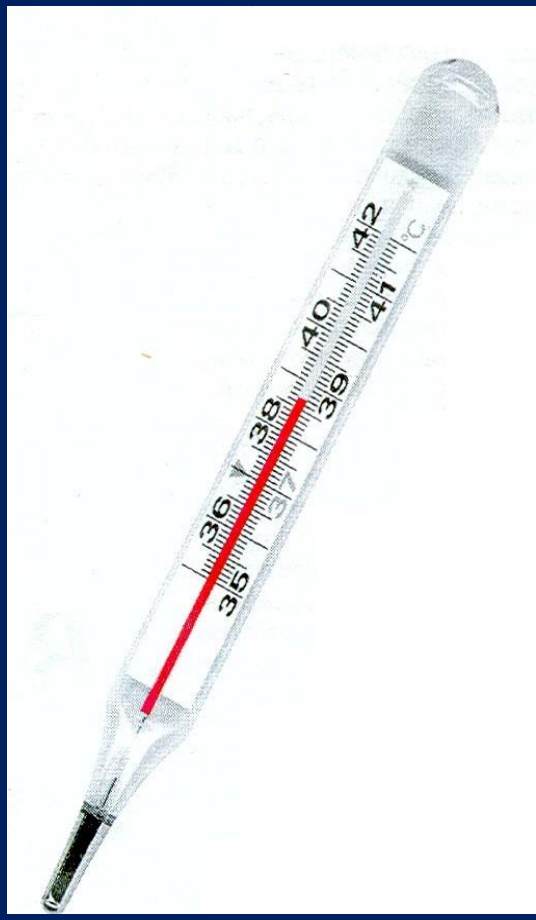
- Проникновение вируса через верхние дыхательные пути
- Репродукция вируса в цилиндрических клетках эпителия респираторного тракта
- Выработка интерферона инфицированными клетками
- Вирусемия, токсинемия
- ***Поражение сосудистой системы***
- ***Нейротоксический синдром***
- Транзиторный вторичный иммунодефицит
- Присоединение бактериальной инфекции

Наиболее частые места репликации вируса и осложнений гриппа



Основные клинические особенности сезонного гриппа

- Острое начало, высокая температура тела с первых часов болезни
- Выраженные симптомы интоксикации (озноб, сильная головная боль, миалгия, артралгия, резкая слабость, головокружение…)
- Умеренные катаральные явления (трахеит, ринит)
- Гиперемия и одутловатость лица, склерит, конъюнктивит, цианоз губ



Основные клинические проявления пандемического гриппа

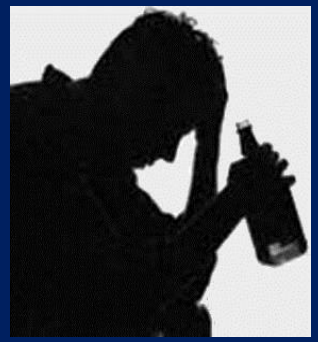
- ✓ *Подострое* развитие заболевания
- ✓ Начало с *кашля*
- ✓ Повышение температуры тела до 38^0 – 39^0 С

- ✓ Головная боль
- ✓ Слабость
- ✓ Ухудшение состояния на 4 – 5 день болезни с резким развитием ОДН

Одной из существенных особенностей вируса пандемического гриппа является его способность к репликации не только в эпителиальных клетках верхних дыхательных путей, но также в клетках бронхиол и альвеол, что объясняет возможность развития бронхиолита, альвеолита, тяжелой первичной вирусной пневмонии, приводящих к дыхательной недостаточности, ОРДС и возможной смерти

Фоновые, сопутствующие заболевания, отягощающие течение гриппа

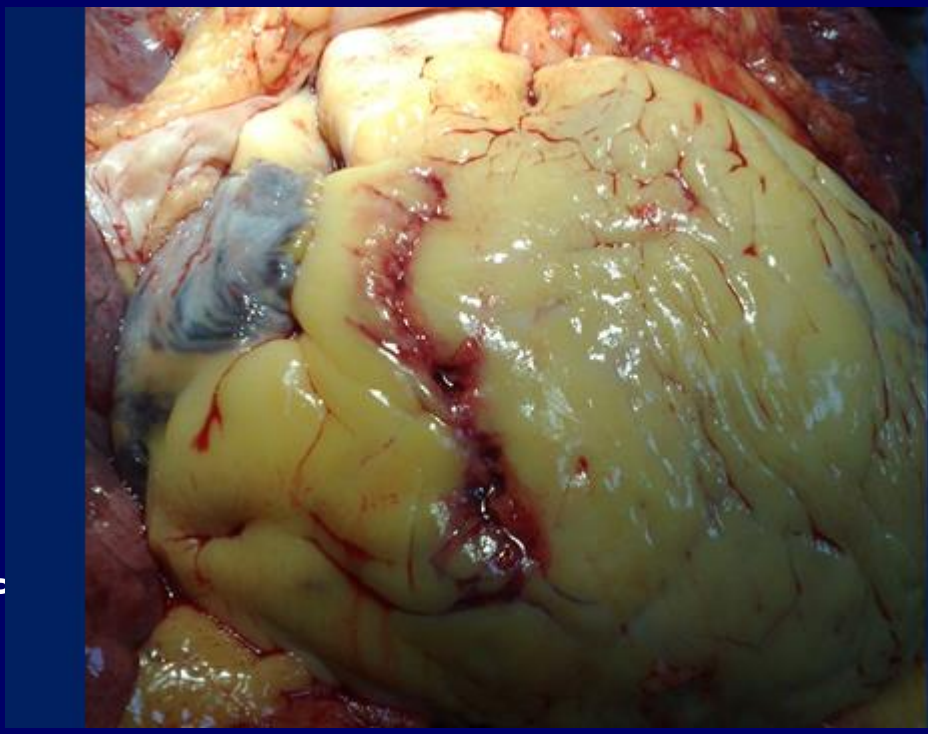
- ✓ ожирение 2 – 4 ст. – 37 (**63%**)
- ✓ хр.алкогольная интоксикация -18 (30%)
- ✓ сахарный диабет
- ✓ бронхиальная астма
- ✓ ХОБЛ
- ✓ хронический пиелонефрит……



Одышка,
жалобы на затрудненное дыхание
ошибочно интерпретировались
как *бронхиальная астма,*
а кровохарканье – как *тромбоэмболия легочной артерии*

Осложнения гриппа

- ✓ Пневмония
- ✓ Отек легких
- ✓ ОРДС
- ✓ Отек мозга
- ✓ ТЭЛА
- ✓ Флеботромбоз
- ✓ Миокардит
- ✓ САК
- ✓ Острая почечная недостаточность



Аденовирусное заболевание

- Преимущественно молодой возраст
- Острое начало заболевания
- Лихорадка, умеренная интоксикация

Конъюнктивит, фарингит, ринит, тонзиллит

- Увеличение лимфоузлов шейной группы
- Умеренный лейкоцитоз, лимфо-моноцитоз
- Обнаружение специфического антигена в мазке из носоглотки методом ИФ

ПАРАГРИППП – ИЗОЛИРОВАННЫЙ ЛАРИНГИТ

РЕСПИРАТОРНО-СИНТИЦИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ – БРОНХИТ, БРОНХИОЛИТ

Вирусные заболевания респираторного тракта

Основные симптомы поражения респираторного тракта	Вирус
Ринит, фарингит	Риновирусы
Риносфарингит	Коксаки А 21; В 1, 3-5; ECHO-вирусы 4, 8, 21 и др.
Геморрагический конъюнктивит	Е70, Коксаки А 24, ECHO-вирус 7
Трахеит, ринофарингит	Грипп А, В
Геморрагический отек легких	Грипп А, В; высоковирулентный вирус гриппа А птиц субтипа H5N1
Ларингит	Парагрипп 1-го и 3-го типов
	Парагрипп 2-го и 4-го типов
Бронхит, бронхиолит	Респираторно-синцитиальный
Пневмония	Метапневмовирус
Фарингит, конъюнктивит, эпидемический кератит	Аденовирусы 3, 7 и 8-го типов
Фарингит, гастроэнтерит, тяжелый острый респираторный синдром	SARS-CoV
Мононуклеоз, фарингит	Вирус Эпштейна-Барр (герпесвирус человека 4-го типа)

Медицинская вирусология, 2008

Алгоритм дифференциальной диагностики гриппа и других ОРВИ

Поражение дыхательных путей (ДП): ринит, фарингит, тонзиллит, ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит

есть

Лихорадка ≥ 37,8 С

есть

Характер поражения ДП

- Бронхиолит (удушье) РЕСПИРАТОРНО-СИНЦИТИАЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ
- Фаринго-тонзиллит, ринит с ринореей (± конъюнктивит, лимфаденопатия) АДЕНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ
- Ларингит, трахеит, бронхит, ринит, яркая диффузная гиперемия зева, сухость слизистых! ГРИППП

Характер поражения ДП

- Ларингит (осиплость) ПАРАГРИППП
- Ринит (ринорея) РИНОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ

Методы лабораторной диагностики гриппа и других ОРВИ

- Обнаружение *вирусного антигена* в мазке со слизистой оболочки носа методом ИФ и в смывах из носа – ИФА
- Выявление *РНК и ДНК* респираторных вирусов в лимфоцитах крови методом ПЦР
- Определение в динамике *титров антител* к антигенам вирусов гриппа А и В, парагриппа I, II, III типов, аденовирусам и РС-вирусу в РТГА
- Определение содержания *антител* классов *IgM и IgG* к тем же вирусам в ИФА

Цели лечения

Подавление активности вирусной инфекции

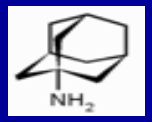
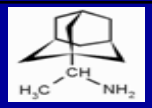
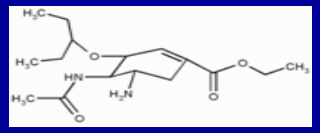
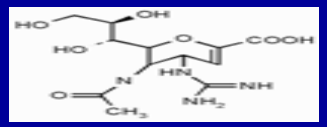
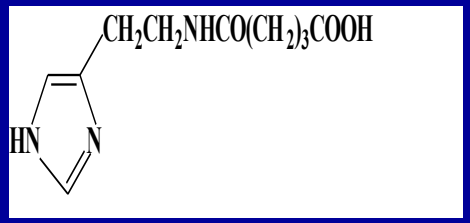
- Облегчение клинических проявлений
- Предупреждение осложнений или их лечение
- Достижение полного клинического выздоровления

Основные группы препаратов для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ

- Блокаторы M_2 каналов
- Ингибиторы нейраминидазы
  - ИФН
  - Индукторы ИФН

Арбидол
Ингавирин
Эргоферон.....

Этиотропные препараты для лечения гриппа

Препарат	Структура	Механизм действия	Мишень
Амантадин		**Блокируют образование протонных каналов и высвобождение РНК вируса**	M2
Римантадин			
Осельтамивир		**Ингибируют активность нейраминидазы**	NA
Занамивир			
Арбидол		**Ингибирует слияние мембран вириона и эндосомы**	HA2
Ингавирин		**Предупреждает проникновение РНК вируса в ядро и нарушает формирование межсубъединичного контакта олигомеров NP вируса**	NP

Осельтамивир (Тамифлю)

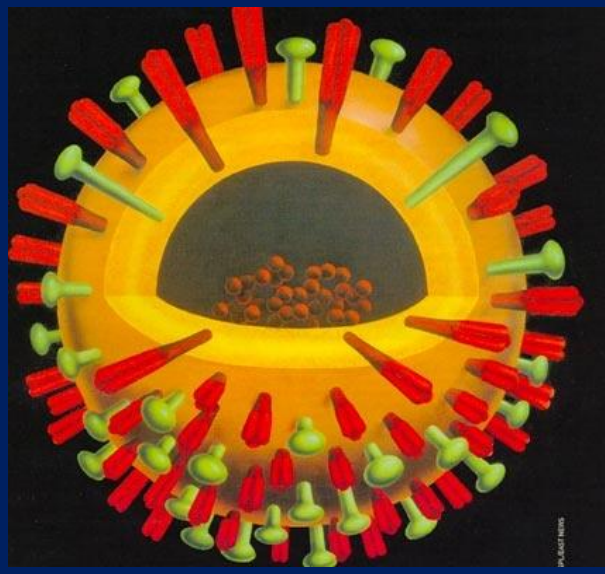
- Высокоэффективное лечение гриппа при приеме в первые двое суток

  Быстро подавляет распространение вируса в организме
  - снижает тяжесть симптомов
  - сокращает длительность заболевания
  - уменьшает частоту вторичных осложнений
- НЕ рекомендуется для профилактики!

А р б и д о л
(представитель класса индолов)

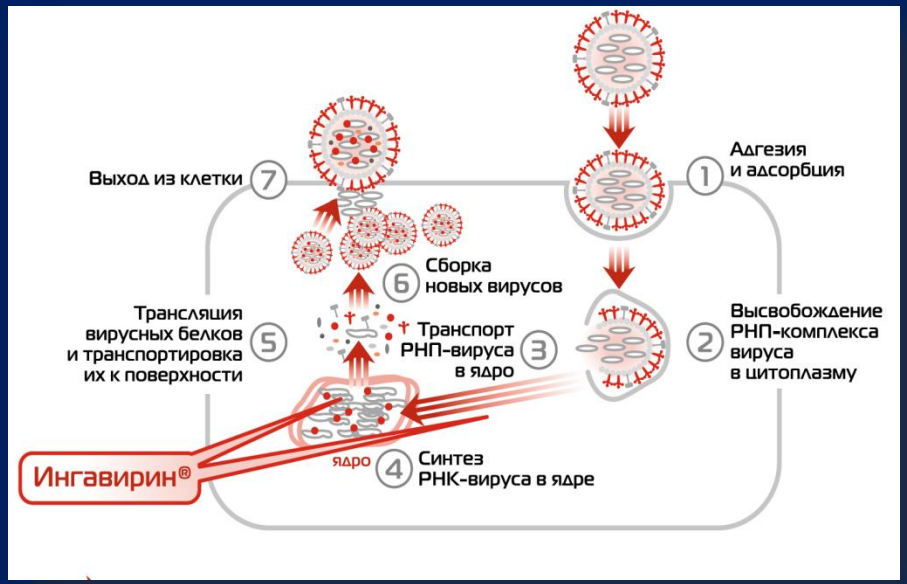
Точкой приложения препарата является гемагглютинин.
Арбидол действует на ранней стадии репродукции вируса, ингибируя слияние вирусной оболочки с клеточными мембранами .
Обладает иммуномодулирующим, интерферониндуцирующим

и антиоксидантным действием.



Ингавирин – противовирусный препарат широкого спектра действия (грипп, аденовирусная инфекция, парагрипп)

Зарубаев В.В. и соавт. 2010 г.



Противовирусный препарат

с противовоспалительной и антигистаминной активностью

Противовоспалительная и антигистаминная активность

продукция противовоспалительных интерлейкинов

гистаминовые рецепторы (модулятор рецептора)

- уменьшение отека слизистых дыхательных путей
- устранение бронхоспазма
- уменьшение кашля, чихания, ринореи

Система интерферона (ИФН)

- Система интерферона (ИФН) относится к числу быстро реагирующих и является одним из важнейших факторов выздоровления от вирусной инфекции

- Система ИФН существенно опережает во времени специфический иммунный ответ

Вирусы гриппа, РСВ оказывают **супрессивное действие** на клеточный иммунитет и систему интерферонов

Индукторы ИФН

Химическая природа	Препарат (коммерческое название)
А. Синтетические соединения	
Низкомолекулярные: флуорены, акриданоны	Амиксин, Циклоферон , Неовир
Полимеры (дцРНК), поли (А) –поли (и)	Полудан, Амплиген
Б. Природные соединения	
Полифенолы	Мегосин, **Кагоцел**, Саврац
Полимеры (дцРНК)	Ларифан, Ридостин

Ершов Ф.И., 2012г.

Преимущества индукторов интерферона

- Образование эндогенного ИФН является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз ИФН
- Индукторы ИФН, в отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных ИНФ не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН
- Индукторы ИФН вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтических и профилактических эффектов
- Индукторы ИФН обладают не только антивирусным, но и иммунокоррегирующим эффектом –

Поколение препаратов универсально широкого спектра действия

Кагоцел® – пероральный индуктор эндогенных α- и β-интерферонов

Кагоцел® представляет собой высокомолекулярное соединение, синтезированное на основе натриевой соли карбоксиметилцеллюлозы и низкомолекулярного природного полифенола

Кагоцел® индуцирует физиологичную выработку α- и β-ИФН:

- **Кагоцел®** является активным индуктором смеси «поздних» ИФН-α и ИФН-β (32-128 ЕД/мл)
- **Кагоцел®** стимулирует **длительную продукцию** ИФН

Бифункциональность механизма действия Кагоцела® :

- Противовирусное действие
- Выраженные иммуномодулирующие свойства

Клинические испытания кагоцела при гриппе и ОРВИ

НИИ гриппа РАМН (СПб)
. НИИ вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН (М)
. ВМА им. С.М. Кирова (СПб)

208 человек, получавших Кагоцел® и контрольная группа - 123, получавших плацебо

550 пациентов, получавших Кагоцел® и 550 пациентов контрольной группы, получавших плацебо

Эффективность применения Кагоцела для профилактики гриппа и ОРВИ

- Профилактический курс обеспечил снижение заболеваемости гриппом/ОРВИ в основной группе по сравнению с контрольной в 3,4 раза

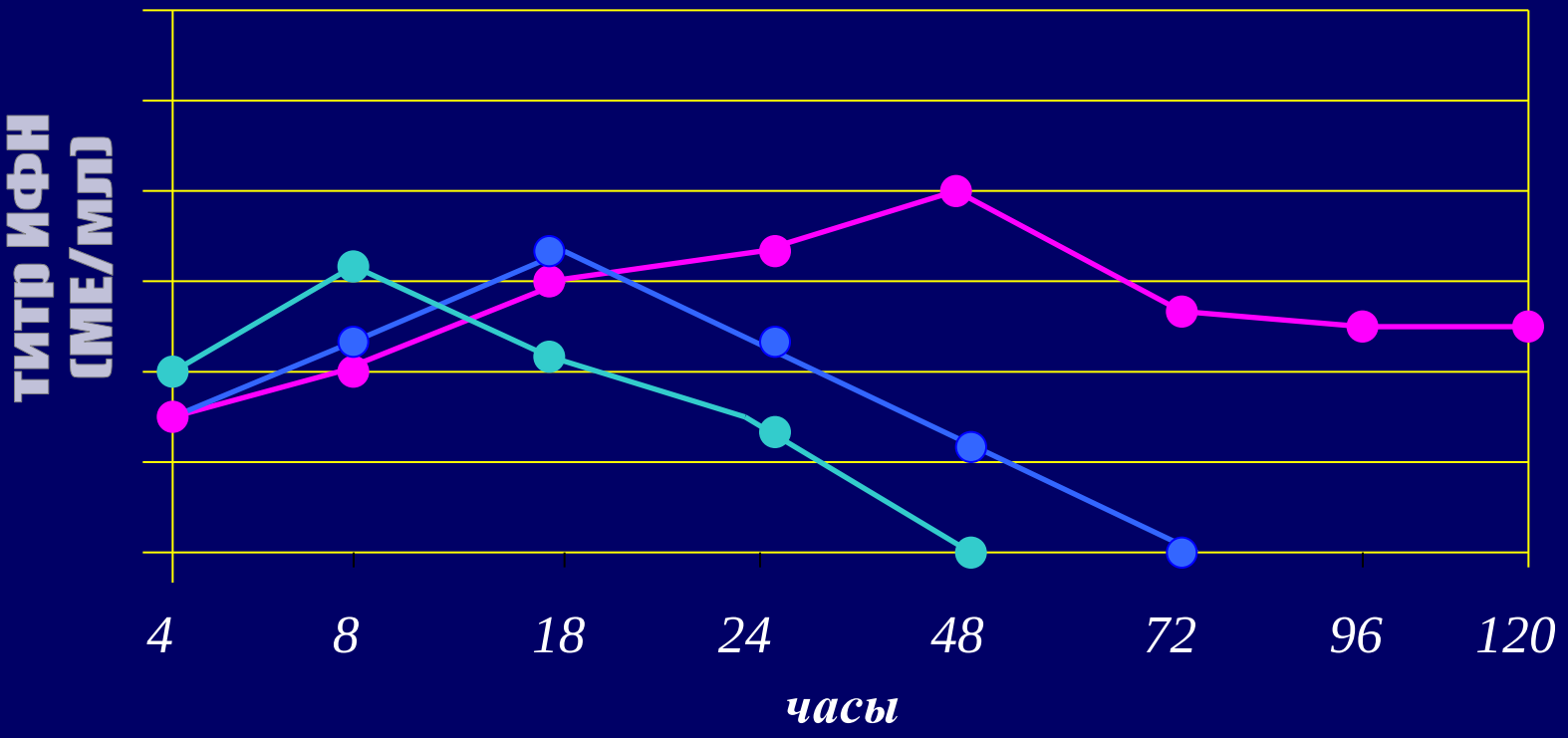
- Зарегистрировано уменьшение числа осложненных форм в 2 раза

- Профилактический прием приводит к снижению (прекращению) циркуляции респираторных вирусов в коллективах

Отсутствие побочных эффектов и хорошая переносимость

Кагоцел ®

Уровень сывороточного ИФН в динамике



В 2009г. в ИКБ №1 г.Москвы пролечено
866 пациентов
с подтвержденным диагнозом
«пандемический грипп A H1N1»

580 сотрудников больницы
получали
с профилактической целью Кагоцел

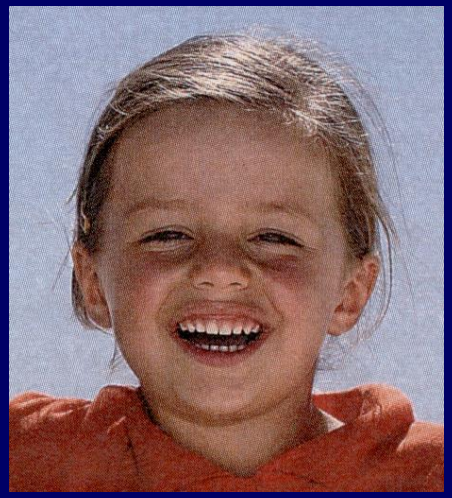
Заболела пандемическим гриппом
(лабораторно подтвержденным)
лишь одна медсестра (28 октября)

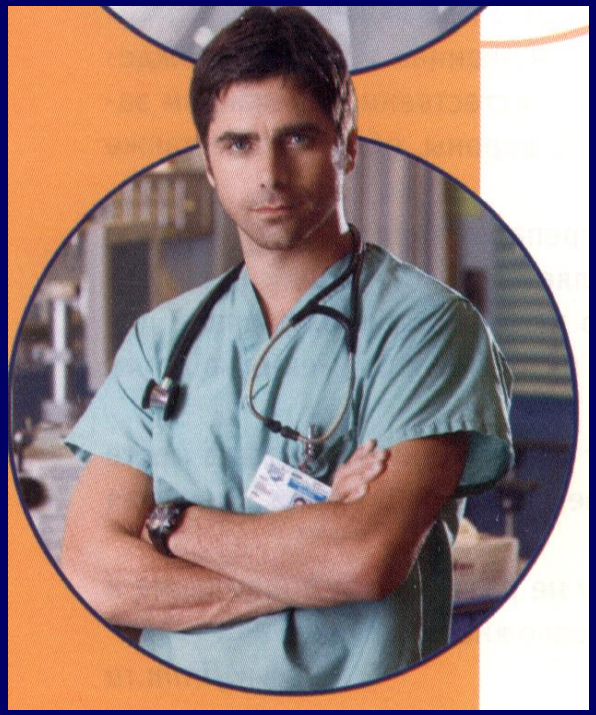
Профилактика гриппа и других ОРВИ у лиц операторских профессий – сотрудников ОАО «РЖД»

Э.М. Сергеева, В.Г. Нестеренко, А.П. Суслов, Д.В. Алпаев.

Железнодорожная медицина
и профессиональная биоритмология,
2011 (19) ; 48- 54

Кагоцел - эффективное средство для постэкспозиционной и сезонной профилактики гриппа и ОРВИ

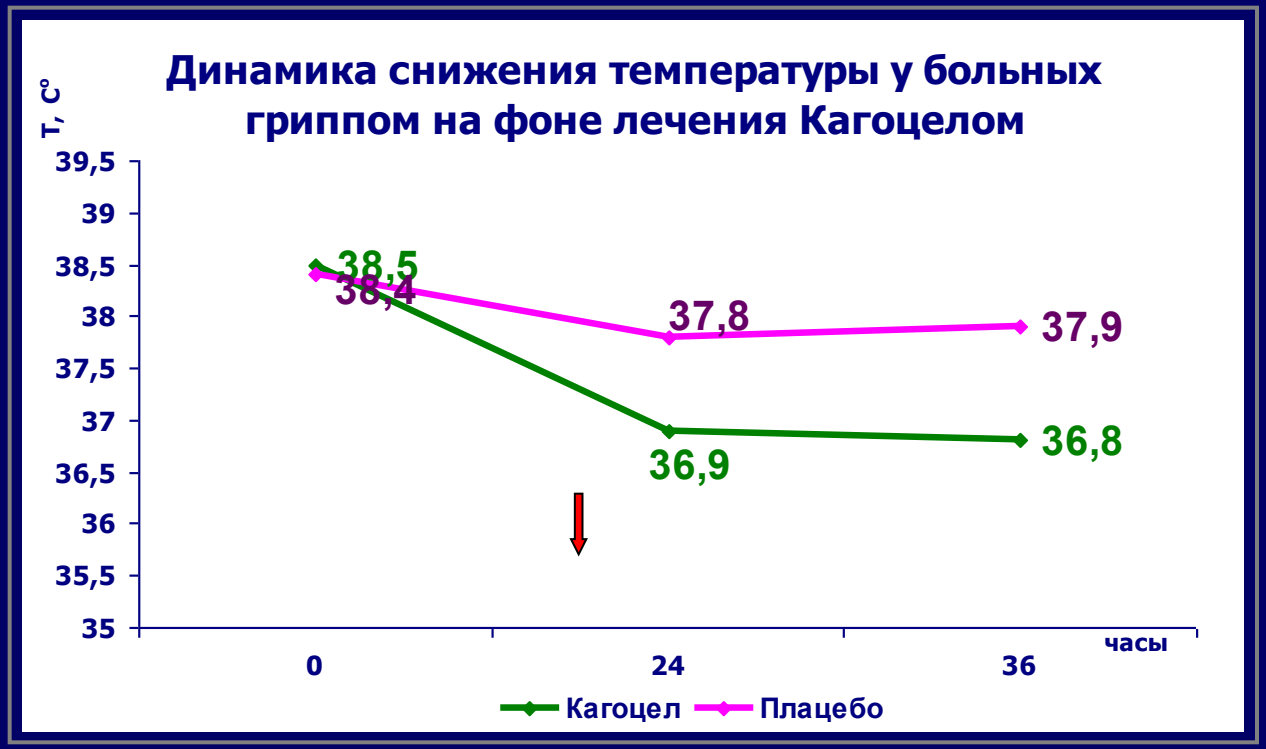




Критерии эффективности Кагоцела

- Сроки нормализации температуры тела
- Исчезновение симптомов интоксикации (головная боль, головокружение, слабость)
- Уменьшение катаральных симптомов (кашель, ринит, боль в горле)
- Исчезновение воспалительных изменений в ротоглотке (при ангине)
- Нормализация показателей продукции ИФН-α, -γ и спонтанного ИФН, уровня сывороточного ИФН в динамике

Эффективность применения Кагоцела® при гриппе и ОРВИ



- **Нормализация температуры в первые 24-36 часов** после начала лечения у 70% пациентов, в группе плацебо – у 25%.
- **Исчезновение симптомов интоксикации** в эти же сроки у 64% и 20% больных соответственно.
- **Сокращение длительности катарального синдрома** (кашель, фарингит, трахеит, бронхит, ринит) у 71% пациентов, а в группе плацебо – у 40%.

Б-ная К., 24 года

ИКБ №1
27. 12.- 31. 12.2010

Направительный диагноз: ОРВИ, состояние после обморока

Клинический диагноз: Грипп, среднетяжелое течение

Б-ная А., 22 г. ИКБ №1 30.01.-4.02.2011г.

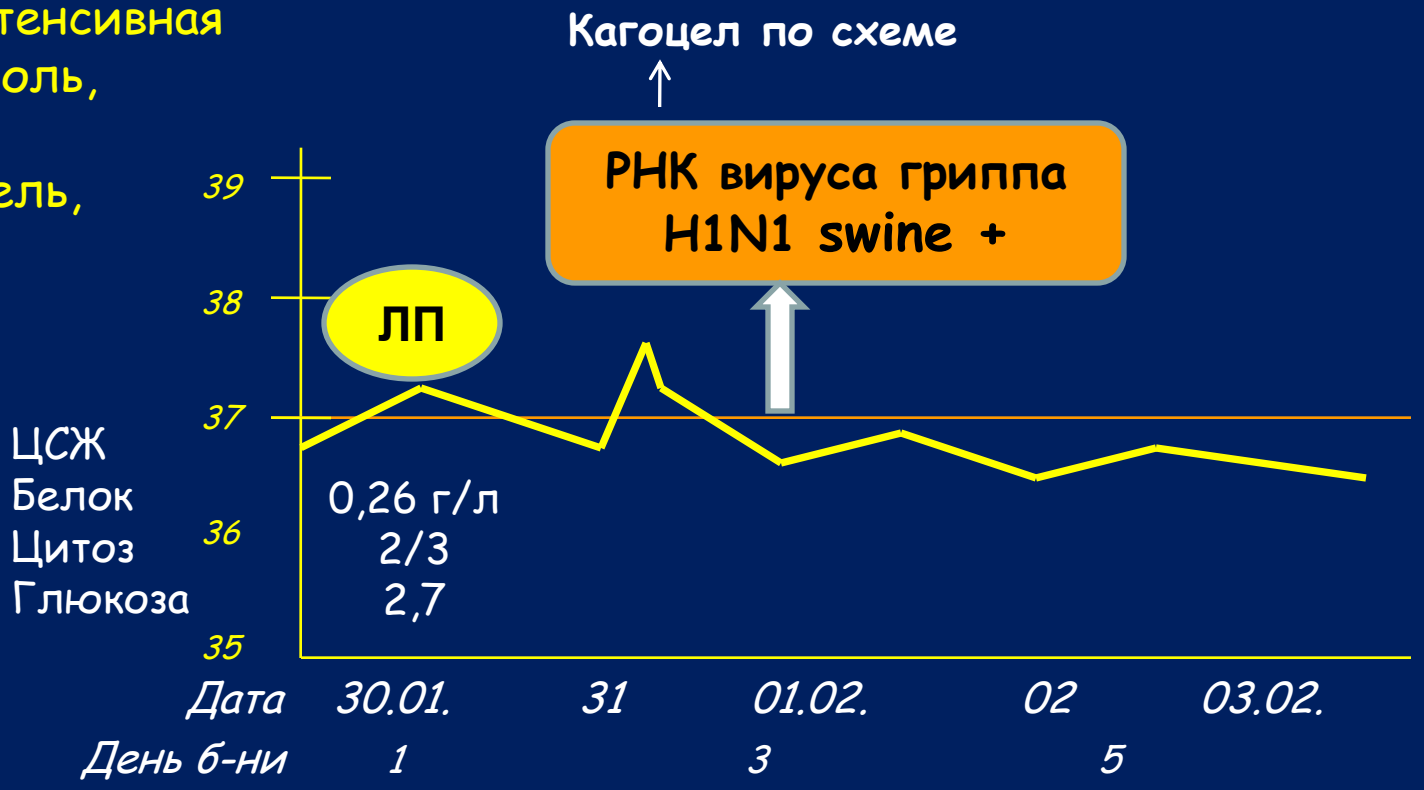
Направительный диагноз:

ОРВИ с явлениями менингизма

Клинический диагноз:

Грипп А H1N1, среднетяжелое течение

30.01. – интенсивная головная боль, насморк, сухой кашель, Т° 37,7



Б-ная С-ва, 23 г. ИКБ №1 25.01.-30.01.2011г.

Направительный диагноз:

ОРВИ. Отек Квинке. Крапивница.

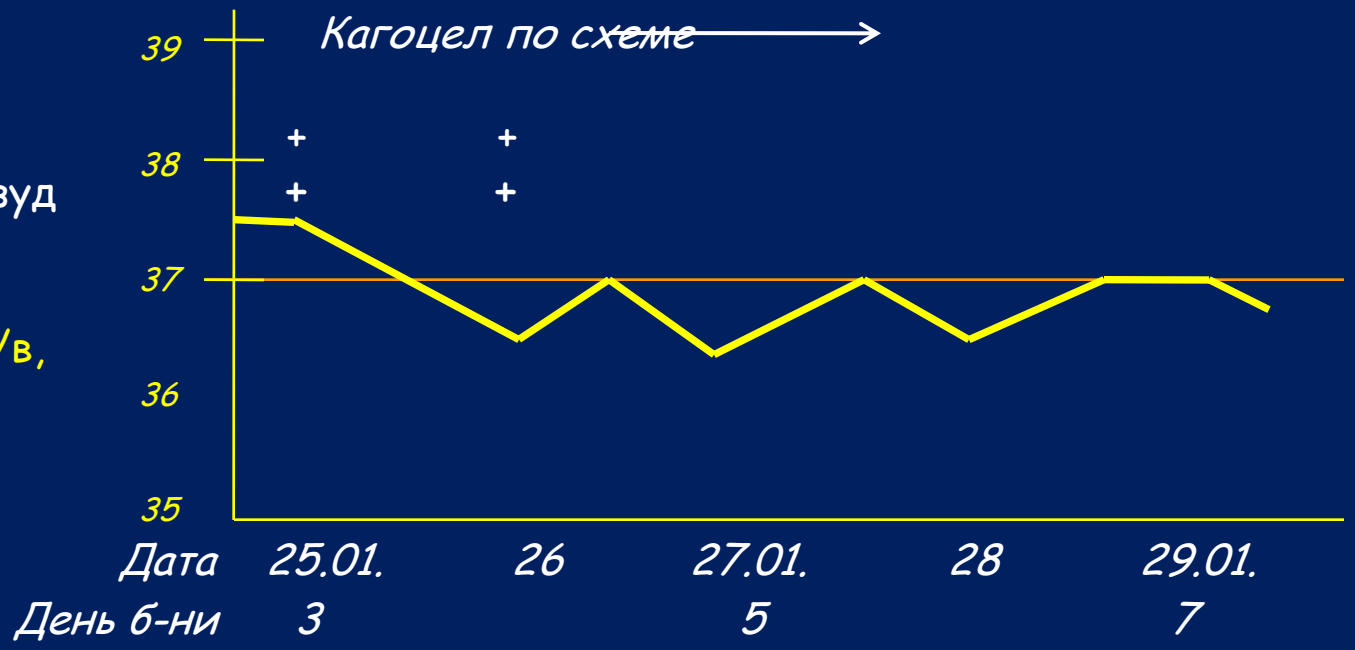
Клинический диагноз:

Острая респираторная вирусная инфекция. Отек Квинке. Ожирение I ст.

23.01. – озноб, кашель, насморк. Принимала анальгин, аспирин

24.01. Т° 38, сыпь на коже, отечность век, зуд

25.01. – СМП – преднизолон в/в, супрастин в/м



На протяжении более чем 10-ти лет препарат Кагоцел получил более 5 млн. пациентов.
При этом не зарегистрировано ни одного случая каких- либо серьёзных побочных реакций

Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей

Ф. С. Харламова[1], В. Ф. Учайкин[1], С. Л. Бевза[1], Ф. И. Ершов[2], В. Г. Нестеренко[2], Э. М. Сергеева[2], Т. П. Легкова[3], Л. И. Фельдфикс[3]

ГОУ ВПО РГМУ Росздрава[1], ГУ НИИЭМ им. Н. Ф. Гамалеи РАМН[2], Морозовская детская клиническая больница[3], Москва

Детские инфекции (2008), 4: 28-35

Таблица 1. Этиология моноинфекции

Этиология	Грипп	Парагрипп	РС-инфекция	Адено-вирусная инфекция
Количество больных в %	6,7	33,3	10	16,7

Таблица 2. Этиология микст инфекции

Этиология	Парагрипп + РС-инфекция	Аденовир. + РС-инфекция	Парагрипп + Адено	Грипп + Адено	РС + микопл.	Грипп + микопл.	Парагрипп + микопл.
Количество больных в%	6,7	3,3	11,7	1,66	1,66	1,66	1,66

- Кагоцел быстро улучшает самочувствие ребенка и достоверно сокращает продолжительность клинических симптомов гриппа и ОРВИ вне зависимости от этиологии заболевания
- Эффективно устраняет стеноз гортани и симптомы ларинготрахеита
- Нормализует показатели интерферонового статуса
- Кагоцел хорошо переносится детьми, не вызывает развития побочных эффектов

• Ф.С.Харламова и др.2010

Кагоцел

ПОКАЗАНИЯ	1-Й ДЕНЬ	2-Й ДЕНЬ	3-Й ДЕНЬ	4-Й ДЕНЬ	5-Й ДЕНЬ	6-Й ДЕНЬ	7-Й ДЕНЬ
Лечение гриппа и ОРВИ для всей семьи → Взрослым	3 раза в день	3 раза в день	3 раза в день	3 раза в день			
→ Детям с 6 лет	3 раза в день	3 раза в день	2 раза в день	2 раза в день			
Профилактика гриппа и ОРВИ для всей семьи → Взрослым	1 раз в день	1 раз в день	5 ДНЕЙ ПЕРЕРЫВ, ЗАТЕМ КУРС ПОВТОРИТЬ				
→ Детям с 6 лет	1 раз в день	1 раз в день	5 ДНЕЙ ПЕРЕРЫВ, ЗАТЕМ КУРС ПОВТОРИТЬ				

Дополнение к инструкции по применению Кагоцела от 13.06.12.

Лечение гриппа и ОРВИ: **детям от 3 до 6 лет** (в первые 2 дня по 1 табл. 2 раза в день, в последующие 2 дня по 1 табл. в день. Длительность 4 дня – 6 табл.).

Профилактика гриппа и ОРВИ: **детям от 3 лет** (два дня по 1 табл. 1 раз в день, 5 дней перерыв, затем цикл повторить. Длительность от 1 недели до нескольких месяцев).

Приложение
к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации
от __29.01. 2013 _____ № ____

Стандарт специализированной медицинской помощи при гриппе средней тяжести

J05AH	Ингибиторы нейроаминидазы	
		Занамивир
		Осельтамивир
J05AX	Прочие противовирусные препараты	
		Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты
		Кагоцел
		Метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этиловый эфир
J06BA	Иммуноглобулины нормальные человеческие	
		Иммуноглобулин человека нормальный
L03AB	Интерфероны	
		Интерферон альфа
		Интерферон гамма
L03AX	Другие иммуностимуляторы	
		Меглюмина акридонацетат
		Меглюмина акридонацетат
		Тилорон
		Анаферон

Преимущества препарата Кагоцел®

1. Эффективен вплоть до 4-го дня от начала болезни
2. Эффективен для профилактики и лечения гриппа и ОРВИ у взрослых и у детей с 3 лет
3. Является безрецептурным препаратом
4.
   - Имеет наименьшую курсовую стоимость лечения в группе
   - Включен в список ЖНВЛП
5. Обладает одним из лучших профилей безопасности
6. Включён в систему Росрезерва

- Появление новых патогенов, вызывающих ТОРИ
- Многообразие уже известных возбудителей ОРВИ
- Высокая изменчивость антигенной структуры вируса гриппа
- Сходство клинических проявлений гриппа и др.ОРВИ
- Частота микст-инфекций
- Недоступность в широкой клинической практике методов экспресс диагностики

обосновывают необходимость применения препаратов широкого спектра действия, к которым относятся индукторы интерферона

Симптоматическая терапия

- При гипертермии: Парацетамол и Диклофенак.
- Строго противопоказаны Аспирин и литические смеси, например, раствор Димедрола и Анальгина

При сухом болезненном кашле:
Эреспал, Глаувент, Либексин. После 5-6 суток болезни –муколитики с отхаркивающим эффектом: Бромгексин, Амброксол. Можно в виде ингаляций
Показаны антигистаминные препараты: Супрастин, Диазолин, Тавегил.
Сосудосуживающие назальные капли – при выраженных симптомах ринита.

Спасибо за внимание!
Спасибо за внимание!

ФАКТОРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ БЕЗОПАСНОСТЬ КАГОЦЕЛА

Обеспечивающий фактор	Значение
Ковалентное связывание молекул госсипола с полимерным безопасным целлюлозным носителем	Иммобилизация и детоксикация госсипола, создание "депо" лекарственного препарата для длительного поступления препарата в организм из желудочно-кишечного тракта. Полимерный носитель усиливает иммуномодулирующую способность госсипола и его противовирусное действие.
Значительный избыток (не менее 97%) полимерного носителя в отношении к госсиполу (фактор разбавления)	Усиливающее действие полимерного носителя позволяет снизить дозу активного компонента - госсипола, связываемого с матрицей
Тщательное удаление примесей несвязавшегося госсипола из конечного продукта, эффективный высокочувствительный метод контроля отсутствия свободного госсипола в субстанции (конечном продукте). Стабильность субстанции и препарата при хранении в течение установленного срока годности.	Гарантия отсутствия свободного госсипола в препарате) свыше пределов чувствительности метода, составляющей 0,036% от массы субстанции)

ФАКТОРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ БЕЗОПАСНОСТЬ КАГОЦЕЛА

Обеспечивающий фактор	Значение
Пероральный прием препарата	Замедление поступления вещества в организм, отсутствие "пиковых" нагрузок на органы и ткани
Относительно короткие курсы при лечении ОРВИ (3-7 дней) и профилактики ОРВИ (обычно не более 1 месяца)	Прием Кагоцела безопасен не только в силу выше изложенных факторов, но также и с учетом длительности процесса образования новых сперматозоидов в половых железах мужчин (70-75 суток) и результатов ранее проведенных клинических исследований, подтвердивших необходимость длительного, от 2-3 мес. до 6-8 мес., приема чистого госсипола для достижения антифертильного эффекта

ФАКТОРЫ, ОБЕСПЕЧИВАЮЩИЕ БЕЗОПАСНОСТЬ КАГОЦЕЛА

Обеспечивающий фактор	Значение
Низкая разовая и суточная дозировка препарата	С учетом предельно допускаемого количества СВЯЗАННОГО госсипола в субстанции Кагоцела 3% это соответствует его суточному поступлению:
Дети от 3 до 6 лет - 12х1= 12 мг /сут	0,36 мг
Дети старше 6 лет - 12 х 2 = 24 мг /сут	0,72 мг
Взрослые - 12х3 = 36 мг /сут	1, 08 мг
Признанная в Европе пороговая абсолютно безопасная доза ** суточного поступления в организм человека СВОБОДНОГО госсипола – 0,12 мг/кг, что составляет с учетом средней массы тела	«Запас» по дозировке (меньше пороговой допустимой дозы)
Дети от 3 до 6 лет ~ 1,2 мг	3,3 раза
Дети старше 6 лет ~ 2,4 мг	3,3 раза
Взрослые ~ 8,4 мг	7,7 раза

** - Scientific Opinion of the Panel on Contaminants in the Food Chain (Question No EFSA-Q-2005-222) Adopted on 4 December 2008.

ВЫВОД: суммарное суточное количество связанного с носителем госсипола в принимаемых таблетках Кагоцела намного ниже доказанного абсолютно безопасного уровня поступления свободного госсипола в организм при его ежедневном поступлении