



УО «Белорусский государственный медицинский
университет»

Кафедра инфекционных болезней

Этиотропная терапия гриппа

к.м.н., асс. Н.В. Соловей

email: soloveynv84@gmail.com

Минский городской центр гигиены и
эпидемиологии

08 декабря 2015 г.



Основные вопросы

- Кого лечим ?
- Чем лечим ?
- Когда начинаем лечить ?
- Насколько эффективно лечение?
- Есть ли адьювантная терапия?
- Как лечить, если этиотропная терапия не нужна?
- Химиопрофилактика гриппа?
- Что нового на горизонте терапии гриппа?

Этиотропная терапия гриппа: показания (1)

- Как можно раньше пациентам с подтвержденным или предполагаемым гриппом, которые:
 - госпитализированы
 - имеют тяжелое, прогрессирующее или осложненное течение заболевания
 - являются группой риска по осложненному течению гриппа

Этиотропная терапия гриппа: показания (2)

- Пациенты группы риска по осложненному течению гриппа:
 - дети до 2 лет
 - взрослые 65 лет и старше
 - пациенты с хроническими заболеваниями:
 - бронхолегочными (включая БА)
 - сердечно-сосудистыми (исключая изолированную АГ)
 - метаболическими (включая сахарный диабет)
 - неврологическими (ДЦП, эпилепсия, инсульт, деменция, миодистрофия и др.)
 - гематологическими (включая серповидно-клеточную анемию)
 - хронической болезнью почек
 - циррозом печени
 - злокачественными новообразованиями

Этиотропная терапия гриппа: показания (3)

- Пациенты группы риска по осложненному течению гриппа:
 - иммунокомпрометированные пациенты (в т.ч. медикаментозная иммуносупрессия, ВИЧ)
 - беременные женщины и родильницы (в течение 2 недель после родов)
 - пациенты моложе 19 лет, длительно получающие антиагрегантную терапию аспирином
 - лица с патологическим ожирением ($\text{ИМТ} \geq 40$)
 - резиденты домов длительного ухода и других интернатов

Предикторы летальности при гриппе А H1N1pdm09

- Румыния, 2009-2011 г.г., ретроспективный анализ
- 662 пациента с ТОРС, 230 – с лабораторно подтвержденным гриппом
- Инфицирование вирусом гриппа А H1N1pdm09 – важнейший предиктор летальности у пациентов с ТОРС
- Среди пациентов с гриппом А H1N1pdm09 независимые факторы риска неблагоприятного исхода:
 - беременность (ОШ 7,1; 95% ДИ 1,6-31,2)
 - патологическое ожирение (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,6-31,2)
 - наличие иммуносупрессии (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,1-13,4)



Основные вопросы

- Кого лечим ?
- Чем лечим ?
- Когда начинаем лечить ?
- Насколько эффективно лечение?
- Есть ли адьювантная терапия?
- Как лечить, если этиотропная терапия не нужна?
- Химиопрофилактика гриппа?
- Что нового на горизонте терапии гриппа?

Возможности этиотропной терапии

РИМАНТАДИН

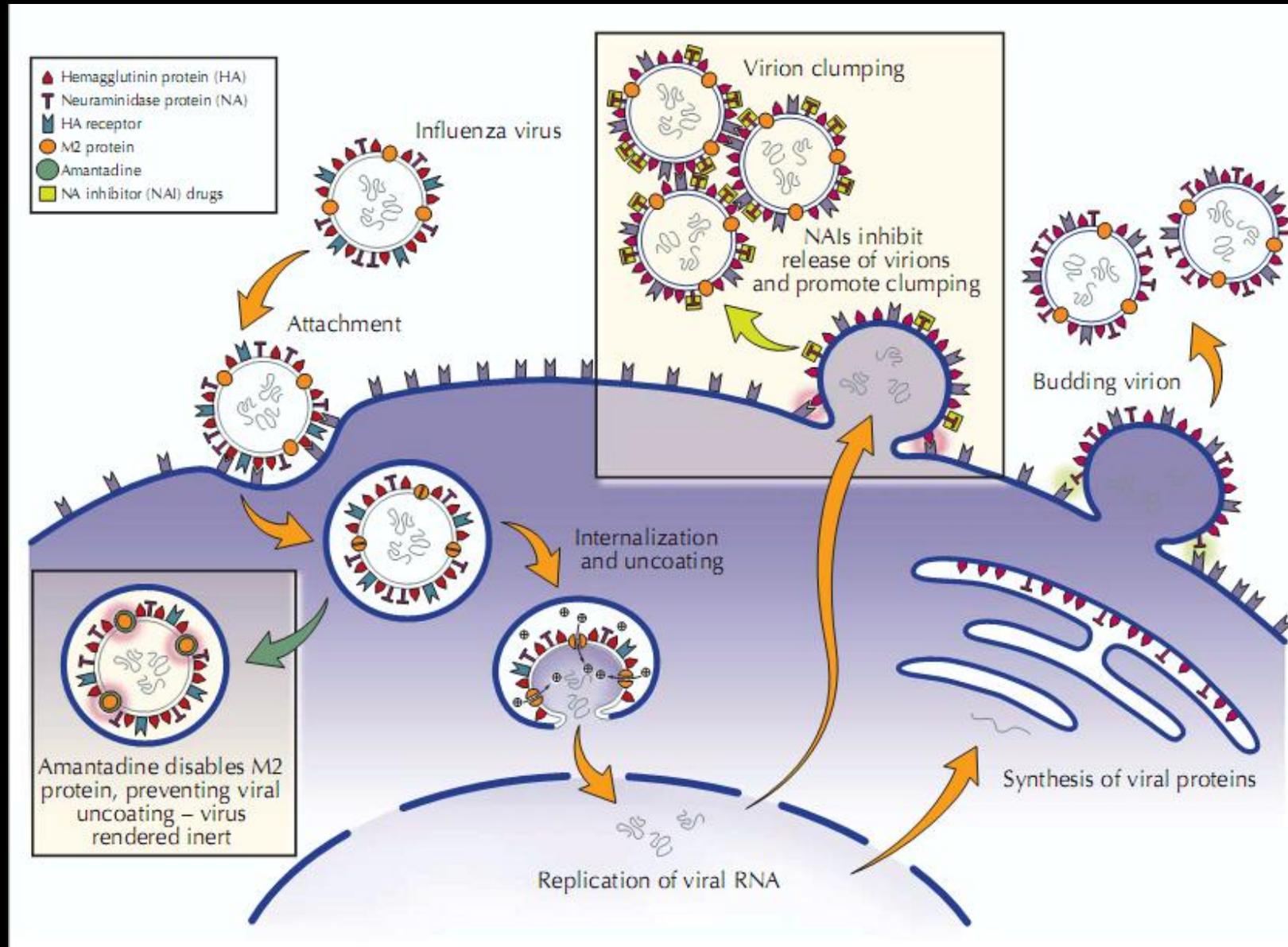


АМАНТАДИН



Блокаторы M2-каналов

Адамантаны: механизм действия



Резистентность вируса гриппа к адамантанам

- Природная резистентность: грипп В, грипп А H1N1pdm09
- Приобретенная резистентность – мутации М2-протеина в позициях 26, 27, 30, 31, 34
- Часто быстрое развитие резистентности у изначально чувствительных вариантов вируса
 - резистентность у 30-80% первоначально чувствительных изолятов после нескольких дней терапии амантадином

Shiraishi, et al. J Infect Dis 2003; 188: 57

- Вариабельность уровней резистентности в разных странах, часто превалирование резистентных штаммов даже в регионе с низким потреблением адамантанов
- **Применение в клинической практике в настоящее время ограничено вследствие резистентности у большинства циркулирующих вариантов вируса гриппа, в т.ч. гриппа А(Н3N2)**

Swine Influenza (2013 Edition) by Richt J., Webby R.

FluWatch, August 12-25, 2012. Public Health Agency of Canada

Возможности этиотропной терапии

**ОЗЕЛЬТАМИВИР
(ТАМИФЛЮ, ФЛУСТОП)**

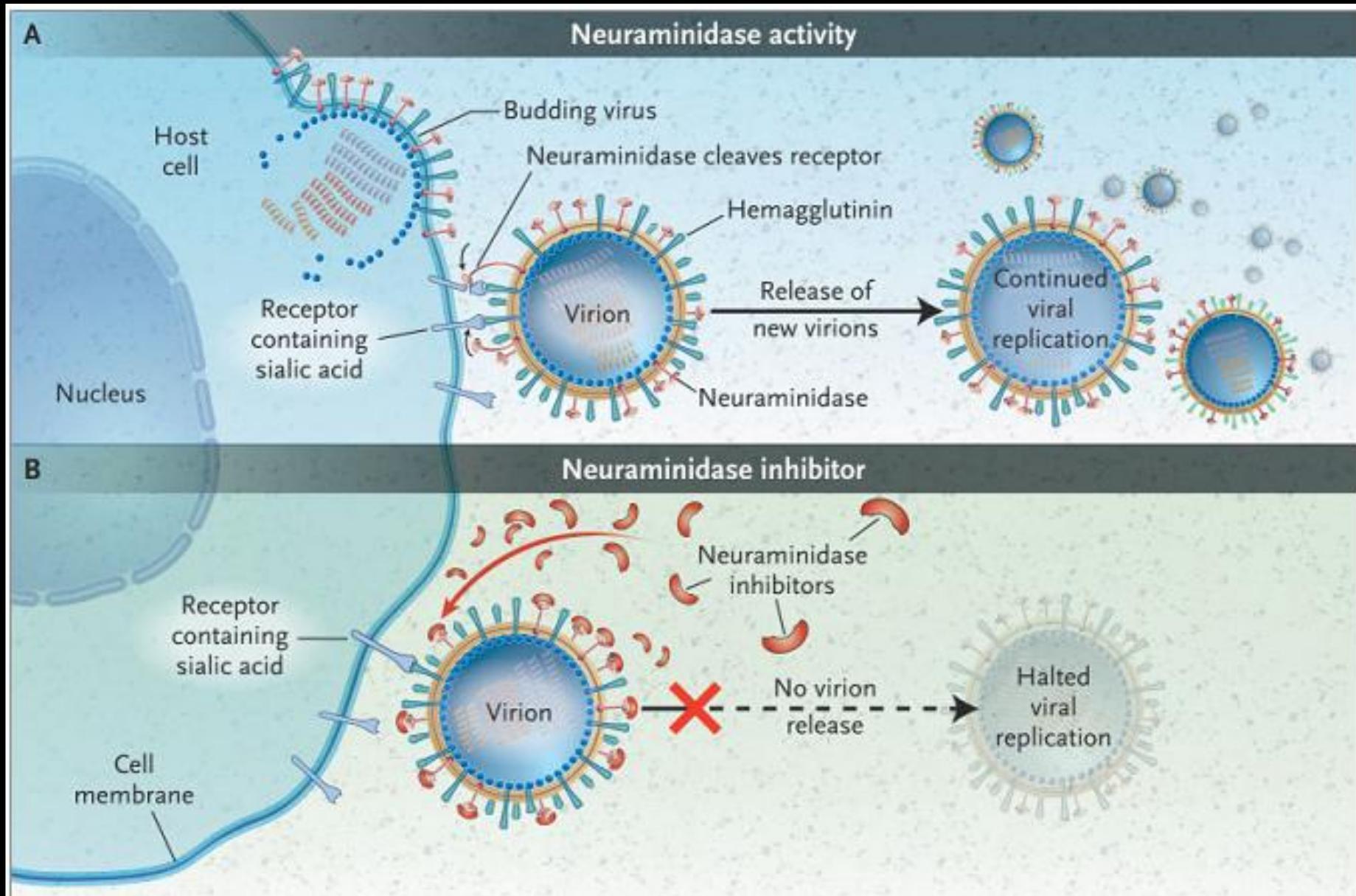


**ЗАНАМИВИР
(РЕЛЕНЗА)**



Ингибиторы нейраминидазы

Ингибиторы нейраминидазы: механизм действия



Резистентность к ингибиторам нейраминидазы: данные FluView

Neuraminidase Inhibitor Resistance Testing Results on Samples Collected Since October 1, 2015

	Oseltamivir		Zanamivir		Peramivir	
	Virus Samples tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)	Virus Samples tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)	Virus Samples tested (n)	Resistant Viruses, Number (%)
Influenza A(H1N1)pmd09	11	0 (0.0)	11	0 (0.0)	11	0 (0.0)
Influenza A (H3N2)	33	0 (0.0)	33	0 (0.0)	33	0 (0.0)
Influenza B	12	0 (0.0)	12	0 (0.0)	12	0 (0.0)

FLUVIEW

A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division



<http://www.cdc.gov/flu/weekly/>

Резистентность циркулирующих вирусов гриппа А к ингибиторам нейраминидазы

- **единичные случаи** резистентности вируса гриппа А к озельтамивиру (чувствительность циркулирующих вариантов вируса в целом > 99%)
- превалирующий механизм: замена 1 аминокислоты (гистидин ® тирозин) нейраминидазы вируса (мутация Н275У); R озельтамивир, S занамивир
- группы риска:
 - пациенты с иммуносупрессией, длительно выделяющие вирус несмотря на терапию ингибиторами нейраминидазы
 - пациенты, развившие заболевания, несмотря на химиопрофилактику ингибиторами нейраминидазы
 - лица, инфицированные от пациентов, у которых выявлены резистентные штаммы вируса

Спорадическая детекция случаев резистентности вируса гриппа А к ингибиторам нейраминидазы клинически малозначима

Antiviral Agents for the Treatment and Chemoprophylaxis of Influenza

Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6001.pdf>

CDC: Use Antivirals Early, Aggressively for H7N9 Flu

Bridget M. Kuehn, MSJ

THE US CENTERS FOR DISEASE CONTROL and Prevention (CDC) is advising clinicians to begin antiviral treatment as soon as possible for individuals with suspected or confirmed H7N9 influenza infection, according to a guidance document issued by the agency in April (<http://tinyurl.com/d4gzab7>).

Since China first alerted global public health officials of an outbreak of H7N9 influenza on March 31, a total of 126 laboratory-confirmed human cases have

Testing has suggested the virus is susceptible to oseltamivir and zanamivir but resistant to amantadine and rimantadine, which are not recommended. Oseltamivir is recommended for all ages and zanamivir for individuals older than 7 years. For critically ill patients who cannot tolerate oral oseltamivir, an intravenous version of zanamivir is available as an investigational new drug through participation in a clinical trial or through a compassionate use exemption. Requests can be made through the drug's manufacturer (gskclinicalsupportHD

tions were comparable between hospitals in the federal aid program and other hospitals. By 2010, death rates increased for patients with these ailments at the hospitals in the federal program (13.3%) but declined at other hospitals (11.4%). Death rates diverged similarly when the researchers analyzed outcomes for each condition separately.

<http://tinyurl.com/d9c5nu3>

Rapid H7N9 Response

Less than a week after Chinese authorities announced the first human cases of H7N9 infection, animal health authorities worldwide had important information to help them determine potential animal reservoirs.



Muammer Mujdat Uzel/
iStockphoto.com

The Chinese government's rapid data dissemination fueled the speedy response. The World Health Organization reported updates on H7N9 case counts, fatalities, and surveil-

Effectiveness of Antiviral Treatment in Human Influenza A(H5N1) Infections: Analysis of a Global Patient Registry

The Journal of Infectious Diseases 2010;202(8):1154–1160

Wiku Adisasmito,¹ Paul K. S. Chan,² Mukhtiar Zaman,⁷ Egun Bamgboye,⁸ and Stephen Toovey¹¹

Озельтамивир значительно снижает смертность в случае начала терапии вплоть до 6-8 дня после появления симптомов гриппа А(Н5N1)

Все ли так хорошо на самом деле с резистентностью гриппа к озельтамивиру?

- Исследование вируса гриппа A(H1N1)pdm09 в Азиатско-Тихоокеанском регионе
- С мая по сентябрь 2011 г. 29 из 191 штамма (15%) вирусов гриппа имели мутацию H275Y, обуславливающую резистентность к озельтамивиру
- Только 1 пациент до забора материала получал терапию озельтамивиром
- 90% всех генетически родственных мутантных штаммов выделены в радиусе 50 км

Режимы дозирования озельтамивира

	Лечение (5 дней)	Профилактика (10 дней)
Взрослые	75 мг X 2 раза/д	75 мг X 1 раз/д
Дети \geq 12 мес		
\leq 15 кг	30 мг X 2 раза/д	30 мг X 1 раз/д
15-23 кг	45 мг X 2 раза/д	45 мг X 1 раз/д
23-40 кг	60 мг X 2 раза/д	60 мг X 1 раз/д
$>$ 40 кг	75 мг X 2 раза/д	75 мг X 1 раз/д
Дети 3-12 мес	3 мг/кг X 2 раза/д	3 мг/кг X 1 раз/д
Дети $<$ 3 мес	3 мг/кг X 2 раза/д	Нет данных

Необходимо ли увеличивать дозу озельтамивира?

Effect of double dose oseltamivir on clinical and virological outcomes in children and adults admitted to hospital with severe influenza: double blind randomised controlled trial

BMJ 2013;346:f3039

Двойное слепое рандомизированное исследование

13 стационаров Индонезии, Тайланда, Сингапура и Вьетнама

326 пациентов, 165 и 161 пациент – двойная и стандартная доза озельтамивира, соответственно

Использование двойной дозы озельтамивира у тяжелых пациентов с подтвержденным гриппом (различные варианты вируса) не сопровождалось снижением летальности, длительности нахождения в ОРИТ и на ИВЛ по сравнению с использованием стандартной дозы озельтамивира

Необходимо ли увеличивать дозу озельтамивира?

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Dec. 2011, p. 5640–5645
0066-4804/11/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00422-11
Copyright © 2011, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 55, No. 12

Oseltamivir and Oseltamivir Carboxylate Pharmacokinetics in Obese Adults: Dose Modification for Weight Is Not Necessary^{▽†}

Manjunath P. Pai* and Thomas P. Lodise, Jr.

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

J Antimicrob Chemother 2011; **66**: 2083–2091
doi:10.1093/jac/dkr257 Advance Access publication 23 June 2011

Oseltamivir pharmacokinetics in morbid obesity (OPTIMO trial)

L. M. Thorne-Humphrey^{1,2*†}, K. B. Goralski^{1,3†}, K. L. Slayter^{1,2,4,5}, T. F. Hatchette^{2,4,6}, B. L. Johnston^{2,4}
and S. A. McNeil^{2,4,5,7} (The 2009 OPTIMO Study Group)

На сегодня доказательные данные, результаты фармакокинетического моделирования и анализ клинических исследований указывают на **отсутствие необходимости увеличивать дозу озельтамивира вдвое у пациентов с патологическим ожирением**

Озелтамивир в педиатрии

Если пациентам требуется доза 75 мг, то необходимо следовать следующим инструкциям:

1. Держа одну капсулу 75 мг Тамифлю® над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть капсулу и высыпать порошок в емкость.
2. Добавить небольшое количество (не более 1 чайной ложки) подходящего подслащенного продукта питания (чтобы скрыть горький вкус) и хорошо перемешать.
3. Тщательно перемешать смесь и выпить ее сразу же после приготовления. Если в емкости осталось небольшое количество смеси, то следует ополоснуть емкость небольшим количеством воды и выпить оставшуюся смесь.

Если пациентам требуются дозы 30-60 мг, то для правильного дозирования необходимо следовать следующим инструкциям:

1. Держа одну капсулу 75 мг Тамифлю® над маленькой емкостью, аккуратно раскрыть капсулу и высыпать порошок в емкость.
2. Добавить в порошок 5 мл воды с помощью шприца с метками, показывающими

- В настоящее время в Республике Беларусь отсутствует озелтамивир в форме суспензии для применения у детей
- Возможно приготовить суспензию препарата самостоятельно (способ приготовления указан в инструкции по применению к лекарственному средству)

Занамивир



- представляет собой сухой порошок - возможно применение только с использованием прилагаемого устройства – дискхалера, 1 ингаляция – 5 мг препарата
- не является аэрозолем, нельзя использовать небулайзер и другие ингаляторы
- 80% дозы распределяется в верхних дыхательных путях, остальная часть достигает бронхов и альвеол; абсорбируется только 10-20% дозы ЛС

Режимы дозирования занамивира

	Лечение (5 дней)	Профилактика (10 дней)
Взрослые	10 мг (две ингаляции по 5 мг) X 2 раза/д	10 мг (две ингаляции по 5 мг) X 1 раз/д
Дети ≥ 7 лет	10 мг (две ингаляции по 5 мг) X 2 раза/д	10 мг (две ингаляции по 5 мг) X 1 раз/д

Не рекомендуется использовать занамивир пациентам с БА и ХОБЛ вследствие увеличения риска развития бронхоспазма

Озельтамивир: побочные эффекты

- в целом характерна хорошая переносимость
- наиболее часто – транзиторная тошнота и/или рвота, как правило, после приема первой дозы препарата (10-15%)
- редко – головная боль, боли в животе
- сообщаемые в литературе случаи возможной связи между приемом озельтамивира и развитием симптомов поражения ЦНС (судороги, делирий, галлюцинации) являются вероятностными; имеющиеся на сегодня исследования не демонстрируют данной взаимосвязи

Aoki, et al. J Infect Dis Med Microbiol 2012; 23:e79

Green, et al. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2013; 22:335

Toovey, et al. Adv Ther 2012; 29:826

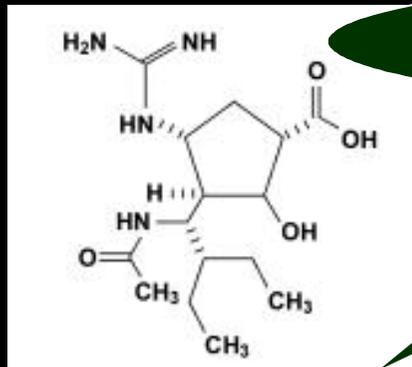
Занамивир: побочные эффекты

- в целом характерна хорошая переносимость
- очень редко возможно развитие затруднения дыхания и бронхоспазма (преимущественно у лиц с предрасположенностью – бронхиальной астмой, ХОБЛ и т.д.)
- в 2009 г. в Тайланде описан летальный случай после использования занамивира с помощью небулайзера (**несмотря на имеющиеся противопоказания в инструкции по применению**) у 25-летней беременной женщины на ИВЛ (предполагаемая причина – блокада фильтра лактозой, являющейся компонентом лекарственного средства)

Kiatboonsri, et al. Clin Infect Dis 2010; 50: 620

Aoki, et al. J Infect Dis Med Microbiol 2012; 23:e79

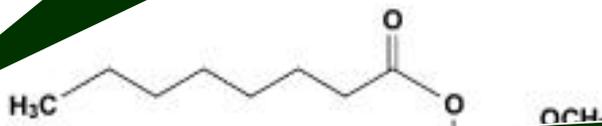
Ингибиторы нейраминидазы: новые представители, новые лекарственные формы



Перамивир

Внутривенная форма

Занамивир
(внутривенная форма)



Ингаляционная форма
Однократная доза

Ланинамивир

Ланинамивир
(внутривенная форма)

**Новые лекарственные формы и новые представители
группы ингибиторов нейраминидазы**

Перамивир

- Ингибитор нейраминидазы
- Внутривенно однократно вся суточная доза
- Курс терапии – 5 дней
- Медленно связывается с нейраминидазой и медленно диссоциирует
- Профиль резистентности подобен озельтамивиру (H275Y)

Ланинамивир

- Ингибитор нейраминидазы с медленным выведением из организма
- Вводится ингаляционно 20-40 мг однократно на весь курс терапии
- Высокая концентрация в слизистых респираторного тракта сохраняется до 5 дней
- Может использоваться при терапии озельтамивир-резистентного гриппа

Другие противогриппозные ЛС

Классы / ЛС	Название бренда	Способ применения
<i>Ингибиторы РНК-полимеразы</i>		
Фавипиравир (Т-705)	Avigan	Внутрь
<i>Ингибиторы НА рецепторов</i>		
DAS 181	Fludase	Ингаляционно
<i>Иммуномодуляторы</i>		
Нитазоксанид	Alinia	Внутрь

Фавипиравир (Т-705)

- Пуриновый аналог
- Мишень: РНК-зависимая РНК полимераза
- Действует на А(Н1N1)_{pdm09}, А(Н1N1), А(Н3N2), вирус гриппа В, А(Н5N1), А(Н7N9), включая варианты гриппа с приобретенной резистентностью к ингибиторам нейраминидазы и ингибиторам М2-каналов
- In vitro – синергизм с озельтамивиром
- Воздействие на многие другие вирусы: норовирусы, аренавирусы, флебовирусы, хантавирусы, флавивирусы, альфавирусы, энтеровирусы, РСВ
- Клинические данные ограничены

DAS 181 (Fludase)

- Конъюгированная сиалидаза, которая «удаляет» сиаловые кислоты с клеточных рецепторов эпителия дыхательных путей, нарушая адгезию и репликацию вируса гриппа
- Ингаляционный путь введения
- *In vitro* активность против вирусов гриппа А(Н1N1)pdm09, А(Н5N1), А(Н7N9), гриппа В, парагриппа
- На первой фазе клинических испытаний

Marjuki H. et al. J Infect Dis 2014; 210:435

Zenilman J. et al. Antiviral Res 2015; 123:114

Нитазоксанид

- Первоначально создан как противопаразитарное средство, принимается внутрь
- Увеличивает уровень ИФН и регулирует активность ИФН-индуцирующих генов
- Блокирует формирование НА вируса
- In vitro активен против А(Н1N1)рdm09, А(Н3N2), вируса гриппа В, парагриппа, коронавируса, РСВ
- Синергизм с озельтамивиром in vitro

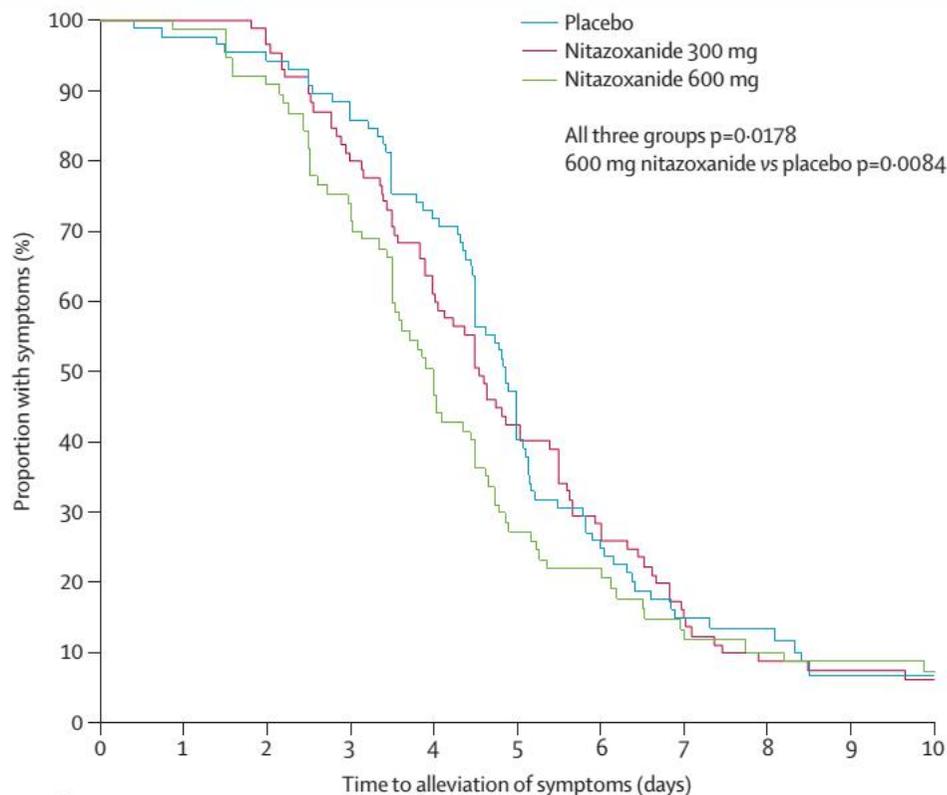
Rossignol J. Antivir Res 2014; 110:94

Belardo J. et al. Antimicrob Agents Chemother 2015; 59:1061

Effect of nitazoxanide in adults and adolescents with acute uncomplicated influenza: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2b/3 trial

Lancet Infect Dis 2014

Jason Haffizulla, Aaron Hartman, Melanie Hoppers, Harvey Resnick, Steve Samudrala, Christine Ginocchio, Matthew Bardin, Jean-François Dussanquet for the US Nitazoxanide Influenza Clinical Study Group*



Number with symptoms (at risk) at each timepoint

Placebo	87	83	81	74	61	38	21	11	8	4	4
Nitazoxanide 300 mg	89	87	83	68	52	36	24	12	7	6	5
Nitazoxanide 600 mg	79	76	70	55	36	21	14	8	7	6	5

- Двойное слепое РКИ фазы 2b/3
- Нитазоксанид 600 мг, нитазоксанид 300 мг или плацебо каждые 12 ч per os 5 дней
- Статистически значимое сокращение сроков заболевания в группе нитазоксанида 600 мг/сут (со 116,7 ч до 95,5 ч, $p=0,0084$)

Комбинированная терапия гриппа

	Drugs tested	Target population
Pharmacokinetic interactions	Oral oseltamivir + oral amantadine (NCT00416962)	Healthy volunteers
	Oral oseltamivir + oral favipiravir (unpublished)	Healthy volunteers
	Intravenous peramivir + oral rimantadine ⁴³	Healthy volunteers
	Intravenous peramivir + oral oseltamivir ⁴³	Healthy volunteers
	Intravenous zanamivir + oral oseltamivir ⁴⁴	Healthy volunteers
	Oral amantadine + oral ribavirin + oral oseltamivir(NCT00867139)	Healthy volunteers
Completed controlled trails of clinical efficacy	Oral rimantadine + nebulised zanamivir ⁴	Hospitalised adults
	Oral oseltamivir + inhaled zanamivir ⁴²	Ambulatory adults
	Oral oseltamivir + pH1N1 convalescent plasma ⁴⁵	Critically ill patients
	Oral oseltamivir + pH1N1 hyperimmune globulin (NCT01617317)	Critically ill patients
	Oral oseltamivir + maxingshigan/yinqiaosan (NCT00935194)	Ambulatory adults
	Oral oseltamivir + sirolimus + corticosteroids ⁴⁶	Critically ill patients
	Oral amantadine + ribavirin + oseltamivir (TCAD; NCT01617317)	Critically ill patients
Continuing randomised controlled trials of clinical efficacy	Oral oseltamivir + convalescent plasma or hyperimmune globulin (NCT01052480)	Hospitalised adults
	Oral amantadine + ribavirin + oseltamivir (TCAD; NCT01227967)	High-risk outpatients
	Oseltamivir + nitazoxanide (NCT01610245)	Ambulatory adults

TCAD= triple combination antiviral drug.

Table 1: Representative antiviral combinations that have been studied or are presently in trials, by study type

Dunning J. et al. Lancet Infect Dis 2014;

[http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(14\)70821-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(14)70821-7)

Тройная комбинация амантадин + озельтамивир + рибавирин

- перспективная и потенциально эффективная комбинация даже в отношении резистентных к адамантанам и озельтамивиру вариантам вируса гриппа (опыты *in vitro* и *in vivo* на мышах)
- мало клинических данных (единичные описания успешного применения у пациентов с тяжелым гриппом)
- продолжающиеся исследования по оценке безопасности терапии
- необходимы данные рандомизированных сравнительных исследований

Nguyen, et al. PLoS One 2010; 5:e9332

Govorkova, et al. Viruses 2010; 2: 1510

Nguyen, et al. PLoS One 2012; 7: e31006

Seo, et al. Antivir Ther 2013; 18: 377

Kang, et al. Jpn J Infect Dis 2013; 66: 425



Основные вопросы

- Кого лечим ?
- Чем лечим ?
- **Когда начинаем лечить?**
- Насколько эффективно лечение?
- Есть ли адьювантная терапия?
- Как лечить, если этиотропная терапия не нужна?
- Химиопрофилактика гриппа?
- Что нового на горизонте терапии гриппа?

Сроки назначения этиотропной терапии ингибиторами нейраминидазы

- оптимально - чем раньше – тем лучше
- наиболее эффективно - в первые 36-48 ч от момента начала заболевания
- в любые сроки пациентам с прогрессирующим, тяжелым, осложненным течением гриппа
- в любые сроки пациентам из групп риска по осложненному течению гриппа

Antiviral Therapy and Outcomes of Patients with Pneumonia Caused by Influenza A Pandemic (H1N1)

Virus

Citation: Yang S-g, Cao B, Liang L-r, Li X-l, Xiao Y-h, et al. (2012) Antiviral Therapy and Outcomes of Patients with Pneumonia Caused by Influenza A Pandemic (H1N1) Virus. PLoS ONE 7(1): e29652. doi:10.1371/journal.pone.0029652

Shi-gui Yang¹*, Bin Cao²*, Li-rong Liang², Xiao-li Li², Yong-hong Xiao¹, Zhi-xin Cao², Hong-yu Jia¹, Hong-jie Yu³, Zhen Xu³, Li Gu², Yi-da Yang¹, Yu Chen¹, Wei-bo Du¹, Xi-xin Yan⁴, Zong-an Liang⁵, Wei

- 920 взрослых и 541 ребенок с подтвержденной пневмонией, вызванной гриппом H1N1 pdm09, не получавшие ГКС
- Внутригоспитальная летальность у взрослых:
 - 18,2% - отсутствие противовирусной терапии
 - 2,9% - озельтамивир ранее 48 ч от первых симптомов
 - 4,6% - озельтамивир со 2 по 5 дни от первых симптомов
 - 4,9% - озельтамивир позже 5 дня от первых симптомов
- Назначение озельтамивира снижало риск летального исхода на 92,1%, 88,0% и 83,5% у пациентов мужского пола, ≥ 14 лет и с базовым уровнем $PaO_2/FiO_2 < 200$, соответственно.

Этиотропная терапия гриппа у беременных женщин

- Беременные с гриппом, особенно в 3 триместре, в 5-8 раз чаще нуждаются в госпитализациях по сравнению с больными гриппом небеременными женщинами

Dodds, et al. CMAJ 2007; 176: 463

- По данным CDC с апреля по август 2009 г. летальность среди беременных с гриппом H1N1pdm09 – 3,8% (30/788).
- Частота летального исхода:
 - I триместр – 7,1%
 - II триместр – 26,8%
 - III триместр – 64,3%

Siston, et al. JAMA 2010; 303: 1517

- Среди беременных, перенесших грипп, статистически значимо чаще отмечаются мертворождения и перинатальная смертность, преждевременные роды, осложненное течение беременности и родов

Pierce, et al. BMJ 2011; 342: d3214

Этиотропная терапия гриппа у беременных женщин

- **Всем беременным женщинам с гриппом в любом триместре беременности показано назначение этиотропной терапии как можно раньше от дебюта заболевания**
- Препарат выбора – озельтамивир, режим дозирования стандартный
- Использование занамивира должно быть ограничено на поздних сроках беременности из-за имеющихся нарушений экскурсии диафрагмы и трудностей осуществления адекватной ингаляции

Aoki, et al. J Infect Dis Med Microbiol 2012; 23:e79

Louie, et al. N Engl J Med 2010; 362:27

Беременность является абсолютным показанием для противогриппозной вакцинации !!!

Cite this article as: Xie H-y, Yasseen AS, Xie R-h, et al. Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic. Am J Obstet Gynecol 2013;208:293.e1-7.

OBSTETRICS

Infant outcomes among pregnant women who used oseltamivir for treatment of influenza during the H1N1 epidemic

Hai-yan Xie, MSc; Abdool S. Yasseen III, MSc; Ri-hua Xie, PhD; Deshayne B. Fell, MSc; Ann E. Sprague, PhD; Ning Liu, MSc; Graeme N. Smith, PhD; Mark C. Walker, MD; Shi Wu Wen, PhD

- Ретроспективное когортное исследование
- Онтарио (Канада), ноябрь 2009 – апрель 2010
- 55.355 беременных женщин, 1237 (2,2%) получали озельтамивир во время беременности с целью лечения или профилактики
- Мультифакторный анализ не выявил статистически значимой корреляции между приемом озельтамивира во время беременности и частотой преждевременных родов, низким баллом у новорожденных по шкале Апгар и нарушением развития плода



Основные вопросы

- Кого лечим ?
- Чем лечим ?
- Когда начинаем лечить ?
- **Насколько эффективно лечение?**
- Есть ли адьювантная терапия?
- Как лечить, если этиотропная терапия не нужна?
- Химиопрофилактика гриппа?
- Что нового на горизонте терапии гриппа?

Эффективность озельтамивира по сравнению с отсутствием противовирусной терапии

Table 1. GRADE evidence profile for oral oseltamivir versus no antiviral therapy

Quality assessment		Summary of findings			Anticipated absolute effects	
Participants (studies) Follow-up to 30 days	Overall quality of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Risk with no antiviral treatment	Absolute effect with Oseltamivir (95% CI)
		With no antiviral treatment	With oseltamivir			
<i>Mortality</i>						
681 (three studies)	⊕⊕⊕⊕ LOW*	59/242 (24.4%)	31/439 (7.1%)	Adjusted OR 0.23 (0.13–0.43)	240 deaths per 1000	172 fewer deaths per 1000 (from 120 to 201 fewer)
1557 (nine studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to risk of bias	61/320 (19.1%)	228/1237 (18.4%)	OR 0.51 (0.23–1.14)***	240 deaths per 1000	101 fewer deaths per 1000 (from 172 fewer to 25 more)
<i>Hospitalisation</i>						
150710 (four studies)	⊕⊕⊕⊕ LOW†	1238/100585 (1.2%)	431/50125 (0.86%)	Adjusted OR 0.75 (0.66–0.89)	12 hospitalisations per 1000	3 fewer hospitalisations per 1000 (from 1 to 4 fewer)
242762 (six studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW***† due to risk of bias	1738/146410 (1.2%)	1086/96352 (1.1%)	OR 0.75 (0.66–0.86)	12 hospitalisations per 1000	3 fewer hospitalisations per 1000 (from 2 to 4 fewer)
<i>ICU admissions/mechanical ventilation/respiratory failure</i>						
1032 (six studies††)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to risk of bias, inconsistency	–	200/1032 (19.4%) Pooled Risk 13.0% (95% CI 11–15%)	–	–	–
<i>Duration of hospitalisation (days)</i>						
832 (five studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to risk of bias, inconsistency	–	832	–	–	The mean duration of hospital stay was 5.16 days (5.02–5.29)
<i>Duration of signs and symptoms (measured from onset of symptoms or treatment) (time to return to normal activity was not measured)</i>						
5842 (six studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to inconsistency	449	5393	–	–	The mean time was 0.91 standard deviations lower (1.25–0.57 lower)‡
<i>Complications – Pneumonia</i>						
150466 (three studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to inconsistency	2111/100449 (2.1%)	647/50017 (1.3%)	Adjusted OR 0.83 (0.59–1.16)	21 pneumonias per 1000	4 fewer pneumonias per 1000 (from 9 fewer to 3 more)
265276 (six studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to inconsistency	3244/166256 (2%)	1273/99020 (1.3%)	OR 0.64 (0.46–0.88)	20 pneumonias per 1000	7 fewer pneumonias per 1000 (from 2 to 10 fewer)

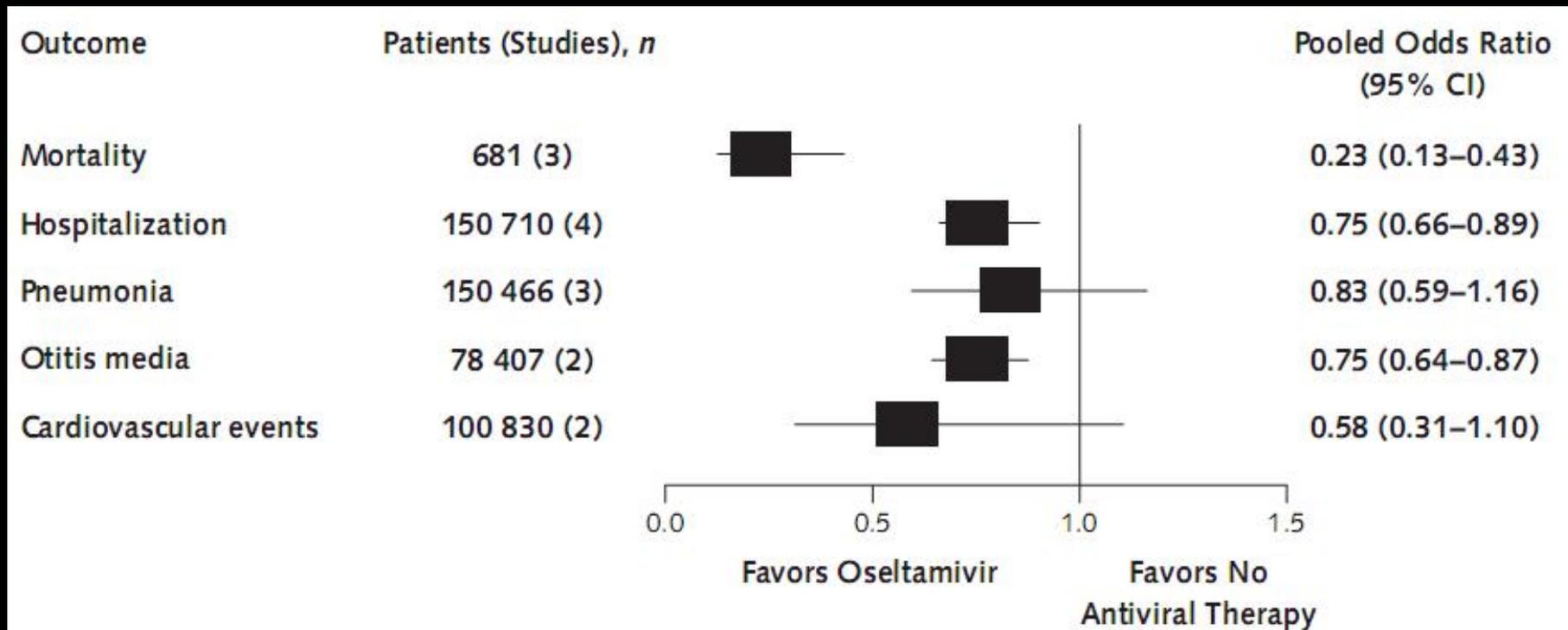
Antivirals for Treatment of Influenza

Ann Intern Med. 2012;156:512-524

A Systematic Review and Meta-analysis of Observational Studies

Jonathan Hsu, BHSc; Nancy Santesso, MLIS, RD; Reem Mustafa, MD, MPH; Jan Brozek, MD; Yao Long Chen, MSc;

David F. Cella, MD, MPH; Robert H. Shorr, MD, MPH; Christopher M. Crump, MD, MPH

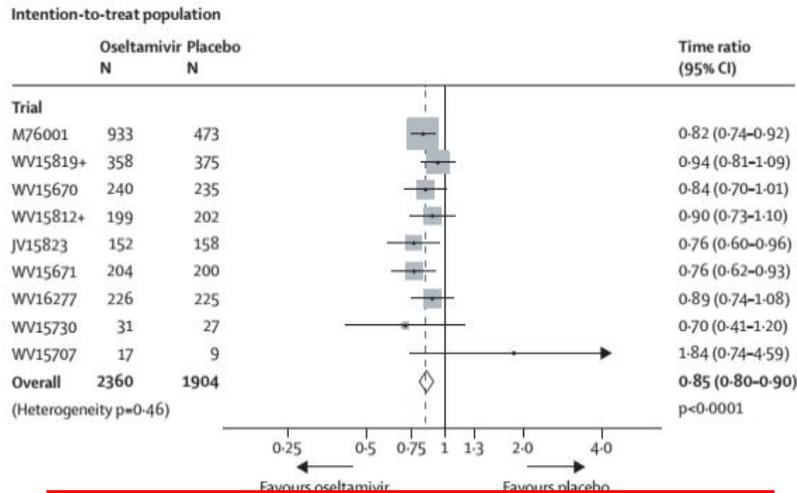


В популяции высокого риска по осложненному течению гриппа применение озельтамивира снижало летальность, частоту госпитализаций и длительность заболевания в сравнении с отсутствием проведения противовирусной терапии

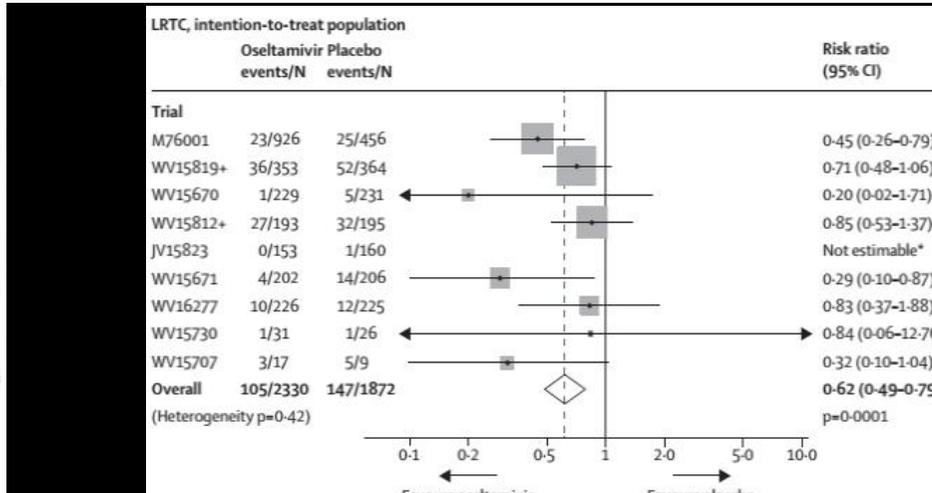
Oseltamivir treatment for influenza in adults: a meta-analysis of randomised controlled trials

www.thelancet.com Published online January 30, 2015 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62449-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62449-1)

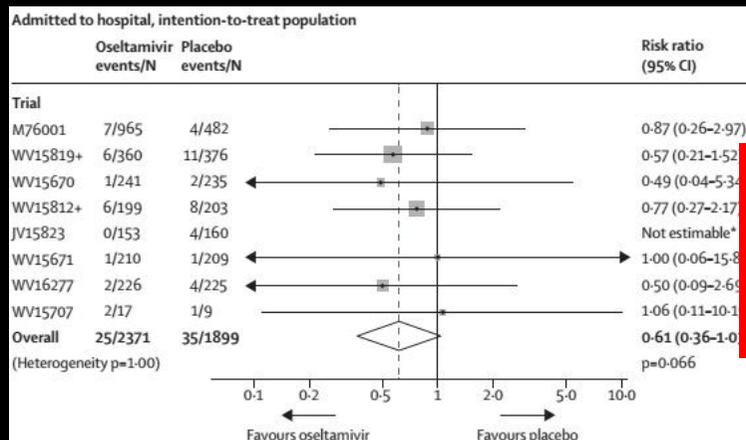
Joanna Dobson, Richard J Whitley, Stuart Pocock, Arnold S Monto



Достоверное сокращение сроков заболевания в группе озельтамивира

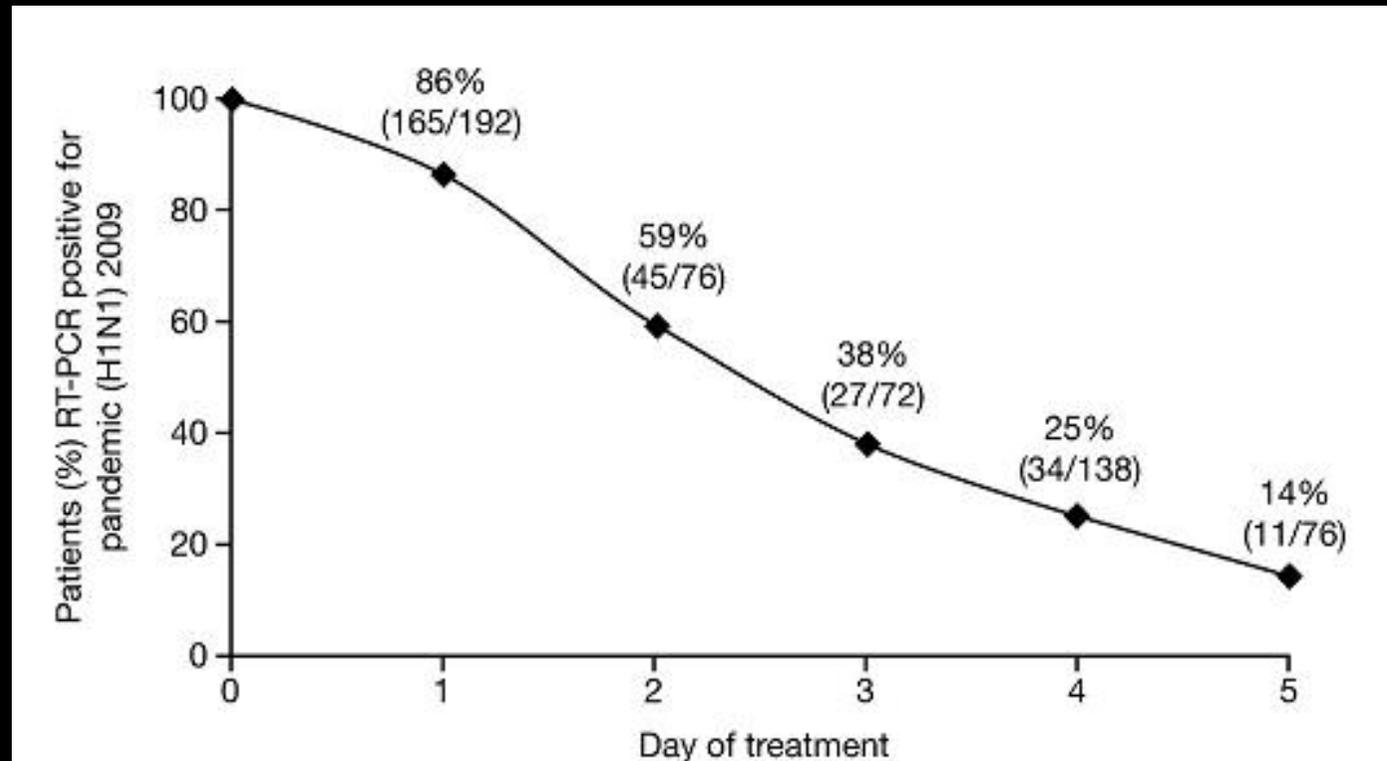


Достоверное сокращение частоты инфекций нижних дыхательных путей в группе озельтамивира



Достоверное сокращение необходимых госпитализаций в группе озельтамивира

Влияние ингибиторов нейраминидаз на длительность выделения вируса гриппа



% пациентов с гриппом H1N1pdm09 и позитивными результатами РТ-ПЦР после инициации лечения озельтамивиром (75 мг X 2 р/д 5 дней)

После 5 дня терапии только 12 из 179 пациентов (7%) имели позитивный результат ПЦР, при этом ни у одного не выделено жизнеспособного вируса гриппа.



Основные вопросы

- Кого лечим ?
- Чем лечим ?
- Когда начинаем лечить ?
- Насколько эффективно лечение?
- **Есть ли адьювантная терапия?**
- Как лечить, если этиотропная терапия не нужна?
- Химиопрофилактика гриппа?
- Что нового на горизонте терапии гриппа?

Адьювантная терапия

- У пациентов с гриппом выявляется значительная дисрегуляция иммунного ответа с повышением уровня ряда цитокинов
 - IL-6
 - CXCL8/IL-8
 - CCL2/MCP-1
 - CXCL9/MIG
 - sTNFR-1
 - γ -ИФН и др.
- Идея: использовать агенты с иммуномодулирующими свойствами, позволяющими нормализовать иммунный ответ

Адьювантная терапия: методы терапии, имеющие доказанную клиническую эффективность

- Трансфузии плазмы, полученной от реконвалесцентов, с определенным уровнем нейтрализующих АТ ($> 1:160$)
- Гипериммунный внутривенный иммуноглобулин (и IVIG, полученный от пула пациентов после 2009-2010 г.г.)

Адьювантная терапия: методы терапии, потенциально клинически эффективные (необходимы дополнительные исследования)

- N-ацетилцистеин
- Гемоперфузия с иммобилизированным полимиксином В
- Обменное переливание крови
- Статины
- Макролиды
- Агонисты рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом
- Комбинация целекоксиба и месалазина

Адьювантная терапия: методы терапии, ассоциированные с неблагоприятными исходами

- Системные ГКС - выше риск:
 - осложнений основного заболевания
 - неблагоприятного исхода
 - длительного выделения вируса из секрета дыхательных путей
 - более длительной госпитализации
 - частоты развития нозокомиальной пневмонии и инвазивной грибковой инфекции

**ОДНОЗНАЧНО НЕ РЕКОМЕНДУЮТСЯ
ДЛЯ ТЕРАПИИ ГРИППА И
ГРИППОЗНОЙ ПНЕВМОНИИ**



Основные вопросы

- Кого лечим ?
- Чем лечим ?
- Когда начинаем лечить ?
- Насколько эффективно лечение?
- Есть ли адьювантная терапия?
- **Как лечить, если этиотропная терапия не нужна?**
- Химиопрофилактика гриппа?
- Что нового на горизонте терапии гриппа?

Пациенты, не нуждающиеся в этиотропной терапии гриппа



- гроприносин
- инфлюцид
- арбидол
- амизон
-

Доказательной базы в отношении терапии гриппа и других ОРВИ нет

Пациенты, не нуждающиеся в этиотропной терапии гриппа

- **патогенетическая и симптоматическая терапия**
- двойное слепое РКИ, комбинированное ЛС (400 мг парацетамола + 4 мг хлорфенамина + 4 мг фенилэфрина) до 5 раз в день vs плацебо
- 146 пациентов 18-60 лет с ОРЗ и гриппоподобным синдромом
- Статистически значимая редукция симптомов заболевания в группе комбинированного ЛС по сравнению с плацебо в среднем на 1,5 дня



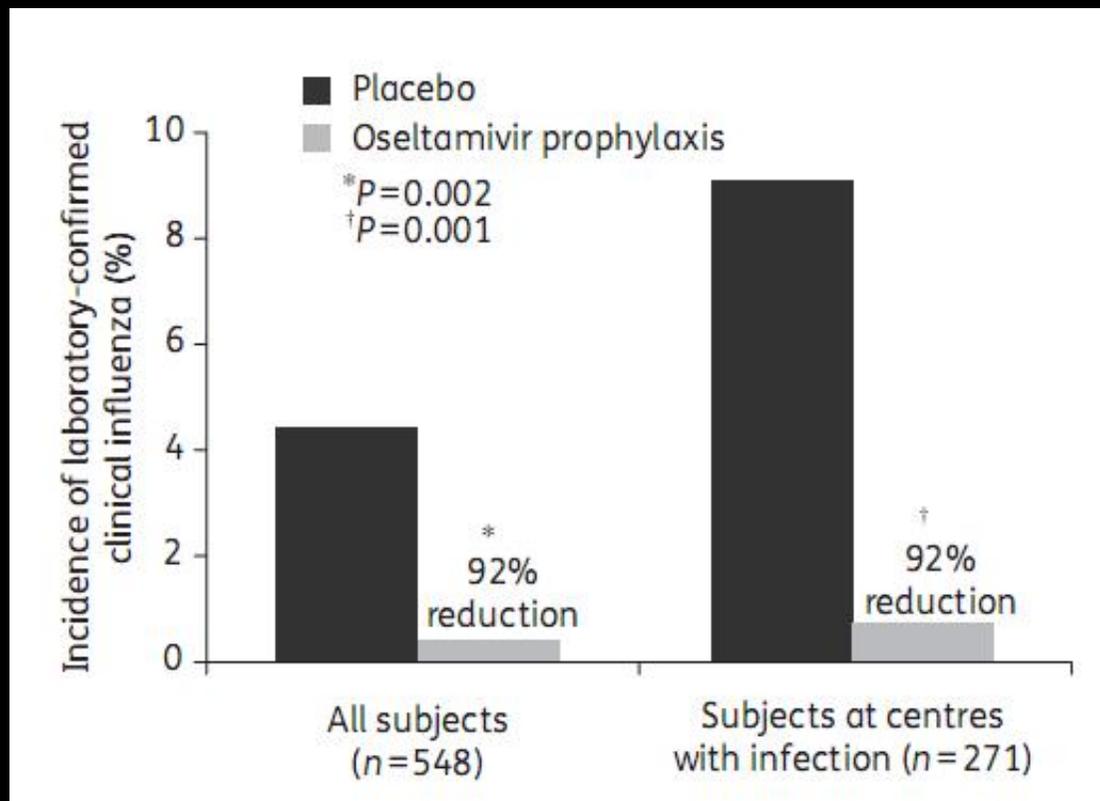
Основные вопросы

- Кого лечим ?
- Чем лечим ?
- Когда начинаем лечить ?
- Насколько эффективно лечение?
- Есть ли адьювантная терапия?
- Как лечить, если этиотропная терапия не нужна?
- **Химиопрофилактика гриппа?**
- Что нового на горизонте терапии гриппа?

Химиопрофилактика гриппа

- **Сезонная** – длительный ежедневный профилактический прием ингибиторов нейраминидазы в течение всего сезона гриппа в случае, если противопоказана противогриппозная вакцинация
 - Назначение профилактики в течение 2 недель после противогриппозной вакцинации **ВО ВРЕМЯ СЕЗОНА ГРИППА** (срок, необходимый для формирования адекватного иммунного ответа организма на вакцину)

Сезонная химиопрофилактика

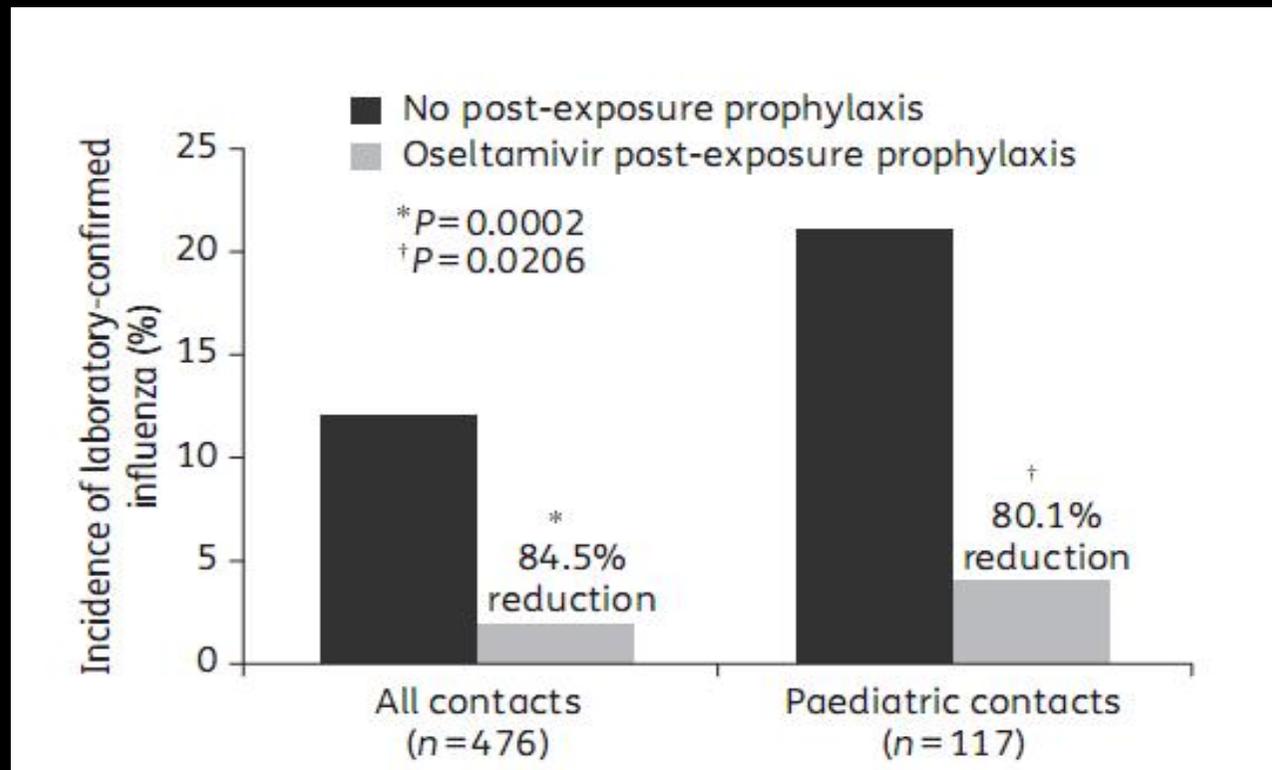


Частота лабораторно-подтвержденных случаев гриппа у пожилых резидентов домов длительного ухода, получавших 6-недельную сезонную профилактику озельтамивиром или плацебо

Химиопрофилактика гриппа

- **Постэкспозиционная** – прием ингибиторов нейраминидазы после контакта с контагиозным пациентом, болеющим гриппом (24 ч до начала болезни – 24 ч от момента разрешения лихорадки)
- В настоящее время у пациентов высокого риска осложненного течения гриппа рекомендуется вместо постэкспозиционной профилактики проводить раннюю упреждающую (преэмптивную) терапию (режим дозирования – как при лечении)

Постэкспозиционная химиофилактика



Частота лабораторно-подтвержденных случаев гриппа после контакта с больными гриппом у лиц, которые не получали и получали озельтамивир в качестве постэкспозиционной профилактики

Химиопрофилактика гриппа

- **С противоэпидемической целью** – профилактика, комбинируемая с терапией заболевших, в учреждениях закрытого типа (дома-интернаты, места сестринского ухода, хосписы и т.д.)
- Возможно профилактическое назначение ингибиторов нейраминидазы в сочетании с иммунизацией и другими мерами инфекционного контроля

Химиопрофилактика гриппа абсолютно не показана:

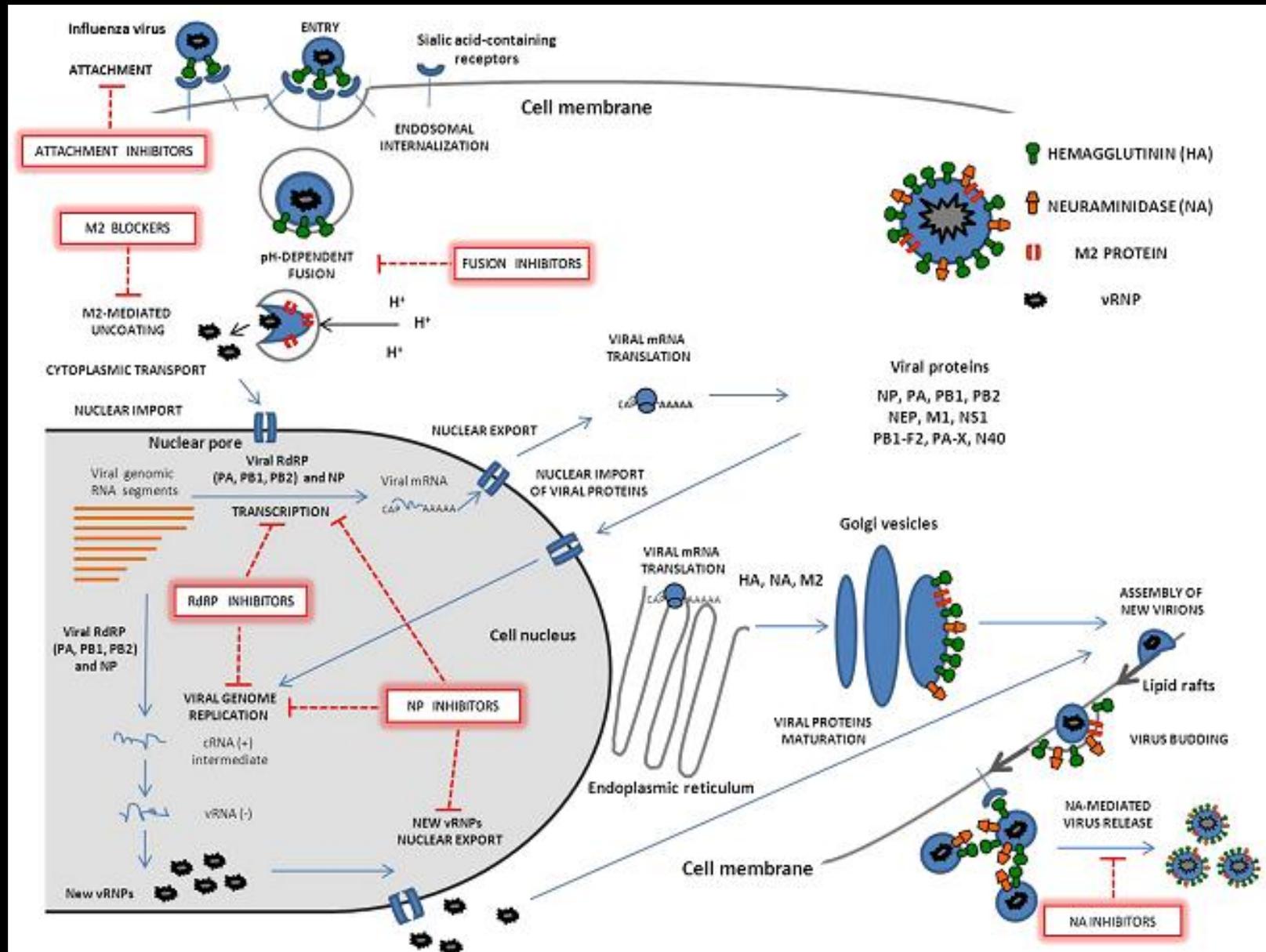
- Пациентам без факторов риска тяжелого и осложненного течения гриппа после вероятного контакта с источником заболевания
- В случае, если тесный контакт с пациентом, страдающим возможным или подтвержденным гриппом, произошел вне периода его контагиозности
- Если с момента последнего контакта с пациентом, страдающим гриппом, прошло более 4 дней



Основные вопросы

- Кого лечим ?
- Чем лечим ?
- Когда начинаем лечить ?
- Насколько эффективно лечение?
- Есть ли адьювантная терапия?
- Как лечить, если этиотропная терапия не нужна?
- Химиопрофилактика гриппа?
- **Что нового на горизонте терапии гриппа?**

Перспектива противогриппозной терапии



Заключение

- Û Единственная доступная сегодня группа ЛС, обладающая высокой активностью в отношении вируса гриппа, - ингибиторы нейраминидазы (озельтамивир, занамивир)
- Û Необходимо обязательное и как можно более раннее назначение ингибиторов нейраминидазы пациентам с тяжелым, прогрессирующим, осложненным гриппом и группам риска по осложненному течению гриппа
- Û Возможно использование методов адъювантной терапии с доказанной клинической эффективностью у пациентов с тяжелым гриппом, не отвечающих или недостаточно отвечающих на стандартную противовирусную терапию



www.infectology.bsmtu.by – официальный сайт кафедры инфекционных болезней БГМУ

- частая причина антибиотик-ассоциированной диареи (15-25%)
- основная причина псевдомембранозного колита, в ряде случаев приводящая к токсическому мегаколону, перфорации толстой кишки и развитию перитонита
- ведущая причина летального исхода при инфекционных диареях

Спасибо за внимание!

- серьезная проблема для инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения в связи с крайней устойчивостью возбудителя в окружающей среде и легкой трансмиссией между пациентами и персоналом

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета продолжают проект **"Зона ясности"**, посвященный актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.



Второй цикл **"Зона ясности: C.difficile-ассоциированная инфекция"** состоит в серии семинаров с сотрудниками организаций здравоохранения, сталкивающимися в своей клинической практике с антибиотик-ассоциированной диареей, вызванной C.difficile, и другими тяжелыми, осложненными и рецидивирующими формами данного

- Новости сайта
- Контактная информация
- Форум
- История кафедры

- Исследовательская работа
- Лечебно-консультативная работа
- Воспитательная работа

- Информация для интернов
- **Практикующему врачу**
- Юмор
- Полезные ссылки
- Библиотека материалов
- Карта сайта
- Фотоальбомы

Статистика

0000	166 242
Hits.....	234
Hosts.....	66

- статьи и монографии
- презентации выступлений
- видеолекции
- инструкции по применению
- методические рекомендации и

клинических разборов

- нормативные документы

ДЛЯ КАЖДОГО ПРАКТИКУЮЩЕГО ВРАЧА