

Профилактика и лечение на грип в условията на пандемия

Т. Георгиева*, М. Кожухарова

Национален център по заразни и паразитни болести – София

Keywords:

pandemic, influenza, new virus A (H1N1), prevention

Ключови думи:

пандемия, грип, нов вирус А (H1N1), профилактика

PREVENTION AND TREATMENT OF INFLUENZA IN PANDEMIC SITUATION

T. Georgieva, M. Kojouharova*

National Centre of Infectious and Parasitic Diseases, Sofia, Bulgaria

Summary: The preparedness of health system to implement permanent intensive epidemiological and virological control and to dispose with flexible action plan during pandemic, with sufficient stockpiles of antiviral products and vaccine in order to meet the increased needs of population from medical assistance, is of great importance. Vaccines are indisputably the best prophylactic means in the epidemic or pandemic situation, however they will not be available as early as the first pandemic wave emerge. In this period the antivirals will be the only products with specific action against the pandemic influenza virus. Two of the existing four antiviral products (AP) are effective in prevention and treatment of new influenza A (H1N1) virus – Oseltamivir phosphate (Tamiflu®) and Zanamivir (Relenza®), and they have a marketing authorisation in Bulgaria. These two AP have been administered and proved to be effective both for early treatment and prophylaxis of influenza. The available stockpiles of AP in the complex of measures against pandemic influenza should be used primarily for early treatment, especially of persons at higher risk of complications and death! Appropriate distribution of vaccines and antivirals will be of primary importance for reduction of the morbidity, the hospitalizations and the mortality, the economic loss and disorganization of social life. Expected several pandemic waves impose readiness for action of health network under the conditions of overloading for a long period of time. Bulgaria has developed National Influenza Pandemic Preparedness Plan and the measures cover all activities regarding the spread of the novel influenza A (H1N1) virus.

Пандемиите през 20-ти век. Проучванията върху дългата история на грипните пандемии и епидемиологичният опит показват, че те възникват непрегсказуемо и в появата им няма строго определена цикличност. През 20-ти век пандемиите са възниквали през относително продължителни интервали от време – до 39 години. Последната пандемия, наречена Хонконгски грип, започва през 1968 г. и е причинена от вируса А (H3N2).

Описаните през 20-ти век пандемии протичат под формата на няколко последователни вълни, като всяка следваща е с нарастваща тежест. Тази особеност е от изключително практическо значение и трябва да бъде взета предвид при планирането на профилактичните мерки, особено на мерките, свързани с разработването на пандемична ваксина. Такава ваксина е трудно да бъде осигурена за първата вълна на пандемията, но нейното наличие за следващите вълни ще е необходимо и ще бъде от голяма полза.

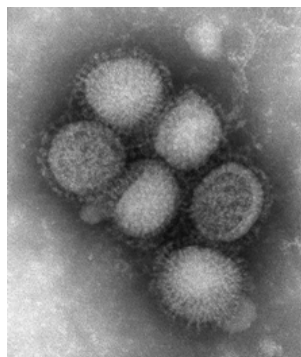
*E mail: tgeorgieva@ncipd.org

Тежестта на всяка пандемия основно зависи от вирулентността на вируса, способността му за лесно разпространяване сред хората и нивото на колективния имунитет, съответно възприемчивостта на хората към новия пандемичен подтип. Тези фактори не могат да бъдат контролирани и пандемията не може да бъде избегната или преустановена, но неблагоприятните последици от нея могат да бъдат значително по-малко при условие, че обществото е предварително подготвено. От особено значение е готовността на здравната система да упражнява постоянен интензивен епидемиологичен и вирусологичен надзор и да разполага с гъвкав план за действие по време на пандемия, с достатъчно количество антивирусни препарати и ваксина, за да може да посрещне многократно нарастналите нужди на населението от медицинска помощ [1].

Посочените факти обясняват изключителната активност на националните здравни системи и международните организации – Световната здравна организация (СЗО) и Европейския център за профилактика и контрол на болестите (ECDC) и усилията, които се полагат на този етап, за да бъде здравеопазването в света готово за координирани адекватни действия в условията на пандемия. България има разработен „Национален план за готовност за грипна пандемия“, мерките в който покриват изцяло противоепидемичната дейност и по отношение на новия грипен вирус А(Н1N1)у, който се разпространява в момента.

Поява на нов подтип грипен вирус А(Н1N1). Тежестта на заболяването от грип зависи от редица фактори. Известно е, че появата на нов подтип грипен вирус, към който населението няма имунитет, винаги е причина не само за много висока заболяемост, но и за съществено по-висок процент тежки форми, усложнения и висока смъртност. Освен това, понякога се разпространяват щамове, родствени на познатите типове грипни вируси, които притежават по-висока вирулентност и тогава заболяванията също протичат по-тежко. Първоначалните лабораторни

тестове за определяне на новия грипен вирус А(Н1N1), показаха неговото голямо сходство с обичайно циркулиращите вируси при свине в Северна Америка. При по-нататъшните проучвания се установи, че всъщност съществуват много различия. Новият пандемичен вирус притежава два гена от свински грипни вируси, циркулиращи при свинете в Европа и Азия, както и гени от птичи вируси и от човешки вируси. Това даде основания на учените да го нарекат „четворно рекомбиниран“ вирус (фиг. 1) [2]. Засега неговата контагиозност е близка до тази на сезонния грип, но прави впечатление, че заболяването се разпространява по-бързо в сравнение с предходни пандемии и то основно сред младите хора (от 10 до 45 години). Тежестта на заболяването варира от леки симптоми до тежко протичане със смъртен изход. Повечето хора, били в контакт с вируса, развиват леко заболяване и се възстановяват без антивирусно лечение и медицински грижи. Тежестта на инфекцията в голяма степен се определя от състоянието на организма. Много тежки случаи, при които се налага хоспитализация, засега са наблюдавани при хора с придружаващи заболявания или отслабена имунна система [3].



Фиг.1 Новият грипен вирус А(Н1N1)у

Усложненията, които се наблюдават при хоспитализираните пациенти в резултат на тежко протичане на грипа, са предимно бързо прогресиращи сериозни заболявания на долните дихателни пътища. Други често срещани усложнения при заразените са вторични

те бактериални инфекции, рабдомиолиза с бъбречна недостатъчност, миокардит, както и обостряне на хронични заболявания (напр. астма и сърдечно-съдови заболявания). Няколко хоспитализирани пациенти в Мексико са развили пневмония, предизвикана от типични нозокомиални причинители [4]. Наблюдението върху пандемичния вирус продължава, поради възможността от промяна в неговите характеристики.

Основни компоненти на системата от мерки, които здравеопазването трябва да предприеме в условията на грипна пандемия са екстрената профилактика с противогрипни ваксини и антивирусни препарати и специфичната терапия с антивирусни препарати, при което от особено значение е те да бъдат адекватно използвани.

Имунопрофилактика на грипа.

Ваксинацията е основно средство за профилактика на грипа, както в междупандемичните периоди, така и по време на пандемия. В момента се разработва пандемична ваксина на базата на циркулиращия нов грипен вирус А(Н1N1)v. В основата на технологичните разработки е вирус от „div“ тип, изолиран от пациент в Калифорния – А/California/04/2009 (Н1N1)v [5]. През месец май този щам А(Н1N1) вирус беше разпределен на производителите на ваксина като първа стъпка към началото на производство. Колабориращите центрове на СЗО произведоха *ваксинални щамове*, както по генетична технология с обратна транскриптаза, така и с ре-асортиране. Повечето производители предпочетоха щамове, произведени чрез ре-асортиране, които съдържат препоръчаните хемаглутинин и навраминагза. Тези щамове могат да се развият в култура от кокоши ембрион или клетъчна култура, в зависимост от предпочитанието на производителя. Изработената ваксина вероятно ще бъде моновалентна и поради липсата на имунитет на населението към новия вирус ще трябва да бъде прилагана двукратно (с интервал 4-6 седмици) с оглед постигане на добър имунен отговор. Няколко фармацевтични компании търсят възможност за употреба

на адюванти при производството на новата ваксина. Адювантите са съединения, които прибавени към ваксината, увеличават нейната имуногенност. Използването на адювант от една страна ще намали необходимото количество антиген във ваксината и ще позволи производството на значително по-големи количества, а от друга ще повиши ефикасността и ще създаде възможност за прилагане само на една доза. Възможно е обаче, да се увеличи времето необходимо за регистрация на една такава ваксина, тъй като няма опит с адюванти при производството на сезонните грипни ваксини.

Очаква се първите дози пандемична ваксина (преминала всички изпитания за ефикасност и безопасност) да бъдат предоставени за употреба през септември-октомври. В началния период, когато няма да има достатъчно количество ваксина, е необходимо тя да бъде разпределена на предварително определени и съгласувани приоритетни групи от населението. Такива са:

1. Професионални групи, свързани с извършване на основни дейности, необходими на обществото и отговарящи за запазването на важните обществени функции

Целта на имунизирването на тези групи е да се поддържа нормално функциониране и да не се допусне дезорганизация на обществото в условията на грипна пандемия. Имунизирването на лицата, работещи в сферата на общественото здравеопазване ще помогне до известна степен за редуциране на заболяемостта и смъртността и ще осигури по-добър достъп на населението до медицинска помощ. За нормалното протичане на основни обществени функции от съществено значение са: ръководният персонал на националната администрация, носещ важни обществени отговорности, както и персоналят в отбраната, полицията, противопожарните служби, в сферата на услугите – водоснабдяване и канализация, енергетика, транспорт и телекомуникации.

2. Групи от населението, с повишен риск от усложнения, хоспитализации и смърт

Цел на имунизацията на тези групи: да се

намалят усложненията, необходимостта от болнично лечение и смъртността. По принцип това са същите групи, на които се препоръчва да се имунизират преди началото на всеки грипен сезон:

- лица от всички възрастови групи с хронични заболявания;
- лица над 65 – годишна възраст.

В зависимост от наличната информация, при вече започналата пандемия, ваксината ще се пренасочва приоритетно за осигуряване на най-силно застрашените възрастови групи, които могат да бъдат различни от предполагаемите в момента, в зависимост от особеностите на пандемичния щам – например, засега се установява преобладаващо засягане на малките деца и младите хора в активна възраст и на бременните жени, но не може да се прогнозира със сигурност, че и в разгара на пандемията това ще бъдат основните рискови групи. Една от основните функции на епидемиологичния надзор е да осигурява постоянно актуализиращи се данни относно променящите се характеристики на новия вирус, вкл. и специфичните рискови групи.

3. Лица без рискови медицински фактори (здравя възрастни и деца)

Цел на имунизацията на тези групи: да се намали необходимостта от медицинска помощ и натовареността на лечебните заведения; да се поддържа нормална социална и икономическа активност на обществото и да се ограничат финансовите загуби (свързани с отсъствието от работа поради болест на работници и служители или поради болест на членовете на семействата им) [1].

Едновременно с разработването на пандемична ваксина, продължава и производството на сезонните грипни ваксини. Ежегодно от сезонен грип в света умират над 500 000 души, затова СЗО не препоръчва спиране на производството им. В момента се произвежда ваксината за северното полукуло за грипен сезон 2009–2010 г. Тя няма да осигури защита срещу пандемичния вирус, но е препоръчителна за "традиционните" рискови групи – възрастни хора, бременни жени, хора с придружаващи заболявания [6].

Профилактика и терапия на грипа с антивирусни препарати. По време на пандемичния период широко приложение за терапия и екстрена профилактика ще намерят химиопрепаратите със специфично антивирусно действие. Те са важно допълнение към ваксините за осъществяване на успешен контрол на грипа. Препаратите амантадин и ремантадин са ефективни само срещу грипните вируси от тип А и действат в ранния стадий на вирусната репликация, поради което се приемат в първите 1-2 дни след контакта с болен от грип с профилактична цел или в първите 1-2 дни от началото на заболяването – с терапевтична цел. Изследванията показват, че новият грипен вирус А(Н1N1)v е резистентен към тях, но е чувствителен към лицензираните през 1999 г. две нови противовъзпалителни химиотерапевтични средства: Oseltamivir phosphate (*Tamiflu*[®]) и Zanamivir (*Relenza*[®]). Това са инхибитори на неврамингидазата, ефективни по отношение на грипните вируси тип А и тип В. И двата препарата са регистрирани и разрешени за употреба в България. Tamiflu се използва за лечение на грип при възрастни и деца над 1 година и за профилактика на грип при възрастни и младежи над 13-годишна възраст. Relenza се използва за лечение или профилактика на грип при възрастни и деца ≥ 5 години. Тъй като се приема инхалаторно, Relenza не се препоръчва за пациенти с тежка астма или други хронични заболявания на дихателните пътища. Лечението трябва да започне колкото е възможно по-рано – до 48 часа след появата на симптомите при възрастни и до 36 часа след появата на симптомите при деца.

Възможни варианти за използване на антивирусните препарати са:

- **Профилактика с антивирусни препарати (продължителна, краткосрочна, постекспозиционна)** – не се препоръчва като масова практика по редица причини, включително и поради риска от селектиране на резистентни щамове. При всеки конкретен казус решението следва да се вземе от лекар-специалист.

- **Лечението** на болелите е основното приложение на антивирусните препарати
- Лечението е ефективно само ако бъде започнато рано – в рамките на първите 48 часа от началото на заболяването
- Особено важно е за хора от рискови групи, които не са били имунизирани поради противопоказания, липса на ваксина или други причини [1]

Според последните препоръки на ECDC за използването на антивирусни препарати по време на пандемия, приоритет в лечението трябва да имат хората с тежко протичащ грип, дори когато са минали 48 часа от началото на симптомите. Следват хората с по-висок риск от развитие на тежко заболяване – възрастни хора, хора с хронични заболявания, медицински персонал, който е в директен контакт с пациентите (възможна е промяна на рисковите групи в хода на пандемията!). Ако едновременно циркулират пандемичен и сезонен грипен вирус, съответните високорискови групи трябва да се комбинират. В зависимост от наличните количества антивирусни средства, следващата група на която те трябва да се предоставят са всички хора, при които започва заболяване, в първите 48 часа от началото на симптомите. На последно място антивирусните препарати трябва да се използват за профилактика и то само по лекарско предписание и при условие, че съответната страна има достатъчно големи запаси. Не се препоръчва домашно запасяване с тези медикаменти в условията на ограничени доставки, макар че някои хора ще очакват и изискват това, както показва опитът с птичия грип.

Специална група са медицинските работници, които са в директен контакт с пациентите. На тях трябва да бъде осигурена защита със съответните лични предпазни средства (ЛПС), а в случай на заболяване трябва да получат незабавно антивирусни препарати и да си останат в къщи [7]. В зависимост от риска от противоепидемичните мерки, които трябва да се прилагат са:

а. При всички дейности, свързани с обслужването на пациенти:

- Измиване на ръцете с вода и сапун или хигиенна дезинфекция с кожен дезинфектант на алкохолна основа преди и след употребата на ЛПС и контакт с пациента;
- Използване на маска при влизане в стаята на пациента и по време на всички дейности;
- При наличие на допълнителен риск от изпръскване с телесни течности, секрет и екскрети се използват допълнително:
 - нестерилни ръкавици за еднократна употреба;
 - гумена или синтетична престилка;
 - защитни очила или шлем за конюнктивална защита [8].

б. При високорискови процедури (напр. свързани с образуване на аерозол при бронхоскопия, ендотрахеална интубация, небулайзери или кардиопулмонерна ресусцитация):

- Допълнителни защитни мерки – използване на респираторна маска FFP2 по европейски стандарт (N^o95 по американски стандарт) или с по-високо ниво на филтрация.

Симптоматичното лечение на пациентите включва антипиретици, като парацетамол или ацетаминофен при температура и болки, и течности за рехидратация, ако е необходимо. Салицилати (като аспирин и аспирин-съдържащи продукти) не трябва да се използват при деца и млади хора (на възраст под 18 години), поради риск от развитие на синдром на Reye. Специфичните фактори, които обуславят повишен риск от прогресиране на заболяването, са недостатъчно изяснени. Медиците трябва да следят за признаци на клинично влошаване (например затруднено дишане, болки в гърдите, кашлица с оцветени храчки, променено ниво на съзнание и обърканост) и да насочват незабавно тези пациенти за хоспитализация. Трябва да се следят внимателно и всички съпътстващи заболявания (като имунодефицитни състояния, хронични белодробни и сърдечно-съдови забо-

лявания, диабет). Известно е, че бременните жени са с повишен риск от усложнения, както от сезонен, така и от птичи А (H5N1) и пандемичен грип. Няколко завършили фатално хоспитализации са съобщени при бременни жени, заразени с новия вирус. Следователно, при съмнителни или потвърдени случаи на А (H1N1)v инфекция при бременни жени е необходимо внимателно наблюдение и лечение с антивирусни препарати, ако то е в съответствие с националната лекарствена политика [4].

По време на пандемията ще възникне масова необходимост от широк достъп до медицинска помощ и профилактични и лечебни средства, значително надвишаваща оби-

чайните потребности. Очакваните няколко последователни вълни на пандемията налагат създаване на готовност за действия на здравната мрежа в условия на пренатоварване за продължителен период от време.

Оптималното използване на наличните количества ваксина и антивирусни средства ще цели повлияване на нивото на заболяемост и намаляване на смъртността, успоредно с максимално осигуряване на възможности за нормално функциониране на системата на здравеопазване, поддържане на сигурността на страната, основните отрасли на икономиката и обслужващата сфера, както и намаляване на икономическите загуби.

Книзопис:

1. НЦЗПБ, МЗ. Национален план на Република България за готовност за грипна пандемия – Редактирано издание, 2008
2. Centers for Disease Control and Prevention. Novel H1N1 Flu, 30 June 2009 <http://www.cdc.gov/h1n1flu/qa.htm>
3. World Health Organization. What is the new influenza A(H1N1)?, 11 June 2009 http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/about_disease/en/index.html
4. World Health Organization. Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial guidance, 26 May 2009
5. World Health Organization. Availability of a candidate reassortant vaccine virus for the novel influenza A (H1N1), 19 June 2009
6. World Health Organization. Vaccines for the new influenza A (H1N1), 27 May 2009 http://www.who.int/csr/disease/swineflu/frequently_asked_questions/vaccine_preparedness/en/index.html
7. European Centre for Disease Prevention and Control. Guidance report: Public health use of antivirals during influenza pandemics, 1 July 2009
8. European Centre for Disease Prevention and Control. Interim ECDC public health guidance on case and contact management for the new influenza A (H1N1)v virus infection, 19 May 2009