



УО «Белорусский государственный медицинский
университет»
Кафедра инфекционных болезней

Этиотропная терапия гриппа и его осложнений

Доцент Н.В.Соловей

2019 г.

Clinical Infectious Diseases

IDSA GUIDELINE



Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza^a

Timothy M. Uyeki,¹ Henry H. Bernstein,² John S. Bradley,^{3,4} Janet A. Englund,⁵ Thomas M. File Jr,⁶ Alicia M. Fry,¹ Stefan Gravenstein,⁷ Frederick G. Hayden,⁸ Scott A. Harper,⁹ Jon Mark Hirshon,¹⁰ Michael G. Ison,¹¹ B. Lynn Johnston,¹² Shandra L. Knight,¹³ Allison McGeer,¹⁴ Laura E. Riley,¹⁵ Cameron R. Wolfe,¹⁶ Paul E. Alexander,^{17,18} and Andrew T. Pavia¹⁹

IDSA Influenza Clinical Guidelines 2018 • CID 2018:XX (XX XXXX) • 1



Основные вопросы этиотропной терапии гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- Как быстро необходимо начинать лечить?
- Какова эффективность и безопасность этиотропной терапии гриппа?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом / осложненном гриппе, используя дополнительные ЛС?
- Что нового предложено для терапии гриппа?



Основные вопросы этиотропной терапии гриппа

- **Кого лечим?**
- Чем лечим?
- Как быстро необходимо начинать лечить?
- Какова эффективность и безопасность этиотропной терапии гриппа?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом / осложненном гриппе, используя дополнительные ЛС?
- Что нового предложено для терапии гриппа?

Этиотропная терапия гриппа назначается обязательно (абсолютные показания)

- Как можно раньше детям и взрослым с подтвержденным или предполагаемым гриппом, независимо от наличия противогриппозной вакцинации в текущем году, которые:
 - ГОСПИТАЛИЗИРОВАНЫ (независимо от длительности заболевания перед госпитализацией)
 - имеют тяжелое, прогрессирующее или осложненное течение заболевания (независимо от длительности заболевания)
 - являются группой риска по осложненному течению гриппа

Пациенты группы риска по тяжелому и осложненному течению гриппа:

- дети до 2 лет, взрослые 65 лет и старше
- беременные женщины на любом сроке и родильницы в течение 2 недель после родов
- 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
- иммунокомпрометированные пациенты: медикаментозная иммуносупрессия, продвинутые стадии ВИЧ и т.д.)
- пациенты моложе 18 лет, длительно получающие аспирин или салицилат-содержащие ЛС
- лица с патологическим ожирением ($ИМТ \geq 40$)
- постоянно проживающие в домах-интернатах, учреждениях длительного ухода

Этиотропная терапия гриппа может назначаться (относительные показания, на усмотрение врача):

- детям и взрослым с подтвержденным или предполагаемым гриппом, независимо от наличия противогриппозной вакцинации в текущем году, не относящимся к группе риска по осложненному течению гриппа, которые являются:
 - амбулаторными пациентами с длительностью заболевания \leq 2 дней до момента обращения за медицинской помощью
 - амбулаторными пациентами и имеют членов семьи, которые в группе высокого риска тяжелого и осложненного течения гриппа в случае инфицирования (особенно с ИДС)
 - медицинскими работниками, оказывающими помощь пациентам с высоким риском тяжелого и осложненного течения гриппа



Основные вопросы этиотропной терапии гриппа

- Кого лечим?
- **Чем лечим?**
- Как быстро необходимо начинать лечить?
- Какова эффективность и безопасность этиотропной терапии гриппа?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом / осложненном гриппе, используя дополнительные ЛС?
- Что нового предложено для терапии гриппа?

Возможности этиотропной терапии

РИМАНТАДИН

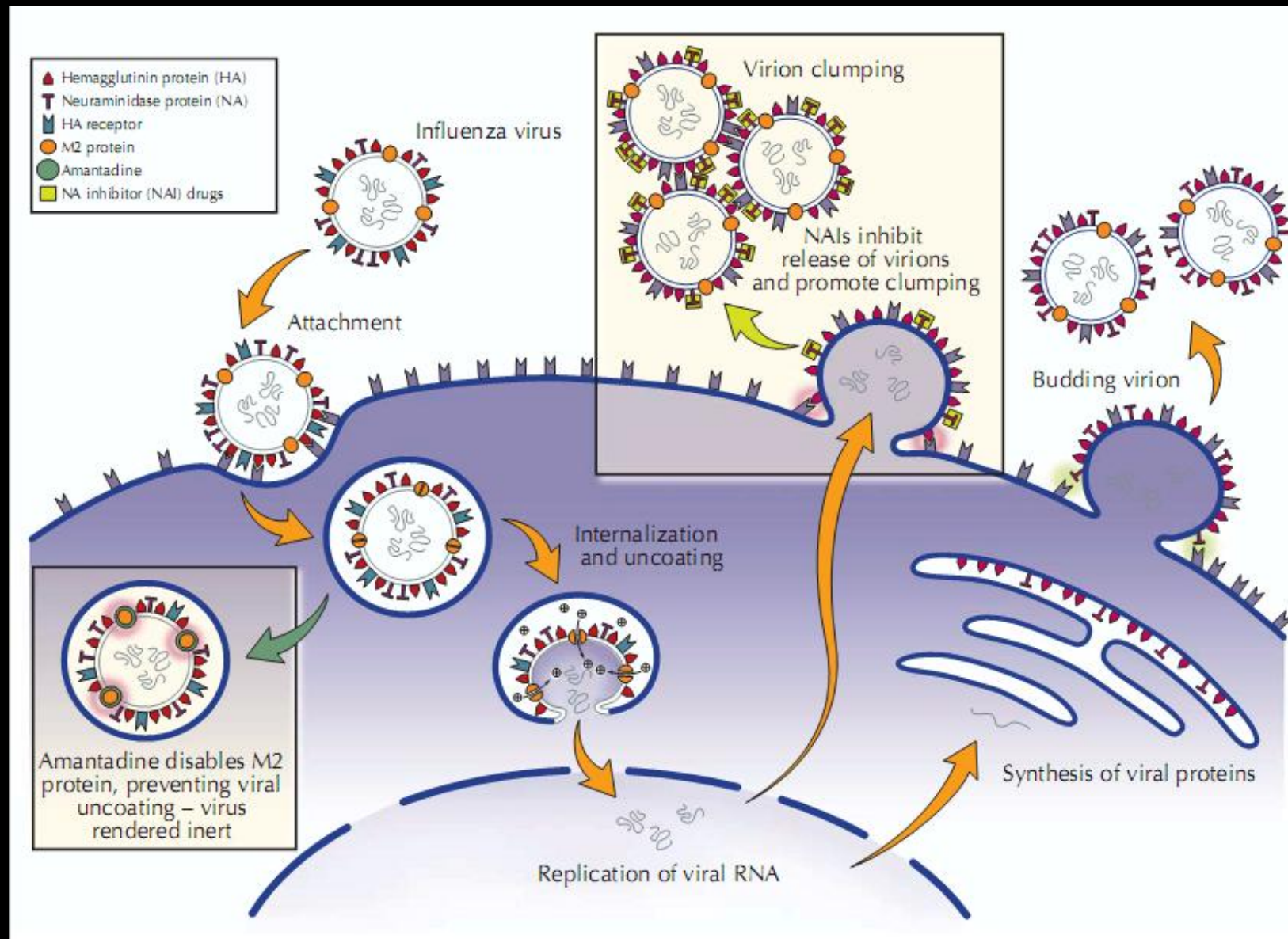


АМАНТАДИН



Блокаторы M2-каналов

Адамантаны: механизм действия



Резистентность вируса гриппа к адамантанам

- **Природная резистентность: грипп В, грипп А/Н1N1pdm09**
- 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

Блокаторы М2-
каналов
(римантадин)

В настоящее
время не
назначаем
пациентам! Не
работают против
циркулирующих
вариантов
вирусов гриппа!



Ингибиторы
нейраминидазы
(озельтамивир,
занамивир)

Единственно
доступная сегодня в
нашей практике
группа эффективных
противогриппозных
ЛС!

Возможности этиотропной терапии

ОЗЕЛЬТАМИВИР (ТАМИФЛЮ, ФЛУСТОП)

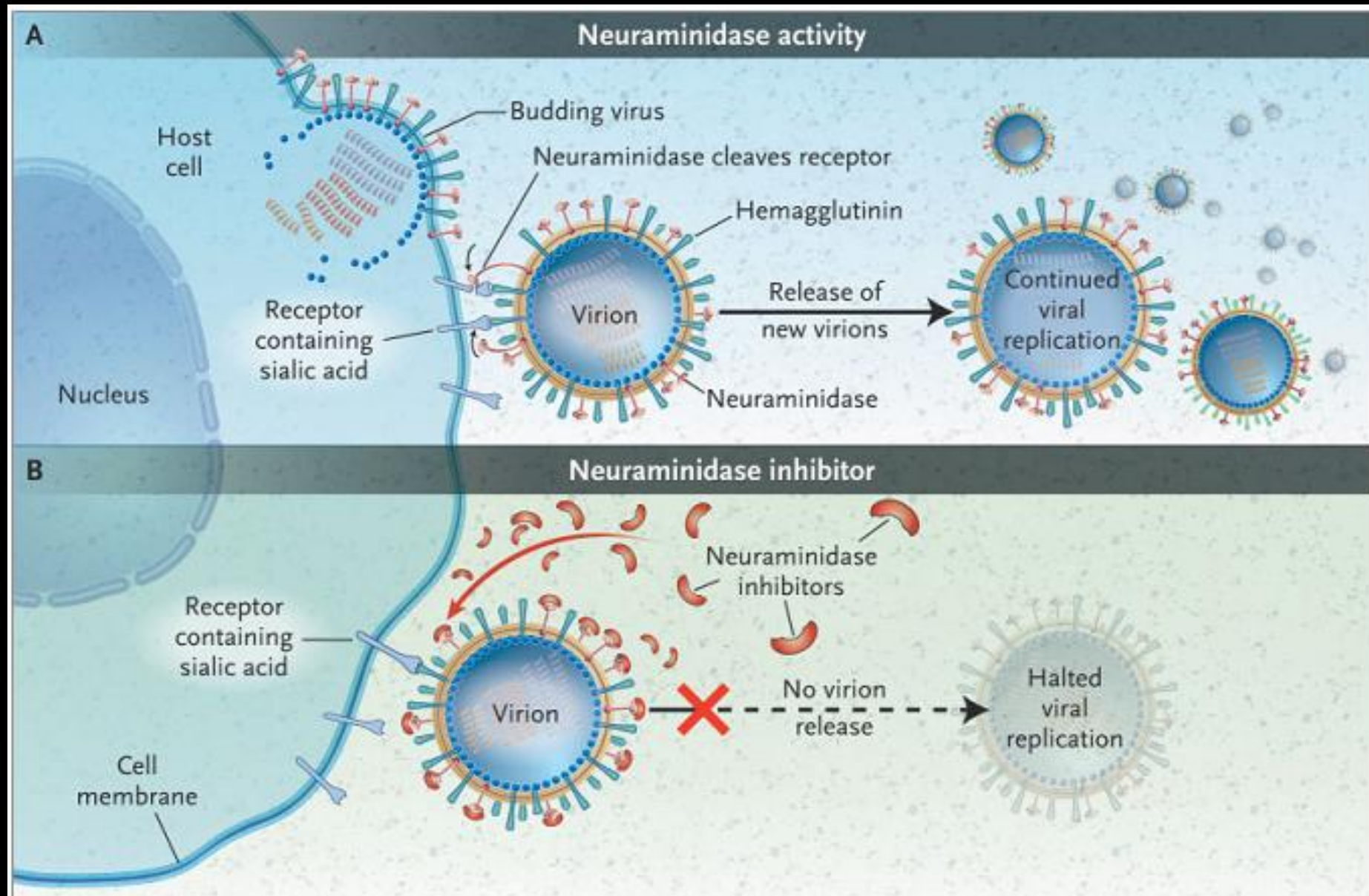


ЗАНАМИВИР (РЕЛЕНЗА)



Ингибиторы нейраминидазы

Ингибиторы нейраминидазы: механизм действия



Резистентность к ингибиторам нейраминидазы: данные FluView (на 12.01.19)

Assessment of Virus Susceptibility to Neuraminidase Inhibitors Using Next-Generation Sequencing Analysis and/or Neuraminidase Inhibition Assay

Type/Subtype or Lineage	Inhibition of Neuraminidase Activity by Antiviral Drug								
	Oseltamivir			Peramivir			Zanamivir		
	Virus Tested (n)	Reduced, Number (%)	Highly Reduced, Number (%)	Virus Tested (n)	Reduced, Number (%)	Highly Reduced, Number (%)	Virus Tested (n)	Reduced, Number (%)	Highly Reduced, Number (%)
Total Viruses	497	1 (0.2%)	0 (0%)	497	0 (0%)	0 (0%)	497	0 (0%)	0 (0%)
A(H1N1)pdm09	303	1 (0.3%)	0 (0%)	303	0 (0%)	0 (0%)	303	0 (0%)	0 (0%)
A(H3N2)	141	0 (0%)	0 (0%)	141	0 (0%)	0 (0%)	141	0 (0%)	0 (0%)
B/Victoria	15	0 (0%)	0 (0%)	15	0 (0%)	0 (0%)	15	0 (0%)	0 (0%)
B/Yamagata	38	0 (0%)	0 (0%)	38	0 (0%)	0 (0%)	38	0 (0%)	0 (0%)

FLUVIEW

A Weekly Influenza Surveillance Report Prepared by the Influenza Division



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

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(Н5Н1)

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 H275Y); R озельтамивир, S занамивир
- группы риска:
 - пациенты с иммуносупрессией, длительно выделяющие вирус во время терапии 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>

Режимы дозирования озельтамивира

	Лечение (5 дней)	Профилактика (10 дней)
Взрослые	75 мг X 2 раза/д	75 мг X 1 раз/д
Дети ≥ 12 мес		
≤ 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

Двойная доза озельтамивира не нужна пациентам с тяжелым гриппом!

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

Двойная доза озельтамивира не нужна пациента с патологическим ожирением!

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.

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

Journal of
Antimicrobial
Chemotherapy

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**

Озельтамивир: побочные эффекты

- **характерна хорошая переносимость**
- наиболее часто – транзиторная тошнота и/или рвота, как правило, после приема первой дозы ЛС (10-15%)
- редко – головная боль, абдоминальные боли
- **не обладает гепатотоксичностью – это миф!**
- 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. Pharmacoevidiol Drug Saf 2013; 22:335

Toovey et al. Adv Ther 2012; 29:826

Субстанция озельтамивира, используемая для ЛС «Флустоп», официально сертифицирована ВОЗ в 2009 г.

Реестры УП Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении

rceth.by/Refbank/reestr_lekarstvennih_sredstv/results

ВНИЗ

Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

➔ Реестр лекарственных средств Республики Беларусь

Ход рассмотрения заявок по лекарственным средствам

Перечень лекарственных средств, забракованных контрольно-аналитическими лабораториями

Реестр медицинской техники и изделий медицинского назначения Республики Беларусь

Реестр биомедицинских клеточных продуктов

Государственный гигиенический регистр Республики Беларусь

Согласование рекламы

Поиск в «Реестр лекарственных средств Республики Беларусь»

справка по поиску ?

Наименование лекарственного средства: с любой частью ▼ ☐ исключить +

Международное наименование: с любой частью ▼ ☐ исключить +

Тип лекарственного средства: с любой частью ▼ ☐ исключить +

Производитель: с любой частью ▼ ☐ исключить +

Формы выпуска: с любой частью ▼ ☐ исключить +

Заявитель: с любой частью ▼ ☐ исключить +

Номер регистрационного удостоверения: с любой частью ▼ ☐ исключить +

Дата регистрации: по date

Срок действия: по date

Поиск Очистить форму

Найдено 3 записей - 1 страниц Записей на странице 20 50 100 Сортировка по Торговое наименование а-я я-а

Отображать: ☒ Инструкции ☐ Формы выпуска

№ п/п	Торговое наименование	Международное наименование	Производитель	Заявитель	Номер удостоверения	Дата регистрации	Срок действия	Оригинальное
1	ОСЕЛЬТАМИВИРА ФОСФАТ	Oseltamivir	Cipla Ltd, Индия	Государственное предприятие АКАДЕМФАРМ, Республика Беларусь	1360/10/12/15/16	02.10.2015	02.10.2020	
2	ТАМИФЛЮ инструкция: по	Oseltamivir	Roche S.p.A., Италия	F.Hoffmann-La Roche Ltd, Швейцария	10185/13/15	02.12.2013	02.12.2018	оригинальное

Субстанция озельтамивира, используемая для ЛС «Флустоп», официально сертифицирована ВОЗ в 2009 г.

Medicines/finished pharmaceutical products



Reference Number: IN001

Date of prequalification: 13 May 2009

Basis of listing: Prequalified by WHO

Status: Active

INN: Oseltamivir (phosphate)

Therapeutic area: Influenza

Dosage form & strength: Capsules, hard 75mg

Storage condition: Do not store above 25°C

Shelf life (months): 24

Packaging: HDPE Bottle:30x1; Blister Alu/PVC/PE/PVdC:10x1

Applicant:

Cipla Ltd, Cipla House, Peninsula Business Park, Ganpatrao Kadam Marg, Lower Parel, Mumbai, Maharashtra, 400 013, India

FPP Manufacturing Site:

Cipla Ltd, Unit 7, Plot No L-139 to L-147-1, S-103 to S-105, S-107 to S-112 & M-61 to M-63, Verna Industrial Estate, Salcette, Goa, 403 722, India

API Manufacturing Site:

(Oseltamivir (phosphate)) Cipla Ltd, Plot D-22 MIDC Industrial Area, Kurkumbh Village, Taluka-Daund, Pune District, Maharashtra, 413 802, India

FPP WHO Public Inspection Reports:

Cipla Ltd - Unit-III, IV, VII and PD-II - (13 - 17 June 2016),
Salcette, India

API WHO Public Inspection Reports:

Cipla Ltd, Unit I, II & III - (07 - 15 March 2016),
Kurkumbh, India

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

Занамивир: побочные эффекты

- в целом 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

Возможна ли пролонгация этиотропной терапии гриппа ингибиторами нейраминидазы свыше 5 дней?

Врач может рассматривать пролонгацию противовирусной терапии гриппа свыше 5 дней в следующих ситуациях:

- у пациентов с предполагаемым или диагностированным иммунодефицитным состоянием
- у пациентов, требующих госпитализации с тяжелым поражением нижних отделов дыхательных путей (особенно, РДСВ или пневмонией)

так как в этих случаях по данным исследований вирусная репликация часто более длительная



«Иммуномодуляторы» и терапия гриппа

- инфлюцид
- анаферон, виферон, циклоферон и др. «фероны»
- арбидол
- амизон
- ингавирин
- кагоцел.....

Убедительной доказательной базы, показывающей эффективность в отношении гриппа, нет.

Не должны назначаться пациентам, у которых есть АБСОЛЮТНЫЕ показания для противовирусной терапии гриппа



Основные вопросы этиотропной терапии гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- **Как быстро необходимо начинать лечить?**
- Какова эффективность и безопасность этиотропной терапии гриппа?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом / осложненном гриппе, используя дополнительные ЛС?
- Что нового предложено для 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 тяжелому и 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 Yang^{1*}, Bin Cao^{2*}, 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 H1N1pdm09, 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.



Основные вопросы этиотропной терапии гриппа

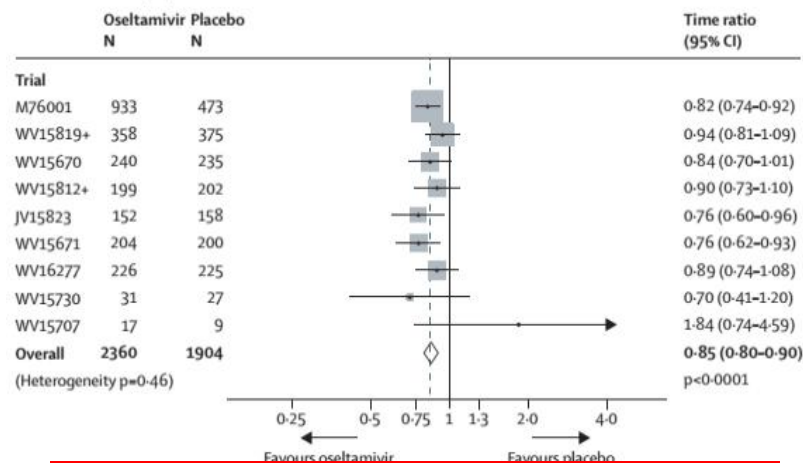
- Кого лечим?
- Чем лечим?
- Как быстро необходимо начинать лечить?
- **Какова эффективность и безопасность этиотропной терапии гриппа?**
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом / осложненном гриппе, используя дополнительные ЛС?
- Что нового предложено для терапии гриппа?

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)

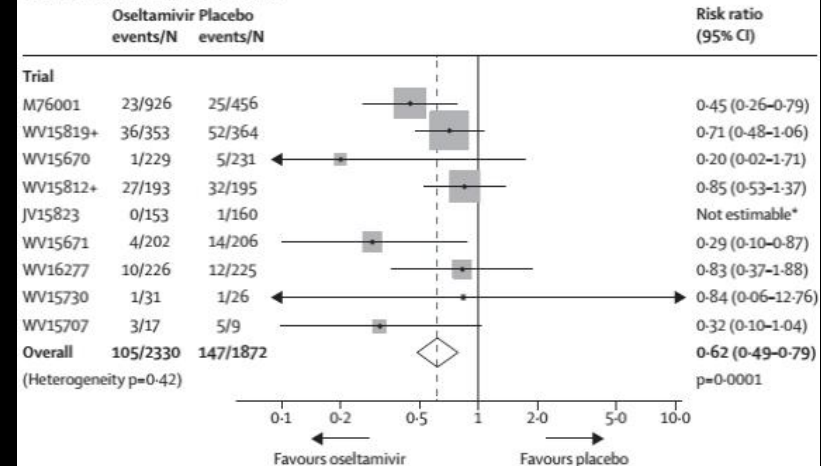
Joanna Dobson, Richard J Whitley, Stuart Pocock, Arnold S Monto

Intention-to-treat population



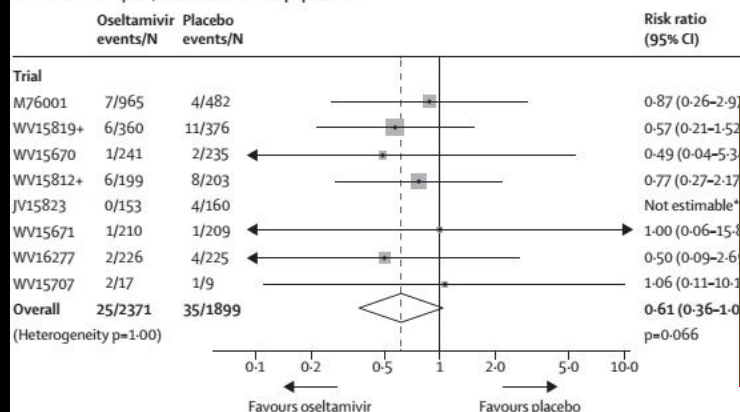
Сокращение сроков
заболевания

LRTC, intention-to-treat population



Сокращение вторичных
инфекций дыхательных
путей

Admitted to hospital, intention-to-treat population



Сокращение
необходимости в
госпитализации

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			
Mortality						
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)
Hospitalisation						
150710 (four studies)	⊕⊕⊕⊕ LOW†	1238/100585 (1.2%)	431/50125 (0.86%)	Adjusted OR 0.70 (0.47–1.04)†	3 fewer hospitalisations per 1000	3 fewer hospitalisations per 1000 (from 1 to 4 fewer)
242762 (six studies)	⊕⊕⊕⊕ LOW*	1238/100585 (1.2%)	431/50125 (0.86%)	Adjusted OR 0.70 (0.47–1.04)†	3 fewer hospitalisations per 1000	fewer hospitalisations per 1000 (from 2 to 4 fewer)
ICU admission						
1032 (six studies)	⊕⊕⊕⊕ LOW*	1238/100585 (1.2%)	431/50125 (0.86%)	Adjusted OR 0.70 (0.47–1.04)†	3 fewer hospitalisations per 1000	fewer hospitalisations per 1000 (from 2 to 4 fewer)
Duration of hospital stay						
832 (five studies)	⊕⊕⊕⊕ LOW*	1238/100585 (1.2%)	431/50125 (0.86%)	Adjusted OR 0.70 (0.47–1.04)†	3 fewer hospitalisations per 1000	The mean duration of hospital stay was 5.16 days (5.02–5.29)
Duration of symptoms from onset of treatment (time to return to normal activity was not measured)						
5842 (six studies)	⊕⊕⊕⊕ VERY LOW*** due to inconsistency	449	5393	–	–	The mean time was 0.91 standard deviations lower (1.25–0.57 lower)‡
Complications – Pneumonia						
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)

Назначение озельтамивира позволяет предупредить 172 летальных исхода на 1000 нуждающихся в лечении

Назначение озельтамивира позволяет предупредить 172 летальных исхода на 1000 нуждающихся в лечении

Задержка с назначением терапии ингибиторами нейраминидазы у госпитализированных пациентов с гриппом – независимый предиктор летальности

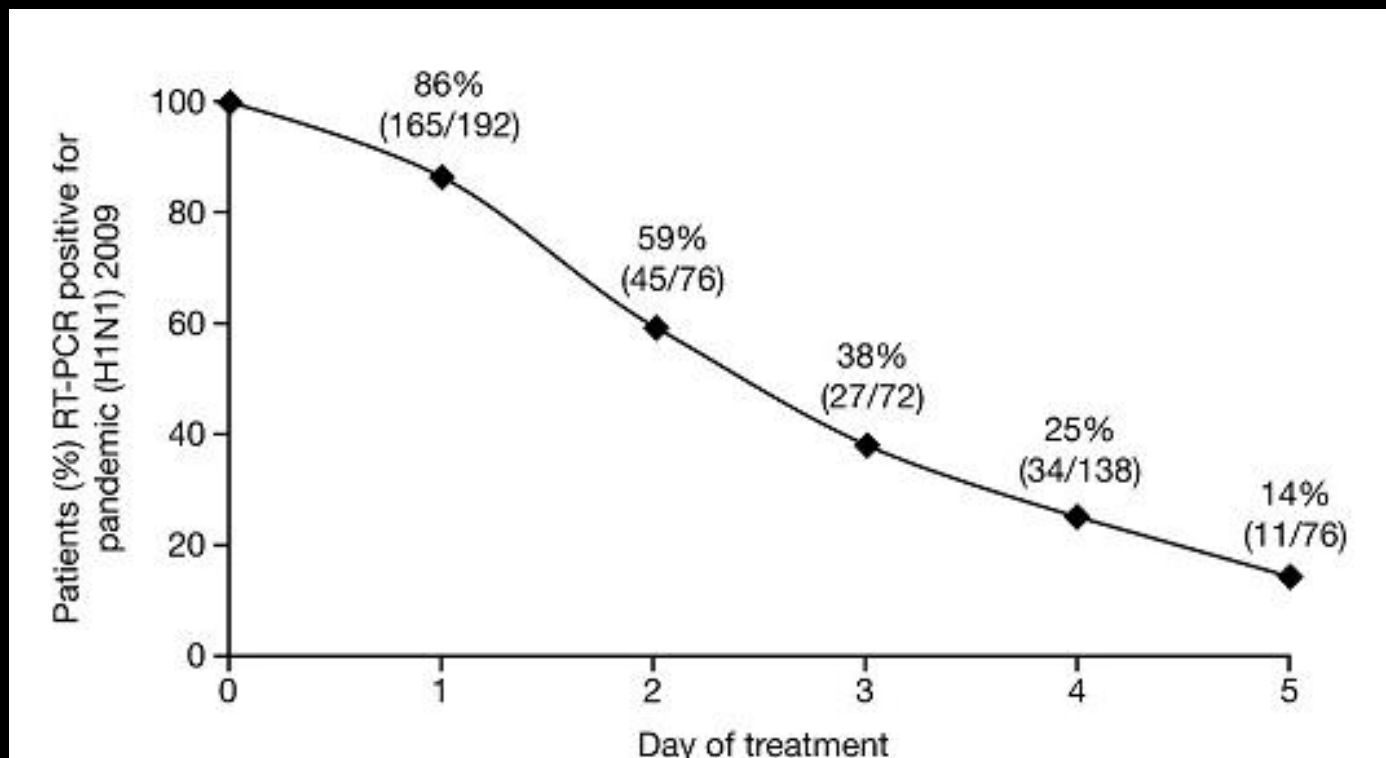
Мультицентровое исследование, сезон 2015-2016,
Турция

222 госпитализированных пациента с
верифицированным гриппом, летальность 11,2% (25
пациентов)

Независимые предикторы летальности:

- возраст > 65 лет (ОР 6,9)
- инфицирование вирусом гриппа А/Н3N2 (ОР 4,2)
- **каждый день задержки назначения ингибиторов
нейраминидазы (ОР 1,28)**

Применение ингибиторов нейраминидазы снижает контагиозность пациентов с гриппом



% 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.

Озельтамивир в педиатрии

FDA NEWS RELEASE

For Immediate Release: Dec. 21, 2012

Media Inquiries: Stephanie Yao, 301-796-0394, stephanie.yao@fda.hhs.gov

Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA

FDA expands Tamiflu's use to treat children younger than 1 year

Parents, health care professionals must ensure proper dosing

FDA расширило показания для назначения Тамифлю (озельтамивира) для детей СТАРШЕ 2 недель с симптомами гриппа

Tamiflu was approved in 1999 to treat adults infected with flu who have shown symptoms for no longer than two days. It has since been approved to treat flu in children ages 1 year and older who have shown symptoms of flu for no longer than two days, and to prevent flu in adults and children ages 1 year and older.

Although there is a fixed dosing regimen for patients 1 year and older according to weight categories, the dosing for children younger than 1 year must be calculated for each patient based on their exact weight. These children should receive 3 milligrams per kilogram twice daily for five days. These smaller doses will require a different dispenser than what is currently co-packaged with Tamiflu.

"Pharmacists must provide the proper dispenser when filling a prescription so parents can measure and administer the correct dose to their children," said Edward Cox, M.D., M.P.H., director of the Office of Antimicrobial Products in the FDA's Center for Drug Evaluation and Research. "Parents and pediatricians must make sure children receive only the amount of Tamiflu appropriate for their weight."

Tamiflu is the only product approved to treat flu infection in children younger than 1 year old, providing an important treatment option for a vulnerable population. According to the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), children younger than 2 years are at higher risk for developing complications from the flu, with the highest rates of hospitalization in those less than 6 months of age.

The FDA expanded the approved use of Tamiflu in children younger than 1 year based on extrapolation of data from previous study results in adults and older children, and additional supporting safety and pharmacokinetic studies sponsored by both the National Institutes of Health and Roche Group, Tamiflu's manufacturer.

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства
ТАМИФЛЮ® (TAMIFLU®)

Международное непатентованное название

Осельтамивир / Oseltamivir

Форма выпуска

Капсулы

Дети от 1 года до 12 лет

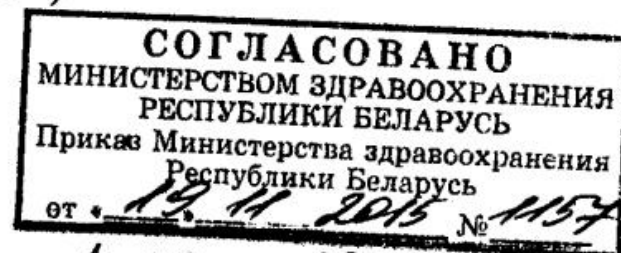
Лечение: скорректированные по массе тела режимы дозирования, рекомендуемые для лечения младенцев и детей в возрасте 1 года или старше, составляют:

Масса тела	Рекомендованная доза в течение 5 дней
10-15 кг	30 мг два раза в день
>15-23 кг	45 мг два раза в день
>23-40 кг	60 мг два раза в день
>40 кг	75 мг два раза в день

Лечение необходимо начинать не позднее 2 суток от момента развития симптомов гриппа.

Младенцы в возрасте от 0 до 12 месяцев

Лечение: во время вспышки пандемии гриппа рекомендуемая лечебная доза для детей от 0 до 12 месяцев составляет 3 мг/кг два раза в день. Это основывается на фармакокинетиче-



Клеп 10 05 02 11.2015

Озельтамивир в педиатрии

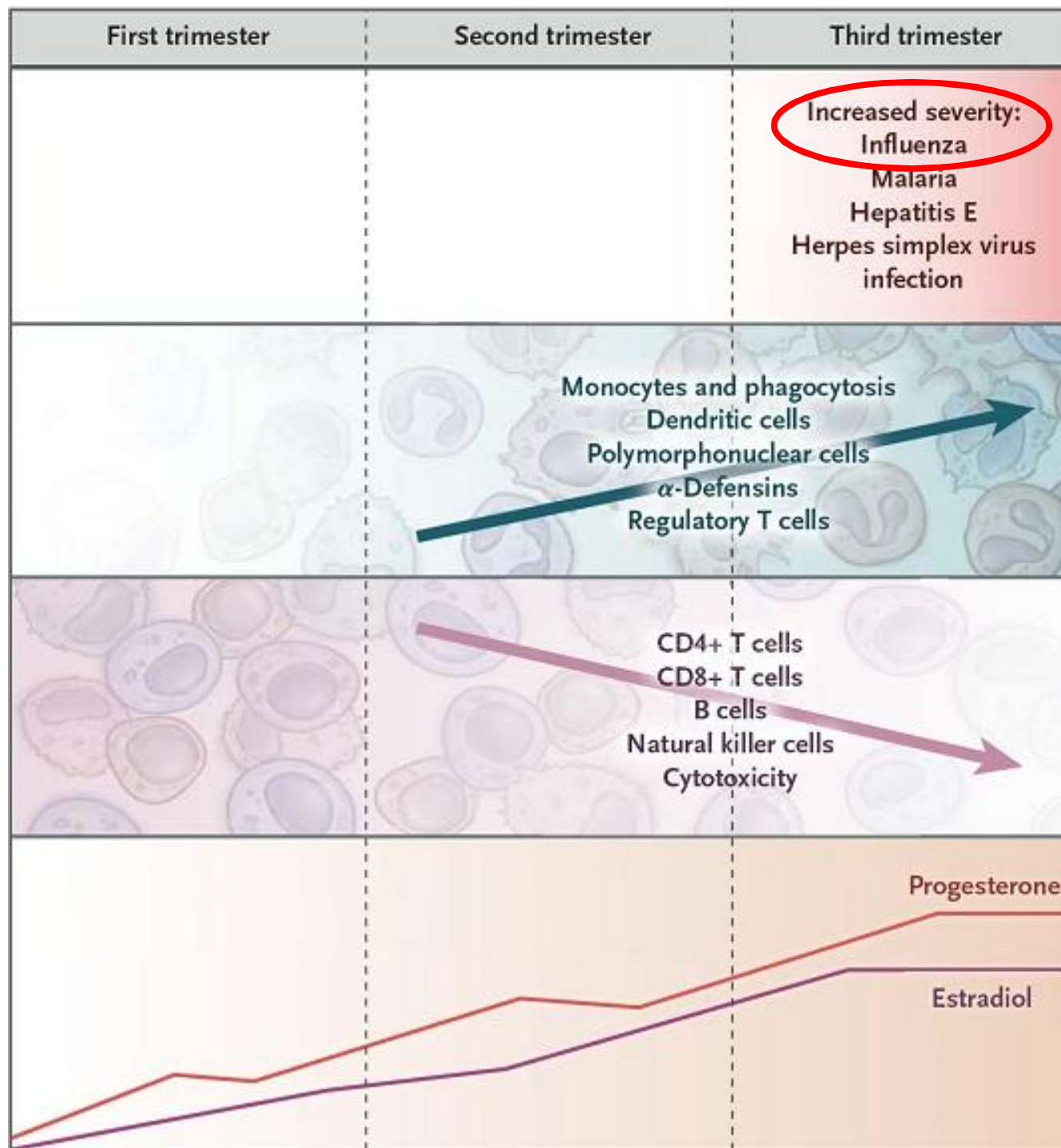
Если пациентам требуется доза 75 мг, то необходимо следовать следующим инструкциям:

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 озельтамивир в форме суспензии для применения у детей
- Возможно приготовить суспензию препарата самостоятельно (способ приготовления указан в инструкции по применению к лекарственному средству)



Изменения
иммунной
системы
беременной
женщины
предрасполагает
к более
тяжелому и
осложненному
течению ряда
инфекций, в том
числе **гриппа**

Последствия перенесенного гриппа для плода и новорожденного

- Прямого тератогенного воздействия гриппа на плод не доказано
- Среди беременных женщин, перенесших грипп, статистически значимо повышен риск:
 - **Невынашивания беременности** (особенно на ранних сроках)
 - **Некоторых пороков развития у плода** (дефект нервной трубки вследствие гипертермии у матери на ранних сроках беременности)
 - **Преждевременных родов**
 - **Низкого веса плода при рождении**
 - **Мертворождений**
 - **Неонатальной смертности**

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:
 - патологическое ожирение (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,6-31,2)
 - наличие иммуносупрессии (ОШ 3,7; 95% ДИ 1,1-13,4)
 - **беременность (ОШ 7,1; 95% ДИ 1,6-31,2)**

Удельный вес беременных женщин среди умерших в странах Центральной Америки пациентов от гриппа А H1N1 pdm09 (2009-2010 г.г.)

Table 1 Demographic characteristics of decedents associated with influenza A(H1N1)pnd09 in Central America, 2009-2010

Country	Decedents for influenza H1N1pnd09			General population (2009)	
	Number of cases	Median age in years (IQR)	Pregnant and postpartum women cases (%)	Percentage of pregnant woman in the general population by country ^a	Total country population (per million inhabitants) ^b
Costa Rica	74	41 (26–55)	4 (5 %)	1.6 %	4.6
Dominican Republic	21	25 (20–36)	5 (24 %)	2.2 %	9.8
El Salvador	32	15 (1–39)	6 (19 %)	2.1 %	6.1
Guatemala	17	34 (24–38)	5 (29 %)	3.3 %	14.0
Honduras	18	26 (3–42)	5 (28 %)	2.7 %	7.4
Nicaragua	9	30 (2–44)	1 (11 %)	2.4 %	5.7
Panama	12	23 (2–51)	1 (8 %)	2.1 %	3.5
All	183	32 (17–46)	27 (15 %)	2.3 %	51.1

- 183 летальных исхода, обусловленных гриппом:
 - 101 (55%) погибших - женщины
 - 20% из них – беременные, 7% - в послеродовом периоде

Летальность от гриппа у беременных возрастает пропорционально сроку гестации

- По данным CDC с апреля по август 2009 г. летальность среди беременных с гриппом H1N1pdm09 – 3,8% (30/788)
- Распределение женщин, погибших от пандемического гриппа, в зависимости от триместра беременности:
 - I триместр – 7,1%
 - II триместр – 26,8%
 - III триместр – 64,3%



Всем
беременным женщинам с
гриппом
в любом триместре
беременности
показано назначение
озельтамивира
как можно раньше
от начала заболевания

- Обсервационное когортное исследование
- Швеция, 2005-2007 г.г.
 - 86 детей от женщин, получавших ингибиторы нейраминидазы во время беременности
 - 81 – только озельтамивир
 - 2 – только занамивир
 - 3 – озельтамивир и занамивир
 - 860 детей от женщин, не получавших ингибиторы нейраминидазы во время беременности
- Риск рождения с низким баллом по шкале Апгар, врожденными пороками развития, низкой массой тела при рождении, частота преждевременных родов, мертворождений и ранней неонатальной смерти не отличался в двух группах

- Проспективное когортное исследование
- Женщины, направленные в UK Teratology Information Service
- Великобритания, январь 2009 г. -декабрь 2010 г.
 - 207 женщин, получивших во время беременности ингибиторы нейраминидазы
 - 180 – занамивир
 - 27 – озельтамивир
 - 575 женщин, получивших в тот же период другие не тератогенные лекарственные средства
- Не обнаружено статистически значимых различий в двух группах в отношении:
 - Пороков развития у живорожденных детей (в том числе у женщин, экспонированных ингибиторами нейраминидазы в первом триместре беременности)
 - Частоте преждевременных родов
 - Низкой массы тела при рождении

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.

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**

- Национальное ретроспективное когортное исследование в Дании, 2002-2013 г.г.
 - Совокупный анализ исходов 946.176 беременностей
 - 1898 женщин, получивших во время беременности озельтамивир
 - 449 женщин – озельтамивир в I триместре беременности
 - 1449 – озельтамивир во II-III триместре беременности
- Не обнаружено статистически значимых различий среди получавших (в том числе в I триместре) и не получавших озельтамивир во время беременности женщин в отношении:
 - Врожденных пороков развития
 - Частоты преждевременных родов
 - Интранатальной гибели плода
 - Задержки внутриутробного развития
 - Низкого балла по шкале Апгар на 5-ой минуте



Основные вопросы этиотропной терапии гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- Как быстро необходимо начинать лечить?
- Какова эффективность и безопасность этиотропной терапии гриппа?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом / осложненном гриппе, используя дополнительные ЛС?
- Что нового предложено для терапии гриппа?

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 trials 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

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

Адьювантная патогенетическая 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: применение ЛС 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 (**нормальный внутривенный иммуноглобулин человека**, полученный от пула пациентов после 2009-2010 г.г.)

Hyperimmune IV Immunoglobulin Treatment

A Multicenter Double-Blind Randomized Controlled Trial for Patients With Severe 2009 Influenza A(H1N1) Infection

Ivan F. N. Hung, MD; Kelvin K. W. To, MD; Cheuk-Kwong Lee, MD; Kar-Lung Lee, MD;

- мультицентровое проспективное двойное слепое РКИ
- гипериммунный иммуноглобулин, полученный от пациентов, которые перенесли грипп А/Н1N1/pdm09 vs нормального внутривенного иммуноглобулина человека, изготовленного до 2009 г.
- только пациенты ОРИТ с тяжелым гриппом, требующие ИВЛ
- однократное введение препарата в дозе 0,4 г/кг
- применение гипериммунного иммуноглобулина в первые 5 дней заболевания – независимый предиктор, ассоциированный с уменьшенной летальностью (ОР 0,14, 95% ДИ 0,02-0,92, p=0,04)

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

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

Neuraminidase inhibitors, superinfection and corticosteroids affect survival of influenza patients

Nelson Lee^{1,2}, Yee-Sin Leo³, Bin Cao⁴, Paul K.S. Chan^{2,5}, W.M. Kyaw³, Timothy M. Ilviki⁶, Wilson W.S. Tam⁷, Catherine S.K. Cheung¹, Irene M.H. Yung¹,
Eur Respir J 2014; in press | DOI: 10.1183/09031936.00169714

Системные ГКС
ухудшают
течение гриппа!

2649 взрослых пациентов, госпитализированных с гриппом в 2008-2011 г.г.

Первичный исход – 30-дневная летальность

Независимые предикторы благоприятного исхода:

- назначение ингибиторов нейраминидазы (aHR 0,28, 95% CI 0,19-0,43) (как в первые 2 дня, так и с 3 по 5 день болезни)
- длительный прием статинов (aHR 0,44, 95% CI 0,23-0,84)

Независимые предикторы летального исхода:

- **применение системных ГКС** (aHR 1,73, 95% CI 1,14-2,62)
- вторичные инфекции (aHR 2,18, 95% CI 1,52-3,11)

Corticosteroids for the treatment of human infection with influenza virus: a systematic review and meta-analysis

J.-W. Yang^{1,2}, L.-C. Fan², X.-Y. Miao², B. Mao^{1,2}, M.-H. Li^{1,2}, H.-W. Lu², S. Liang² and J.-F. Xu^{1,2}

1) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai and 2) Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Shanghai Pulmonary Hospital, Soochow University, Suzhou, China

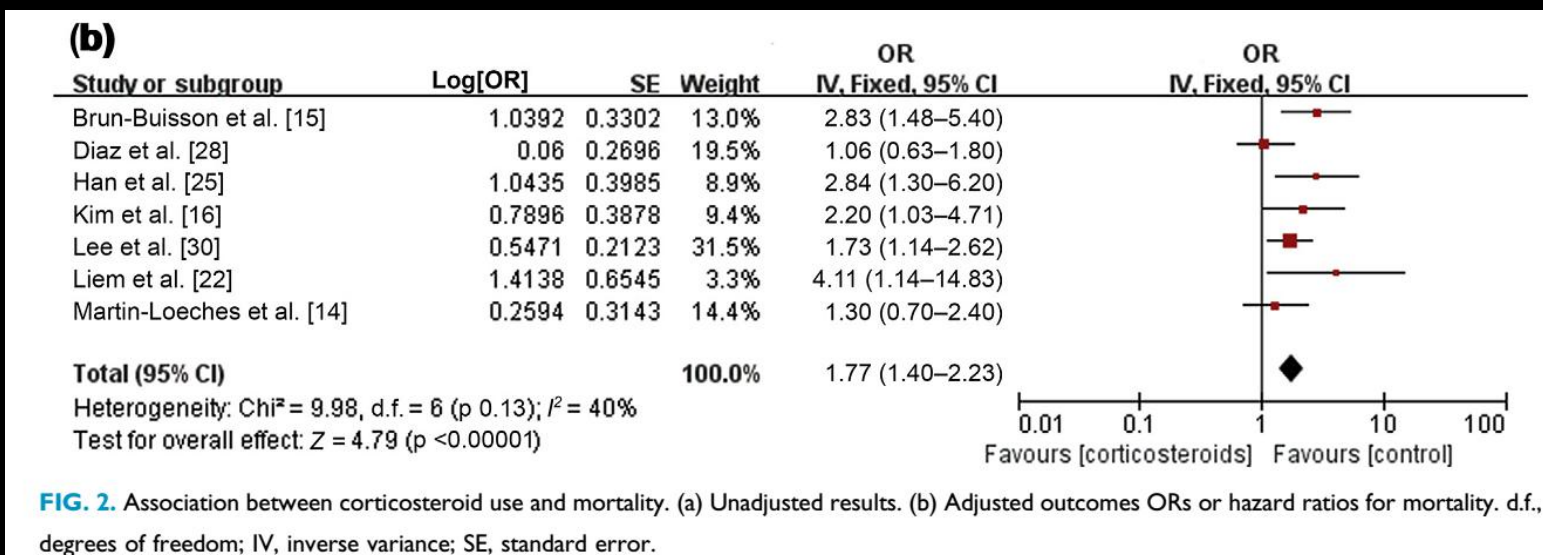
Clin Microbiol Infect 2015; **21**: 956–963

**Системные ГКС
ухудшают
течение гриппа!**

Мета-анализ, 19 исследований, ~ 5000 пациентов

Применение системных ГКС статистически значимо

ассоциировано с увеличением летальности (ОР 1,98, 95% ДИ 1,62-2,43, $p < 0,00001$) и развитием нозокомиальных инфекций (ОР 3,16, ДИ 2,09-4,78), удлинением времени на ИВЛ и нахождения в ОРИТ

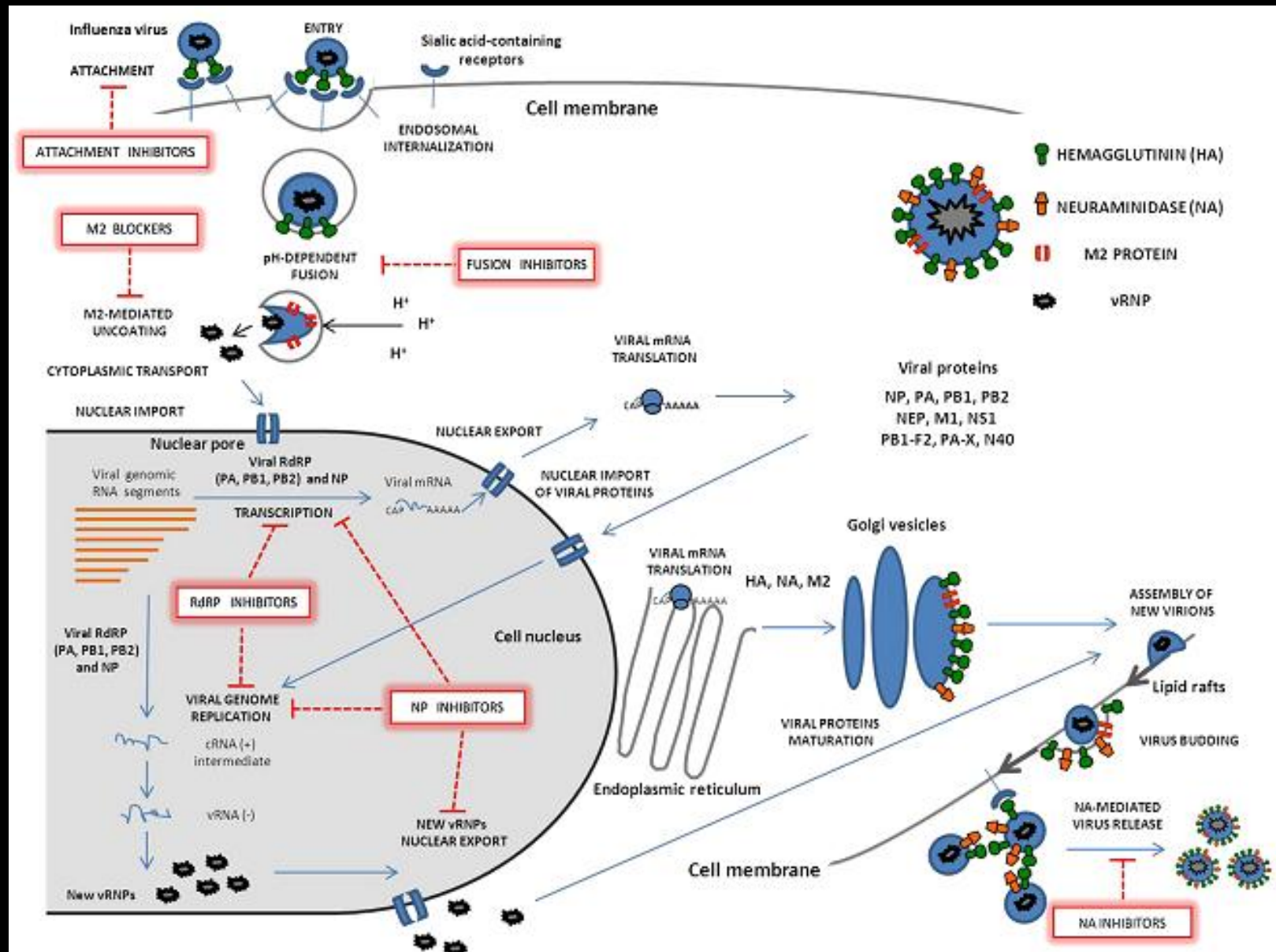




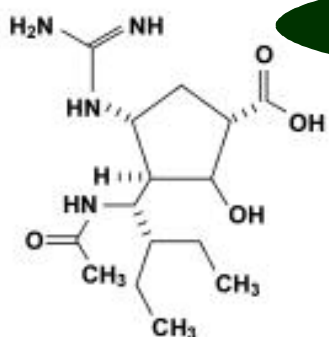
Основные вопросы этиотропной терапии гриппа

- Кого лечим?
- Чем лечим?
- Как быстро необходимо начинать лечить?
- Какова эффективность и безопасность этиотропной терапии гриппа?
- Возможно ли улучшить исходы при тяжелом / осложненном гриппе, используя дополнительные ЛС?
- **Что нового предложено для терапии гриппа?**

Перспектива противогриппозной терапии



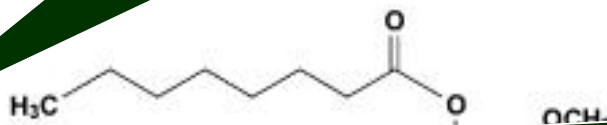
Ингибиторы нейраминидазы: новые представители, новые лекарственные формы



Перамивир

Внутривенная форма

Занамивир
(внутривенная форма)



Ингаляционная форма
Однократная доза

Ланинамивир

Ланинамивир
(внутривенная форма)

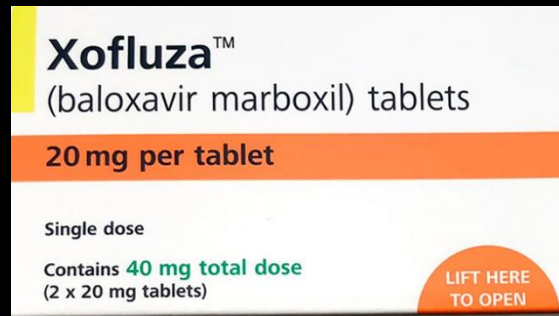
**Новые лекарственные формы и новые представители
группы ингибиторов нейраминидазы**

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



Ксофлюза (балоксавир марбоксил)

- новый противовирусный препарат для лечения пациентов в возрасте 12 лет и старше с острым неосложнённым гриппом, одобренный в октябре 2018 г. FDA
- механизм действия - кЭП-зависимый ингибитор эндонуклеазы, подавляет синтез вирусной мРНК и предупреждает пролиферацию вируса в течение 24 ч
- высокая эффективность против широкого диапазона вирусов гриппа, включая штаммы, резистентные к озельтамивиру и штаммы птичьего гриппа (H7N9, H5N1)
- применяется внутрь однократно в виде одной дозы
- при приеме в первые 2 суток заболевания достоверно сокращает его длительность, не уступая ингибиторам нейраминидазы по эффективности и безопасности

Новые классы противогриппозных средств

TABLE 1 | Summary of key treatments discussed.

	Therapy	Stage	Activity	Specificity	Effect on IV replication	Effect on host inflammatory response	Effect on epithelial Cells	Viability
IV	MHAA4549A	Phase II	Antibody to HA stem region, induces cellular cytotoxicity of infected cells	IAV only	Inhibitory	Inhibitory	Not reported	Good
	MED8852	Phase II	Antibody to HA stem region, induces cellular cytotoxicity of infected cells	IAV only	Inhibitory	Not reported	Not reported	Good
	VIS-410	Phase II	Antibody to HA stem region, induces cellular cytotoxicity of infected cells	Select IAV strains	Inhibitory	Not reported	Not reported	Good
	JNJ63623872	Phase II	Inhibits IV replication by binding PB2 and preventing 7-methyl GTP docking	IAV only	Inhibitory	Not reported	Not reported	Moderate
	Favipiravir	Approved/phase II	Inhibits generation of viable IV particles by driving mutations in IV genome	None	Inhibitory	Not reported	Not reported	Good
	JJ3297	Predclinical	Inhibits NS1 activity	None	Inhibitory	Stimulatory	Not reported	Unknown
Immune response	Etanercept	Clinically approved for other	TNF receptor decoy, blocks TNF α signaling	None	Inhibitory	Inhibitory	Not reported	Unknown
	IFN α	Clinically approved for other	Induces expression of antiviral and inflammatory genes in epithelial cells and immune cells	None	Inhibitory	Stimulatory	Increased cell death	Low
	AAL-R	Predclinical	Inhibits inflammatory cytokine and chemokine secretion and immune cell recruitment by agonism of S1PRs: 1, 3, 4, and 5	None	No effect	Inhibitory	Decreased cell death	Low
	CYM-5442	Predclinical	Inhibits inflammatory cytokine and chemokine secretion and immune cell recruitment by agonism of S1PR1	None	No effect	Inhibitory	Decreased cell death	Moderate
	RP-002	Predclinical	Inhibits inflammatory cytokine and chemokine secretion and immune cell recruitment by agonism of S1PR1	None	No effect	Inhibitory	Decreased cell death	Moderate
	Celecoxib	Clinically approved for other (Phase III for IV)	COX-2 inhibitor, may blunt immunopathology through induction of PGE $_2$	None	No effect	Inhibitory/no effect	Not reported	Moderate
	Statins	Clinically approved for other	Competitive inhibitors for HMG-CoA reductase, blunts inflammation and viral replication in some settings	None	Inhibitory	Inhibitory	Not reported	Moderate
	Pioglitazone	Clinically approved for other	PPAR γ agonist, decreases recruitment of tipDCs	None	No effect	Inhibitory	Not reported	Moderate
Epithelial cells	Fludase	Phase II	Removes IV entry point into epithelial cells by cleaving sialic acid receptors	None	Inhibitory	Not reported	Not reported	Good
	IFN λ	Phase II (other)	Induces expression of antiviral and inflammatory genes primarily in epithelial cells	None	Inhibitory	No effect	Decreased cell death	Good
	Anti-TRAIL	Predclinical	mAb to TRAIL, blocks interaction between TRAIL and its cognate receptors to inhibit extrinsic apoptosis	None	No effect	No effect	Decreased cell death	Unknown
	A-1155463	Predclinical	Bcl-2 family inhibitor, drives apoptosis of IV infected cells	None	Inhibitory	Not reported	Not reported	Unknown

Около 20 ЛС с разнообразными механизмами противогриппозного действия в настоящее время находятся на различных стадиях клинических испытаний

REVIEW
published: 10 September 2018
doi: 10.3389/fimmu.2018.01946

 **frontiers**
in Immunology

Treating Influenza Infection, From Now and Into the Future

Sophia Davidson*

Основные осложнения гриппа

- Со стороны органов дыхания:

- Первично-вирусная (гриппозная) пневмония
- Сочетанная вирусно-бактериальная и вторичная бактериальная пневмония
- Острый стенозирующий ларинготрахеит («ложный круп»)
- Другие респираторные осложнения (острый бронхит, обострение ХОБЛ и БА, острый бактериальный риносинусит, острый средний отит)

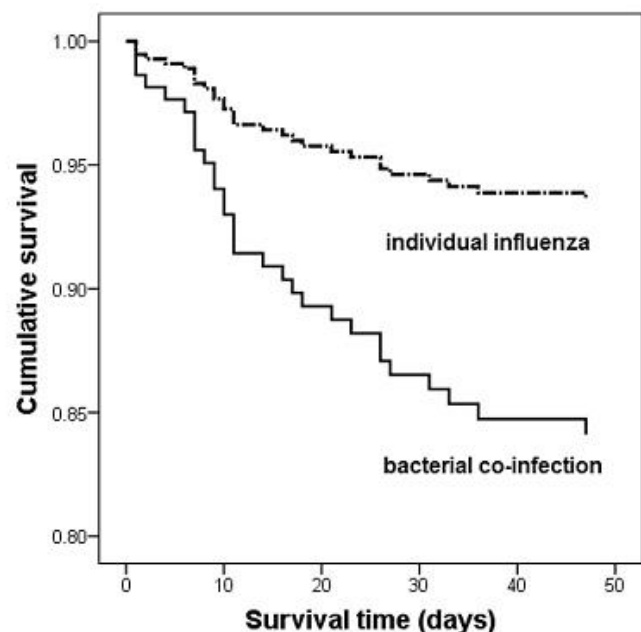
- Внелегочные осложнения:

- миозит и рабдомиолиз
- декомпенсация хронической сердечно-сосудистой и церебральной патологии
- миокардит, перикардит
- неврологические поражения, ассоциированные с гриппом (менингит, энцефалит, ОВДП и др.)
- синдром Рея
- инвазивные бактериальные инфекции
- обострение других хронических заболеваний

Когда врач может подозревать присоединение бактериальных осложнений у пациентов с подтвержденным или предполагаемым гриппом?

- Необходимо обследовать на бактериальные осложнения и как можно раньше инициировать эмпирическую АБТ у пациентов гриппом, которые госпитализированы в тяжелом состоянии с пневмонией, дыхательной недостаточностью, гипотензией и т.д.
- Необходимо обследовать на бактериальные осложнения и инициировать эмпирическую АБТ у пациентов с гриппом, состояние которых повторно ухудшилось после первоначального улучшения на фоне противовирусной терапии («двойное течение»)
- Следует рассматривать необходимость дообследования на бактериальную коинфекцию пациентов с гриппом, которые не улучшаются после 3-5 дня противовирусной терапии

Сопутствующая бактериальная инфекция существенно увеличивает летальность у пациентов, госпитализированных с гриппом



У 19,6% (41/209) пациентов с гриппом и пневмонией выделены бактериальные возбудители

Бактериальная ко-инфекция являлась независимым предиктором неблагоприятного исхода заболевания

Ко-инфекция *S.aureus* (ОР 6,27, 95% ДИ 2,68-14,66) существенно увеличивало летальность по сравнению с другими бактериальными возбудителями (ОР 2,96, 95% ДИ 1,16-7,58)

Table 5

Independent predictors for in-hospital mortality in hospitalized patients with influenza-associated CAP.

Variable	aHR	95% CI	p value
age <45	Ref	—	0.004
45 ≤ age <65	2.080	0.737–5.867	0.166
age ≥65	5.161	1.855–14.363	0.002
SOFA score	1.177	1.069–1.295	0.001
ICU requirement	6.172	2.153–17.690	0.001
Bacterial co-infection	3.037	1.401–6.583	0.005

Патофизиологические взаимодействия между вирусом гриппа, макроорганизмом и бактериями



Пандемия гриппа А/Н1N1/pdm09 – какие пневмонии преобладали?

- Только 29% летальных случаев гриппа А/Н1N1 в мае-августе 2009 г. в США ассоциированы с вторичной бактериальной инфекцией (существенное отличие от предыдущих пандемий)



van der Sluijs et al. Critical Care 2010, 14:219;
Metersky et al. Int J Infect Dis 2012; 16:e321

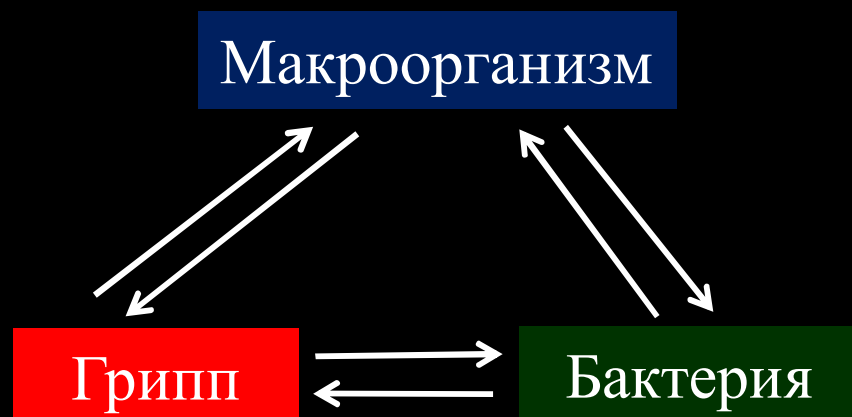
Осложнения гриппа A/H1N1/pdm09 у 585 госпитализированных пациентов в Испании

Complications	no. (%)
Пневмония	234/542 (43.1) ^a
Первично-вирусная пневмония	174/210 (82.8) ^b
Сопутствующая / Поствирусная бактериальная пневмония	36/210 (17.1) ^b
ICU admission	71 (12.1)
Need for mechanical ventilation (endotracheal intubation)	36 (6.2)
Non-invasive mechanical ventilation	27 (4.6)
ARDS	23 (3.9)
Septic shock	21 (3.6)
Asthma exacerbation	45 (7.6)
COPD exacerbation	21 (3.6)

Как часто встречается бактериальная пневмония у пациентов с гриппом?

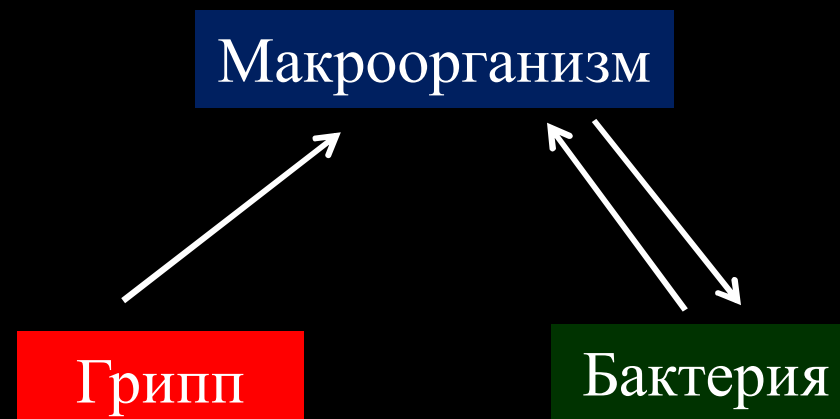
- США, 2005-2008
- 4.765 взрослых пациентов, госпитализированных с гриппом
- 1392 (29%) – диагностирована пневмония
- независимые предикторы развития пневмонии:
 - Ø возраст > 75 лет (ОР 1,27)
 - Ø хроническое заболевание легких (ОР 1,37)
 - Ø иммуносупрессия (ОР 1,45) и др.
- пациенты с гриппом и пневмонией достоверно чаще:
 - госпитализировались в ОРИТ (27% против 10%)
 - нуждались в проведении ИВЛ (18% против 5%)
 - находились в стационаре более 7 дней (30% против 12%)
 - умирали (9% против 2%)

Варианты бактериальных пневмоний во время гриппа



Сочетанная вирусно-бактериальная пневмония

Тяжесть обусловлена комплексным взаимодействием между вирусом гриппа, бактериями и факторами макроорганизма



Постгриппозная бактериальная пневмония

Тяжесть обусловлена вирус-индуцированными изменениями в иммунной системе макроорганизма, влияющими на течение бактериальной инфекции

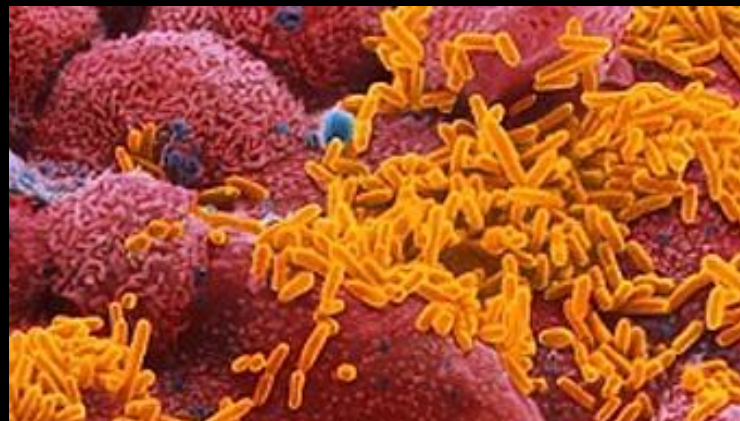
Клинические отличия между разными формами бактериальных пневмоний во время гриппа

- **Сочетанная гриппозно-бактериальная пневмония:**
 - неотличима клинически от первично-гриппозных пневмоний;
 - для уточнения этиологии важны системные маркеры воспаления, специфичные для бактериальной инфекции, микробиологические и молекулярно-генетические методы
- **Постгриппозная бактериальная пневмония:**
 - развивается, как правило, в фазу выздоровления после перенесенного гриппа (наиболее часто с 4 по 14 день от первых симптомов гриппа)
 - часто двухволновое течение (первая волна — симптоматика гриппа, период афебрилитета и нормализации состояния, вторая волна — классическая симптоматика бактериальной пневмонии)

Ключевые возбудители тяжелых внебольничных пневмоний при гриппе



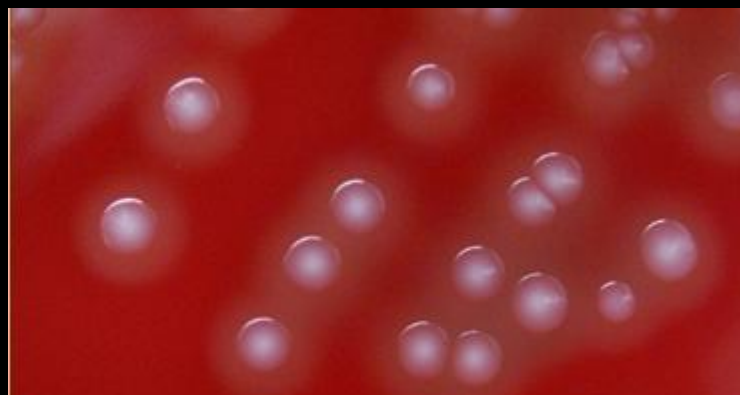
Streptococcus pneumoniae



Haemophilus influenzae



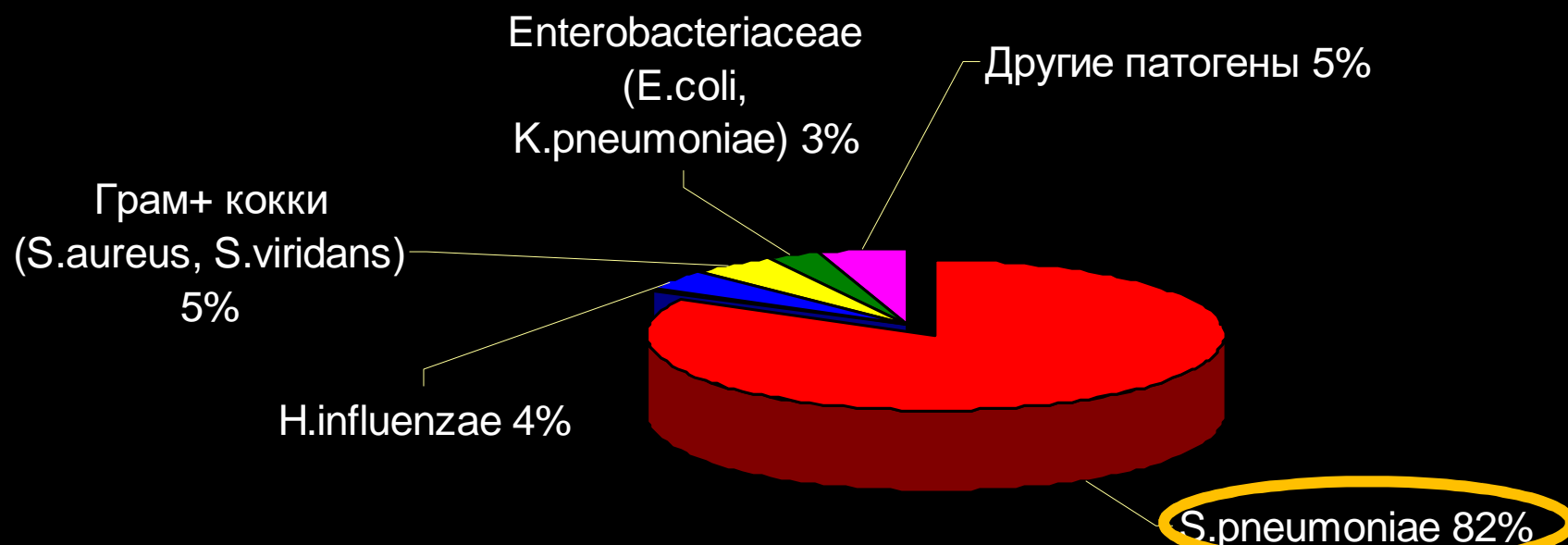
Staphylococcus aureus



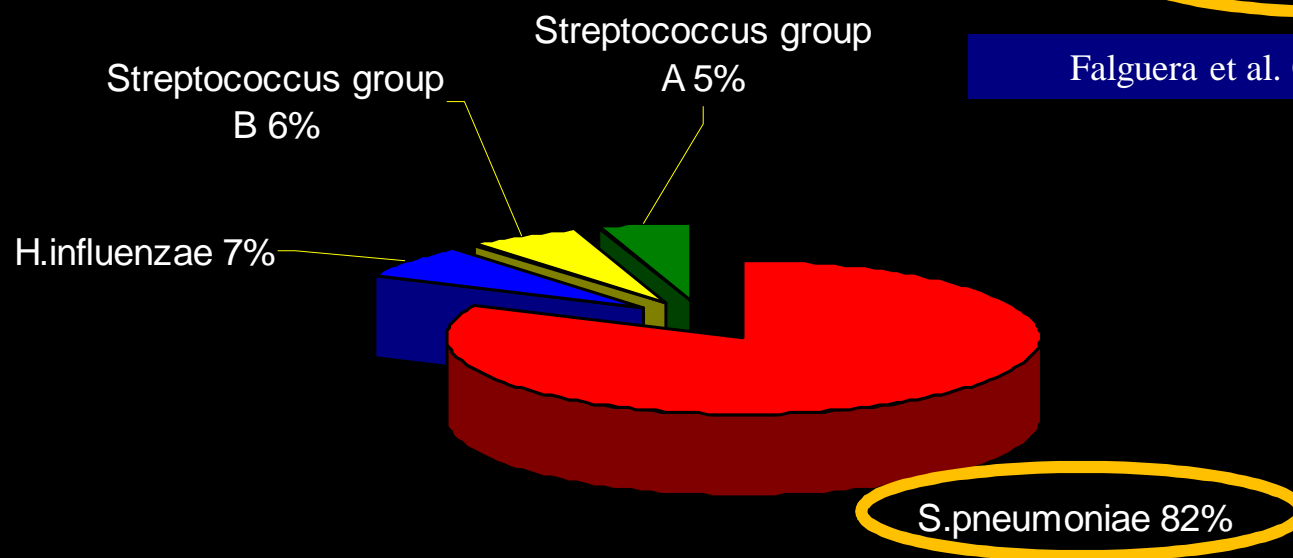
Streptococcus pyogenes

- Систематический обзор 75 исследований, опубликованных с 01.01.2009 по 05.07.2012 г.г.
- Пациенты, госпитализированные или умершие от гриппа A/H1N1/pdm09, которые обследовались на наличие бактериальной ко-инфекции:
 - 11 исследований – умершие пациенты, бактериальная ко-инфекция 23% случаев, *S.pneumoniae* – 29%
 - 8 исследований – госпитализированные пациенты с гриппом, бактериальная ко-инфекция 19%, *S.pneumoniae* – 54%
 - 16 исследований – пациенты с гриппом в ОРИТ, бактериальная ко-инфекция 19%, *S.pneumoniae* – 26%
- Практически каждый 1/4 пациент с пандемическим вариантом гриппа имел бактериальную ко-инфекцию
- *S.pneumoniae* являлся наиболее часто выделяемым микроорганизмом у пациентов с тяжелым гриппом A/H1N1/pdm09

Пневмококк остается ключевым возбудителем тяжелых внебольничных пневмоний



Falguera et al. Clin Infect Dis 2009; 49:409



Burton et al. Am J Public Health 2010; 100:1904

Пневмококковая пневмония: современные особенности

- минимум 25% протекает с бактериемией
- чаще у детей до 2 лет и лиц пожилого возраста (более 50% случаев – лица старше 65 лет), пациентов с тяжелой сопутствующей патологией
- длительные госпитализации, вероятность вторичных осложнений, развитие сепсиса, часто необходимость в ИВЛ
- **высокая летальность:**
 - в доантибиотическую эру: 78% и 28% (бактериемическая и не бактериемическая пневмония, соответственно)
 - **в настоящее время: 9,3-26,0%**

Tilghman et al. Arch Intern Med 1937; 59:602

Ortqvist et al. Chest 1993; 103:710

Moroney et al. Clin Infect Dis 2001; 33: 797

Gentile et al. MEDICINA (Buenos Aires) 2003; 63: 9

Spindler et al. Eur Respir J 2006; 28: 816

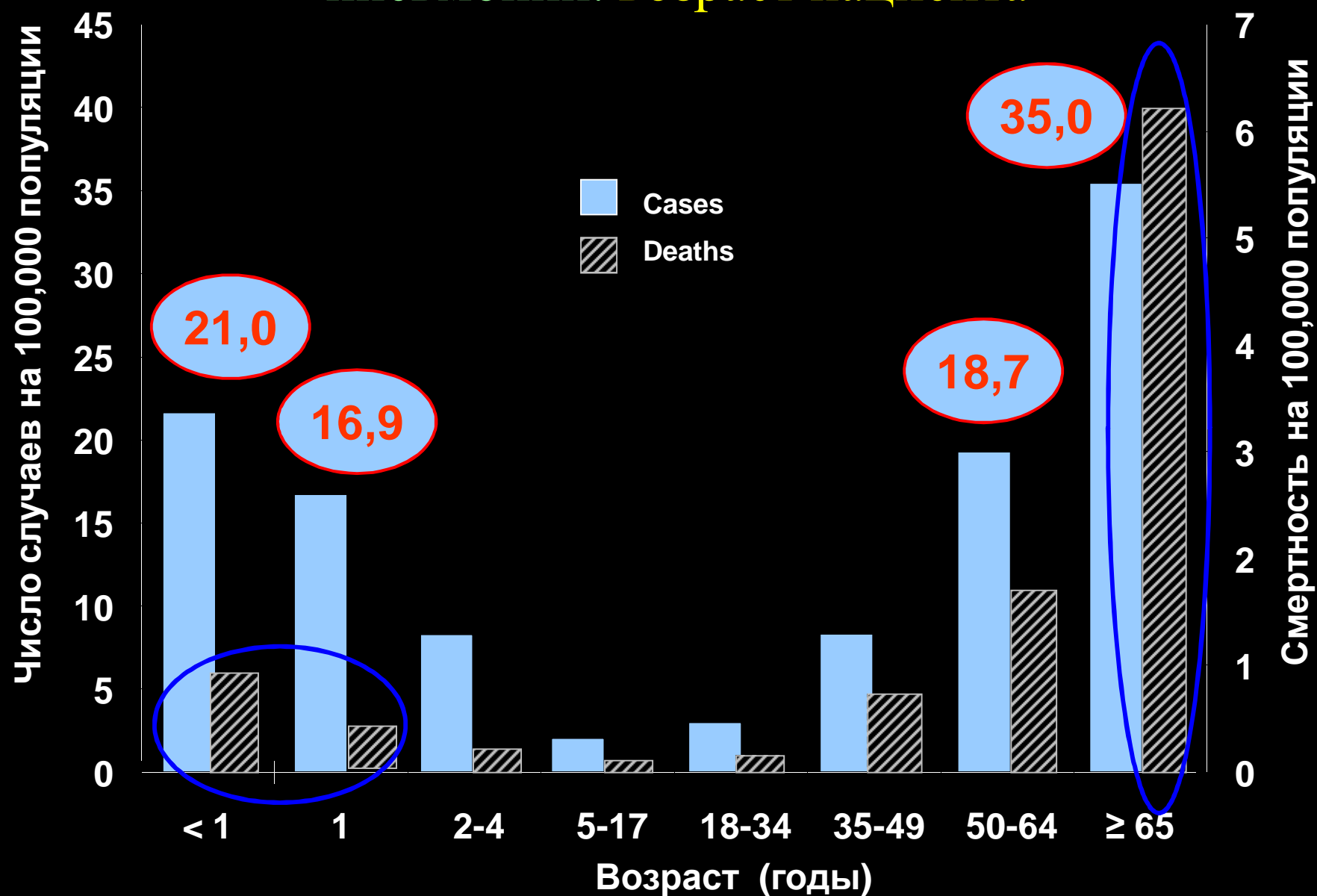
Berjohn et al. Medicine 2008;87:160–166

Marrie et al. Medicine (Baltimore) 2011; 90:171

Christensen et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2012; 31:2719

Naucner et al. Thorax 2013; 68:571

Факторы риска пневмококковой бактериемической пневмонии: **возраст пациента**



Грипп предрасполагает к бактериемической пневмококковой пневмонии

- Популяционное исследование в США
- Все случаи лабораторно-верифицированных госпитализаций с гриппом и инвазивной пневмококковой пневмонией
- Сравнение частоты инвазивной пневмококковой инфекции в пандемический период (апрель 2009 г. – март 2010 г.) с непандемическим периодом (апрель 2004 г. – март 2009 г.)

Table 2. Rate of IPP During Peak Pandemic Month vs the Comparison Month by Age Group, for 9 Surveillance Sites

Age	Peak Pandemic Month, 2009			Comparison Month in 2004–2008, Mean IPP Rate per 10 million (95% CI)	IPP Rate Ratio of Peak Pandemic to Mean Comparison Month Rate (95% CI)
	IPP Case Count	Population	IPP Rate per 10 million		
<5 y	10	1 369 463	73	56 (22–89)	1.3 (.8–3.3)
5–24 y ^a	22	4 598 745	48	9 (5–13)	5.3 (3.7–9.6)
25–49 y ^a	48	6 485 269	74	53 (41–65)	1.4 (1.1–1.8)
50–64 y ^a	60	3 199 263	188	114 (85–143)	1.6 (1.3–2.2)
≥65 y ^a	45	1 965 385	229	187 (159–216)	1.2 (1.1–1.4)

Частота инвазивной пневмококковой пневмонии была статистически значимо выше в пандемический период гриппа по сравнению с непандемическим периодом у пациентов старше 5 лет

Другие факторы риска пневмококковой бактериемической пневмонии: **сопутствующие заболевания** (независимые предикторы)

- хроническое злоупотребление алкоголем

Musher, et al. Medicine (Baltimore) 2000;79:210

Jover, et al. Eur J Intern Med 2008;19:15

- цирроз печени
- хроническая почечная недостаточность
- застойная сердечная недостаточность
- курение в настоящее время
- употребление инъекционных наркотиков
- ВИЧ-позитивные пациенты

Jover, et al. Eur J Intern Med 2008;19:15

Jacups & Cheng. Vaccine 2011; 29:5386

Palma, et al. J Bras Pneumol 2012; 38:422

- применение лекарственных средств-иммунодепрессантов
- сахарный диабет

Kang, et al. Journal of Infection 2013; 66: 34

Предикторы летальности при тяжелой пневмококковой пневмонии

Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia

Pontus Naucner,^{1,2} Jessica Darenberg,³ Eva Morfeldt,³ Åke Örtqvist,^{4,5}

Birgitta Henriques Normark^{1,3,6}

Naucner P, et al. *Thorax* 2013;**68**:571–579

Возраст – наиболее сильный независимый предиктор 30-ти дневной летальности, в том числе у лиц без коморбидных состояний:

9,3% - общая летальность

1,3% - летальность у лиц до 45 лет

26,1% - летальность у лиц старше 85 лет

				OR* (95% CI)
Age				
≥85				00 to 96.27)
75–84				45 to 37.06)
65–74				12 to 23.85)
55–64				42 to 16.49)
45–54				64 to 10.50)
<45)
≥65				82 to 6.54)
<65)
Charlson In				
≥4				75 to 5.90)
3				96 to 3.72)
2	205 (13.0)	16 (7.8)	1.91 (1.08 to 3.37)	1.12 (0.62 to 2.03)
1	313 (19.8)	21 (6.7)	1.49 (0.86–2.58)	0.86 (0.48–1.54)
0	562 (35.6)	25 (4.5)	1.00 (ref)	1.00 (ref)
N/D	341 (21.6)	56 (16.4)		

Стафилококковая пневмония

- *S. aureus* – редкая причина внебольничных пневмоний вне **сезона гриппа** (2-3%)
- Факторы риска – **активный или перенесенный в ближайшем анамнезе грипп** ± другие факторы риска, предрасполагающие к внебольничной пневмонии (СД, ХОБЛ, курение, злоупотребление алкоголем, цирроз печени и т.д.)
- Часть штаммов *S. aureus*, продуцирующие лейкоцидин Пантон-Валентина (PVL) или альфа-гемолизин (порообразующие токсины)
- Типичные патоморфологические признаки: массивная полиморфноклеточная лейкоцитарная инфильтрация легочной паренхимы с образованием микроабсцессов

S.aureus пневмония и грипп: распространенность

- 1953 г. – частота внебольничной S.aureus пневмонии 4% у пациентов без гриппа, до 20% у пациентов с гриппом во время пандемии

Stuart-Harris C. Practitioner 1953; 171:595

- 1968 г. - частота внебольничной S.aureus пневмонии 6% у пациентов без гриппа в допандемический период, 19,4% у пациентов с гриппом H3N2 во время пандемии

Schwarzmann S. et al. Arch Intern Med 1971;127:1037

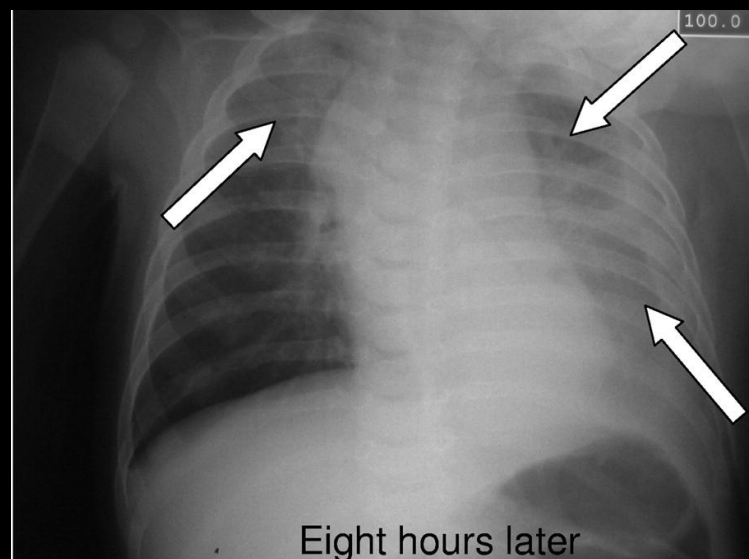
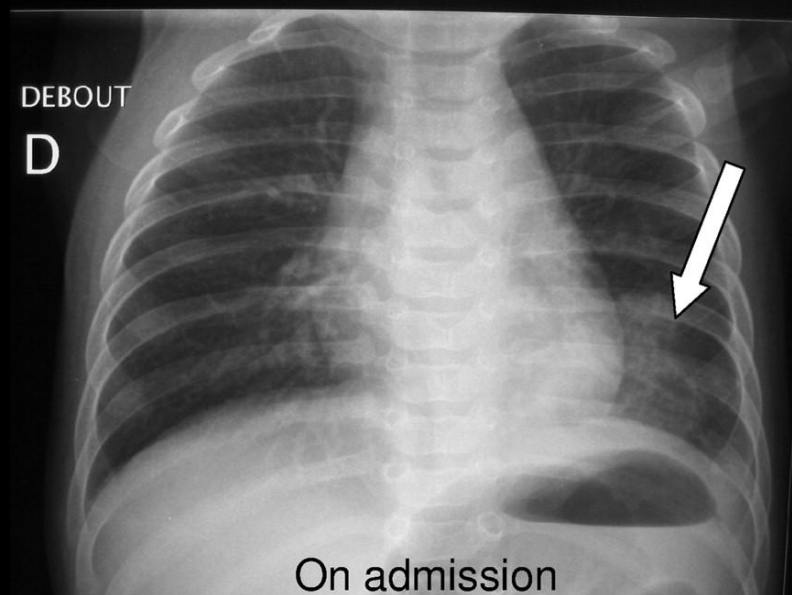
- 2009 г. – S.aureus выделен практически у 1/3 пациентов ОРИТ с пневмонией и гриппом A/H1N1/pdm09 в США

Rice T. et al. Crit Care Med 2012; 40:1487

- 2009 г. – S.aureus – преобладающий патоген у пациентов ОРИТ с пневмонией и гриппом A/H1N1/pdm09 в Австралии и Новой Зеландии

Blyth C. et al. Influenza Other Respir Viruses 2013;7:168

Характерные черты внебольничной PVL+ *S.aureus* пневмонии



- чаще у молодых, ранее здоровых взрослых
- дебют с высокой лихорадки и симптомов гриппоподобного заболевания
- впоследствии – стремительное развитие тяжелых дыхательных нарушений (распространенная абсцедирующая пневмония)
- в ОАК типична **лейкопения**
- **летальность – до 56%**

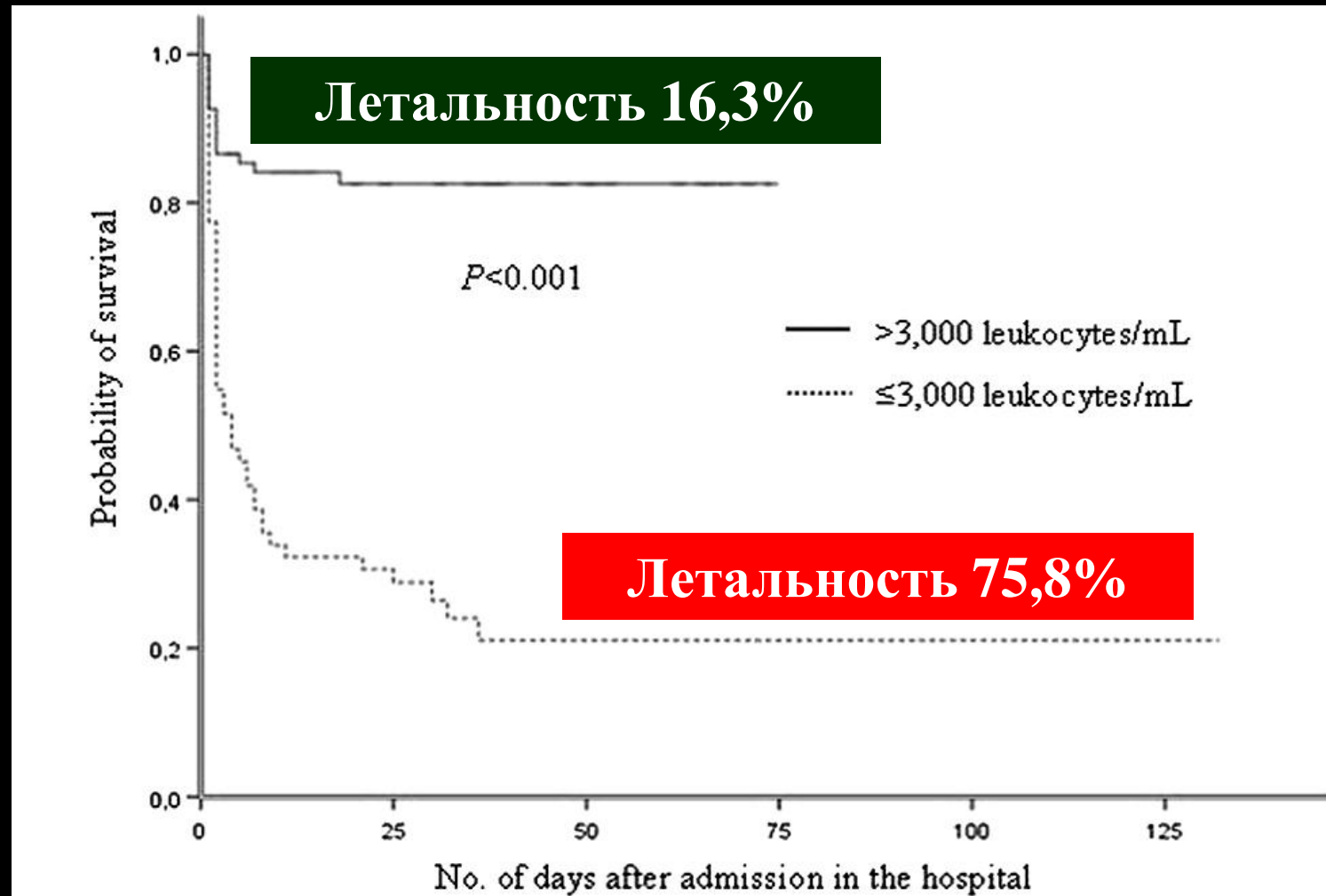
Tong S. et al. Clinical Microbiology Reviews 2015; 28: 603

Rouzic N. et al. J Clin Microbiol 2010; 48: 1952

Бактериемия – независимый предиктор летальности при *S.aureus* пневмонии

- Q 59 пациентов ОРИТ, требующих ИВЛ, с пневмонией, вызванной *S.aureus* (59,3% - MRSA)
- Q 20% пневмоний – с бактериемией
- Q летальность 39,1% vs 8,3% у пациентов с бактериемией и без, соответственно
- Q Независимые факторы риска летального исхода:
 - Q возраст (ОР 1,05, 95% ДИ 1,01-1,09)
 - Q необходимость применения вазопрессоров (ОР 6,69, 95% ДИ 1,45-30,96)
 - Q бактериемия (ОР 5,96, 95% ДИ 1,08-33,10)

Обращаем внимание **на лейкопению!!!**



Severe leukopenia in *Staphylococcus aureus*-necrotizing, community-acquired pneumonia: risk factors and impact on survival

Naghm Khanafer^{1,2*}, Nicolas Bèze³, Philippe Vanhems¹, Sandrine Bernier³, Valérie Meyer³, Anne-Marie Michèle Bès³, Gérard Lina³, François Vandenesch^{3,5}, Yves Gillet^{3,6} and Jérôme Etienne^{3,5*}

Khanafer et al. BMC Infectious Diseases 2013, 13:359

S.pyogenes и грипп

- США, Калифорния, 3 апреля – 26 декабря 2009 г.
- Инвазивная инфекция, вызванная S.pyogenes, верифицирована у 10 пациентов из 8075 (0,12%) с подтвержденным лабораторно гриппом A/H1N1/pdm09
- 7/10 пациентов госпитализированы в ОРИТ, 8/10 понадобилась ИВЛ
- 7/10 погибли (70%)
- 5/10 пациентов (включая 4 погибших) были ранее здоровыми

Identifier	Age in years, sex	Race or ethnicity	Comorbidities	Prodrome	onset to admission	CXR findings	Hospitalized ≥24 hr	LOS	ICU	Intubated	Complications	Death	Rapid test result	Antiviral treatment	Antibiotic treatment
1	5, F	Hispanic	None	Fever, sore throat diagnosed as thrush, weakness, abdominal pain, and vomiting	5	RLL consolidation, diffuse infiltrates	No	<24 hr	No	Yes	Pneumonia, sepsis, respiratory failure	Yes	Negative	No	No
2	9, F	Hispanic	None	Fever, vomiting, diffuse joint and muscle pain	5	NA	No	NA	No	Yes	Patient presented in full cardiac arrest	Yes	Positive	No	No
3	12, M	API	Exercise-induced asthma	Cough, SOB, chest pain	4	Large right-sided pneumonia with pleural effusion	Yes	9 days	Yes	No	Pneumonia, empyema	No	NA	Yes	Yes
4	35, M	Hispanic	HTN	Coughing with blood	7	Significant RUL infiltrate	Yes	12 days	No	No	Pneumonia, sepsis	No	NA ^a	Yes	Yes
5	35, M	API	None	Fever, cough, progressive SOB, chest pain, vomiting of blood	7	Bilateral dense pulmonary consolidation	No	<24 hr	Yes	Yes	Pneumonia	Yes	NA	Yes ^b	Yes
6 ^c	39, M	Hispanic	None	Fever, progressive SOB, nausea, vomiting	14	Bilateral infiltrates	Yes	35 days	Yes	Yes	Pneumonia, empyema	No	Negative	Yes	Yes
7	39, F	Hispanic	None	Fever, cough, nausea, vomiting, sore throat, diarrhea, muscle pain, congestion	7	Pneumomediastinum and bilateral LL pneumonia with infiltrates	Yes	1 day	Yes	Yes	Pneumonia, pneumomediastinum, ARDS	Yes	Negative	Yes ^b	Yes
8	43, M	Unknown	Obesity ^d , HTN, DM-II, renal disease	Fever, cough, sore throat	5	RML and RLL pneumonia	No	<24 hr	Yes	Yes	Pneumonia, sepsis	Yes	NA	No	No
9	60, F	Hispanic	Cardiac disease, asthma, seizure disorder	Fever, cough, SOB, nausea, vomiting, diarrhea	0	RLL infiltrate, LLL consolidation	Yes	17 days	Yes	Yes	Pneumonia, sepsis, secondary bacterial pneumonia	Yes	Positive	Unknown	Unknown
10 ^c	66, M	Hispanic	Obesity ^d , DM-II, HTN	Fever, nausea, vomiting	7	Bilateral pulmonary infiltrates consistent with pneumonia	Yes	71 days	Yes	Yes	Pneumonia, possible septic shock	Yes ^e	Negative	Yes	Yes

Признаки, позволяющие заподозрить развитие осложнений при гриппе у взрослых

- одышка при небольшой физической активности или в покое
- мучительный кашель, маскирующий начинающуюся одышку
- цианоз кожных покровов
- кровянистая мокрота при кашле
- боли в груди
- изменение психического состояния (возбуждение, сонливость)
- высокая лихорадка на протяжении более 3 дней, плохо купирующаяся стандартными дозами жаропонижающих лекарственных средств
- низкое артериальное давление

Показания для госпитализации при гриппе у взрослых

- Ў тяжелое течение гриппа (выраженная интоксикация с повышением температуры более 39,5 °С; развитие признаков органной недостаточности)
- Ў лихорадка выше 38,5 °С, в течение 48 часов не купирующаяся НПВС в рекомендуемых дозировках
- Ў стойкий постоянный кашель, сопровождающийся одышкой, кровохаркание или появление прожилок крови в мокроте
- Ў подозрение на пневмонию или другие осложнения
- Ў принадлежность к группе риска по тяжелому и осложненному течению гриппа в случае отсутствия эффекта от оказываемой медицинской помощи в течение 48 часов
- Ў признаки вовлечения центральной нервной системы

Возможности диагностики пневмоний

Клиническая
картина +
Р-графия ОГК (2 проекции)
/ КТ ОГК (предпочтительна
при интерстициальных
поражениях)

Бактериоскопия
мокроты +
культуральное
исследование

ПЦР крови,
мокроты

Бактериоскопия
крови +
гемокультура

Детекция АГ
возбудителя (определение
пневмококкового,
легионеллезного АГ
в моче)

Биомаркеры воспаления
(СРБ, прокальцитонин,
пресепсин, адреномедуллин)

Шкалы тяжести
(PSI, CURB-65)

Прокальцитонин (ПКТ)

- специфичный маркер системной бактериальной инфекции
- количество ПКТ быстро увеличивается в течение 2-4 часов после воздействия индукторов синтеза, достигая пика через 8-24 ч, и длительно сохраняется весь период активной инфекции
- вариабельный диапазон плазменных концентраций: от $< 0,05$ нг/мл до 1000 нг/мл
- короткий период полураспада: около 24 ч независимо от функции почек; быстро уменьшается в случае адекватной АБТ
- стабилен *in vivo* и *in vitro* (легко и точно измерим в биологических жидкостях)

Прокальцитонин для пациентов с тяжелой пневмонией

- Уровень прокальцитонина коррелирует с:
 - вероятностью развития бактериального сепсиса (чем выше, тем больше)
 - тяжестью состояния пациента (чем выше, тем тяжелее)
 - прогнозом заболевания (чем выше в первые сутки заболевания, тем хуже прогноз)
 - ответом на адекватную антибактериальную терапию (снижается в течение первых 24 часов)

Meynaar I. et al. Crit Care Res Pract 2011; 2011: 594645

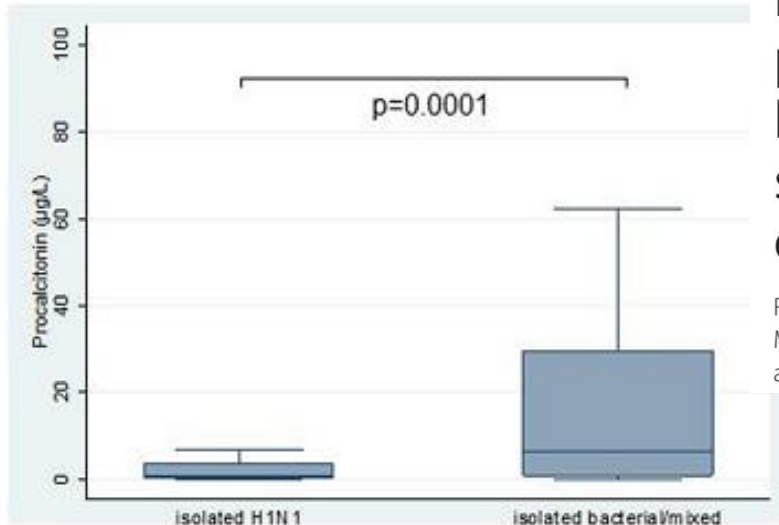
Kenzaka T. et al. International journal of general medicine 2012; 5: 483

Giamarellos-Bourboulis E. et al. The Journal of hospital infection 2011; 77: 58

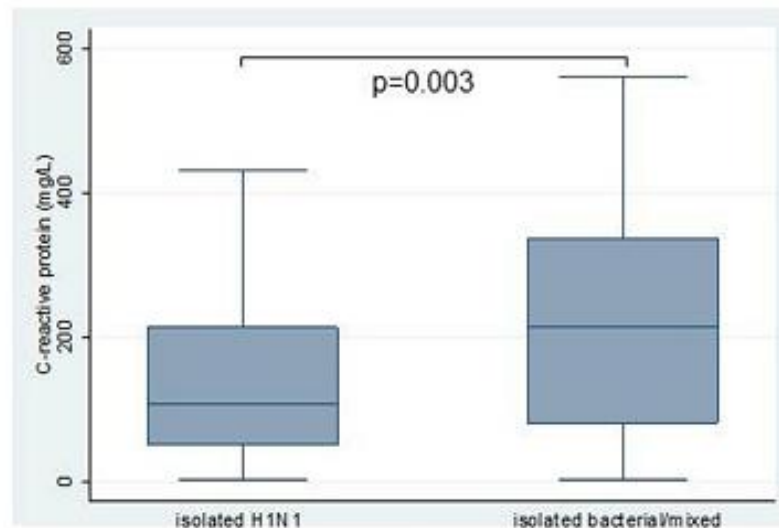
Procalcitonin for diagnosis of bacterial pneumonia in critically ill patients during 2009 H1N1 influenza pandemic: a prospective cohort study, systematic review and individual patient data meta-analysis

Pfister et al. *Critical Care* 2014, **18**:R44
<http://ccforum.com/content/18/2/R44>

Roman Pfister^{1*†}, Matthias Kochanek^{2†}, Timo Leygeber¹, Christian Brun-Buisson³, Elise Cuquemelle³, Mariana Benevides Paiva Machado⁴, Enrique Piacentini⁵, Naomi E Hammond^{6,7}, Paul R Ingram^{8,9} and Guido Michels¹



A



B

Figure 2 Procalcitonin and C-reactive protein levels by status of bacterial pneumonia (isolated bacterial or mixed bacterial and H1N1 infection versus isolated H1N1). (A) Procalcitonin. (B) C-reactive protein box representing interquartile range, line subdividing box representing median, whisker span all values within 1.5 interquartile ranges of the nearer quartile.

- Уровень ПКТ в первые 24 ч после госпитализации в ОРИТ был статистически значимо выше у пациентов с бактериальной пневмонией (изолированной или на фоне гриппа H1N1) (медиана 6,2 мкг/л, межквартильный интервал 0,9-20 мкг/л) по сравнению с пациентами с изолированной вирусной H1N1 пневмонией (медиана 0,56 мкг/л межквартильный интервал 0,18-3,33 мкг/л)
- Пограничное значение (cut-off) ПКТ 0,5 мкг/л обладало чувствительностью 80,5% (95% ДИ 73,3-93,5%) для диагностики бактериальной пневмонии

Тяжелая бактериальная пневмония (послегриппозная или вирусно-бактериальная) – 3 компонента: **грипп + бактериальная пневмония ± сепсис**



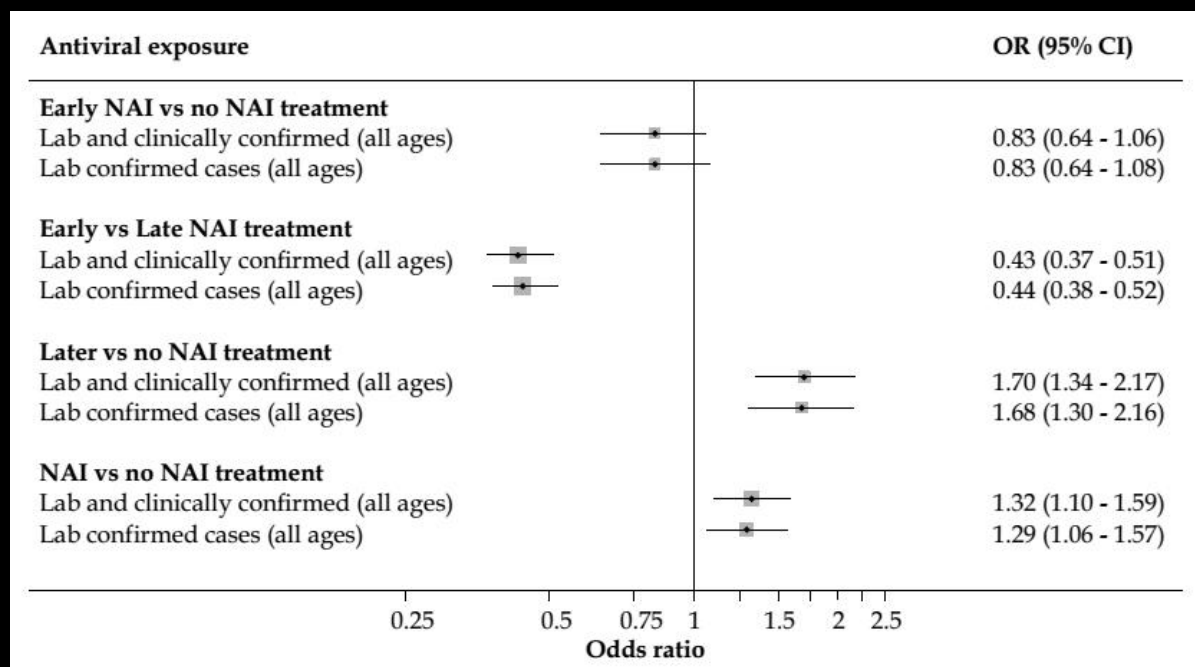
**Противогриппозная
терапия**

**Этиотропная и
патогенетическая
терапия пневмонии**

**Патогенетическая
терапия сепсиса**

Ингибиторы нейраминидазы назначаем как можно раньше у пациентов с пневмонией на фоне гриппа!

- Мета-анализ, 20.634 госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным или клинически диагностированным гриппом A(H1N1)pdm09
- 29% пациентов развили ассоциированную с гриппом пневмонию
- Раннее назначение ингибиторов нейраминидазы у госпитализированных пациентов с гриппом, развивших пневмонию, уменьшало вероятность неблагоприятного исхода и необходимости в ИВЛ





<http://ibraheemt.daportfolio.com>

Этиотропная терапия постгриппозной пневмонии

Принцип 1. Этиотропная терапия тяжелой пневмонии должна быть назначена как можно раньше!

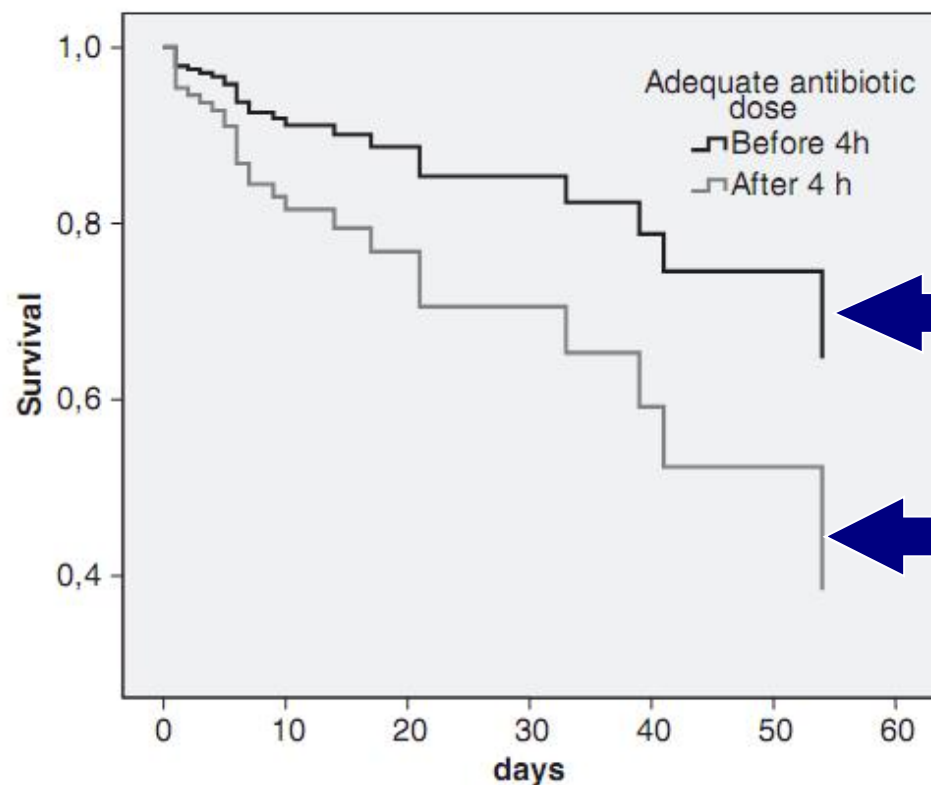
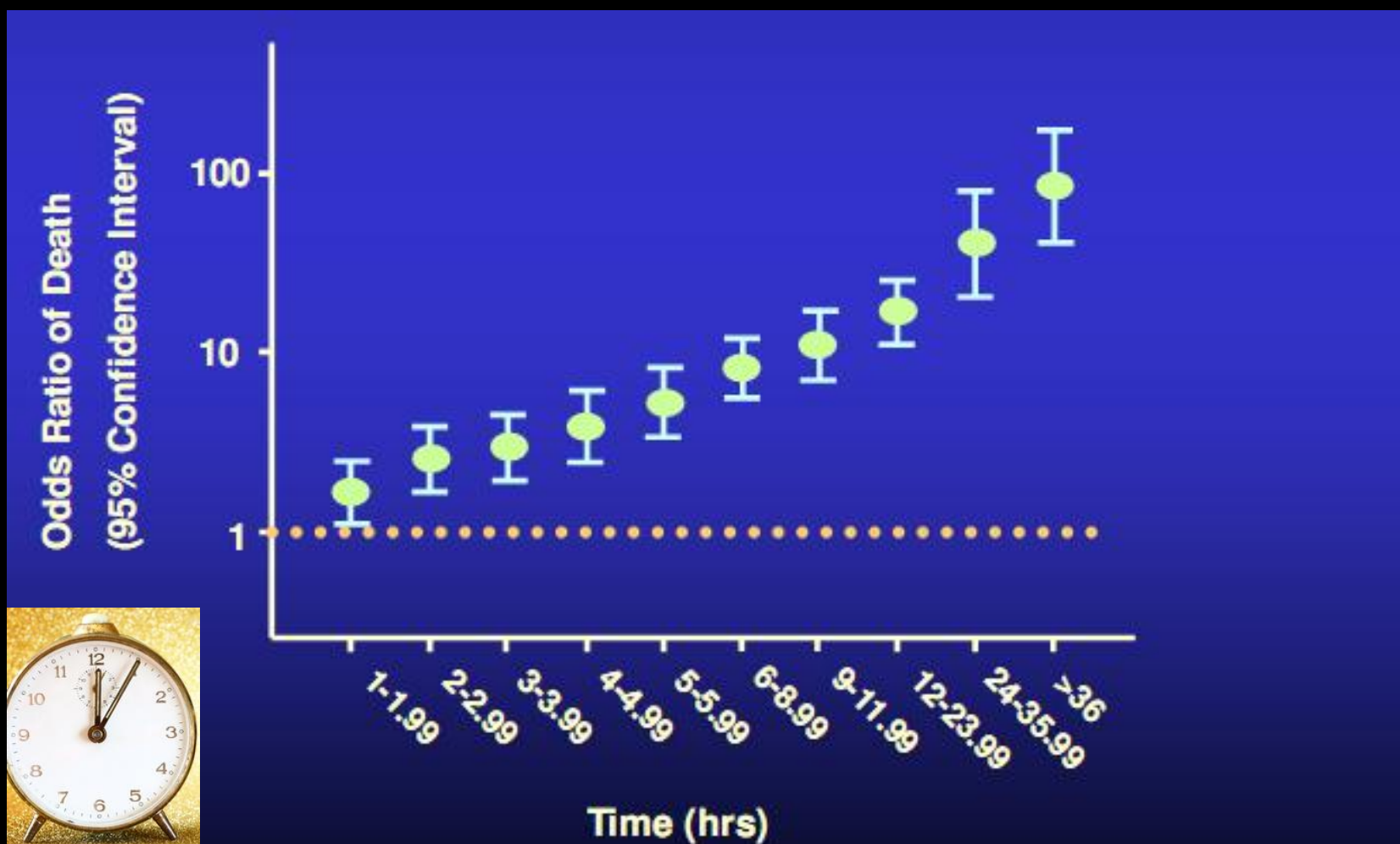


Figure 1. Cumulative survival of patients who received adequate antibiotic therapy within the first 4 h of hospital admission compared with patients who received the first adequate antibiotic after 4 h.

АБТ в первые 4 часа

АБТ после первых 4 часов

Каждый час отсрочки назначения адекватной
АБТ при тяжелом сепсисе / септическом шоке
увеличивает летальность на 8%



Принцип 2. Эмпирическая терапия бактериальной
постгриппозной пневмонии должна «закрывать»
ключевых возбудителей (*S.aureus*, *S.pneumoniae*,
H.influenzae, *S.pyogenes*)

Бета-лактамы:

амоксциллин/клавуланат

ЦС II-IV поколений

эртапенем

+ кларитромицин / азитромицин

ИЛИ

+ левофлоксацин / моксифлоксацин

Принцип 3. У госпитализированных пациентов с бактериальной пневмонией— комбинированная АБТ!

- Госпитализированные пациенты
 - Среднетяжелая пневмония — монотерапия респираторным ФХ или **комбинированная терапия**
 - Тяжелая внебольничная пневмония — **комбинированная АБТ**
 - Бактериемическая пневмококковая пневмония — **комбинированная АБТ**
 - Внебольничная пневмония с шоком - **комбинированная АБТ**
 - Необходимость ИВЛ - **комбинированная АБТ**

Монотерапия vs комбинация АБ

Contribution of host, bacterial factors and antibiotic treatment to mortality in adult patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia

Pontus Naucler,^{1,2} Jessica Darenberg,³ Eva Morfeldt,³ Åke Örtqvist,^{4,5}
Birgitta Henriques Normark^{1,3,6}

Naucler P, et al. *Thorax* 2013;**68**:571–579

Table 3 Thirty-day mortality risk according to initial monotherapy versus combination antibiotic treatment in patients with bacteraemic pneumococcal pneumonia*

	No of patients (column %)	No of deaths (row %)	Crude OR (95% CI)	Adjusted OR† (95% CI)
β-lactam iv+aminoglycoside	242 (15.3)	31 (12.8)	1.43 (0.93 to 2.20)	1.95 (1.16 to 3.27)
β-lactam iv+macrolide	26 (1.6)	0 (0)	0.27 (0 to 1.52)‡	N/A
β-lactam iv+quinolone	31 (2.0)	1 (3.2)	0.33 (0.04 to 2.41)	0.93 (0.11 to 7.78)
β-lactam iv+macrolide/quinolone	57 (3.6)	1 (1.8)	0.17 (0.02 to 1.27)	0.24 (0.03 to 2.07)
β-lactam iv+other antibiotics	30 (1.9)	2 (6.7)	0.70 (0.16 to 2.97)	0.60 (0.07 to 5.03)
β-lactam iv only	1098 (69.5)	102 (9.3)	1.00 (ref)	1.00 (ref)

Анализ всей когорты: статистически значимых различий в летальности между монотерапией бета-лактамами и комбинированной терапией не выявлено

Анализ только пациентов ОРИТ: комбинированная терапия бета-лактамам + макролид/ФХ сопровождалась меньшей летальностью

Роль комбинированной АБТ у пациентов с тяжелой не пневмококковой внебольничной пневмонией

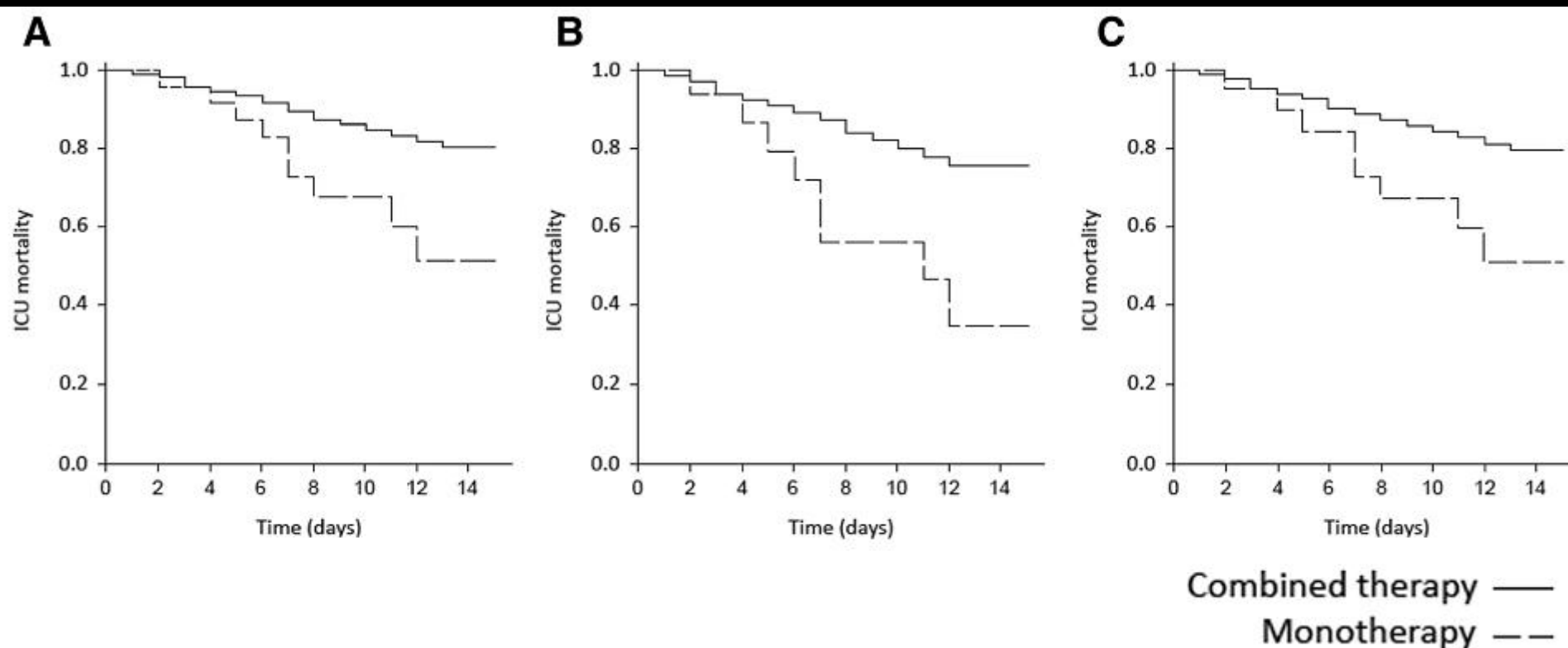


Fig. 4 Kaplan-Meier survival curve stratified for monotherapy versus combined therapy. **a** The whole population (log rank $p < 0.01$); **b** patients with shock (log rank $p < 0.01$); **c** patients under mechanical ventilation (log rank $p < 0.01$). ICU intensive care unit

Комбинированная терапия статистически значимо влияет на выживаемость у пациентов с тяжелой пневмонией в целом (а), с септическим шоком (б) и нуждающихся в ИВЛ (с)

Принцип 4. Адъювантное использование макролидов у

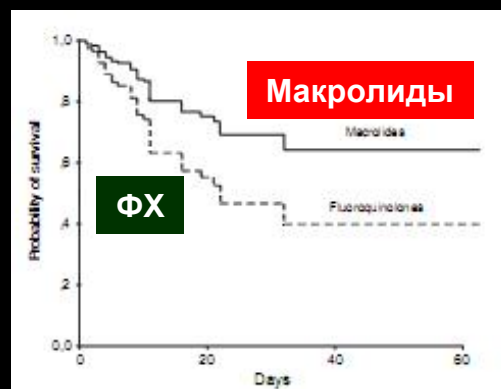
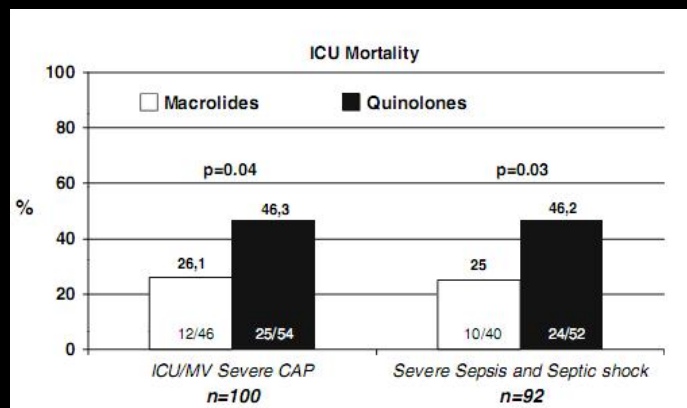
- 30-ти дневная летальность 20,3%, 90 дневная 24,5%
- в мультифакторном анализе **использование макролидов — независимый фактор, ассоциированный с уменьшением 30-ти дневной (ОР 0,3, 95% ДИ 0,2-0,7) и 90 дневной (ОР 0,3, 95% ДИ 0,2-0,6) летальности**, в том числе в группе пациентов с бактериемией, вызванной макролид-Р возбудителем
- предполагаемая причина полученных данных — иммуномодулирующий и противовоспалительный эффект макролидов

time days

Сепсис с макролид-Р возбудителем

Макролиды в составе комбинированной АБТ тяжелой внебольничной бактериемической пневмонии улучшают выживаемость

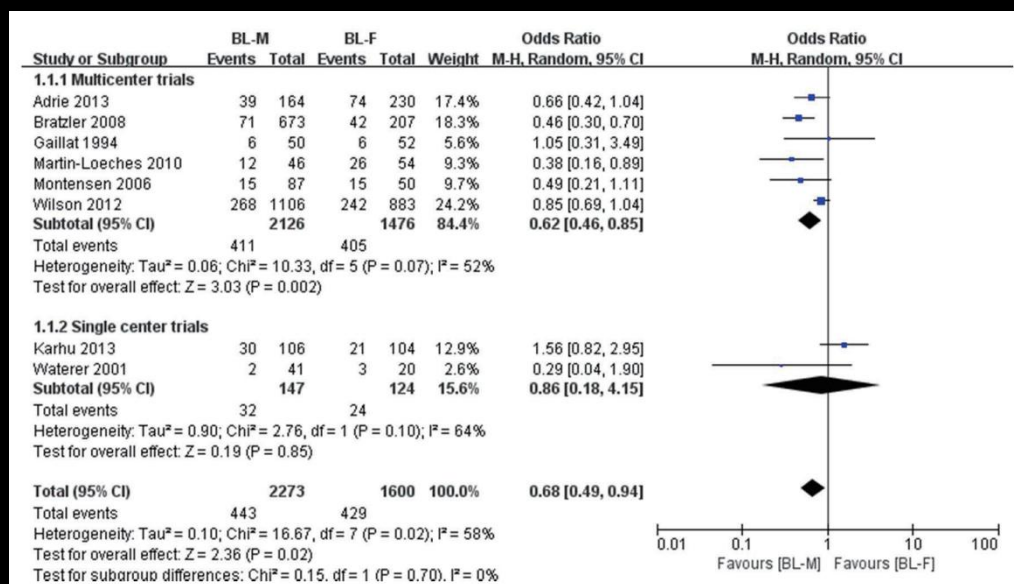
- проспективное обсервационное исследование, 27 ОРИТ 9 стран Европы, 218 пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией на ИВЛ
- у 75,7% - тяжелый сепсис и септический шок
- летальность в ОРИТ – 37,6%
- регрессионный анализ Кокса: **использование макролидов ассоциировано с меньшей летальностью (ОР 0,48, 95% ДИ 0,23-0,97) по сравнению с фторхинолонами**, в том числе в отдельном анализе у пациентов с тяжелым сепсисом и СШ



Is β -Lactam Plus Macrolide More Effective than β -Lactam Plus Fluoroquinolone among Patients with Severe Community-Acquired Pneumonia?: a Systemic Review and Meta-Analysis

J Korean Med Sci 2017; 32: 77-84

- 8 рандомизированных контролируемых или обсервационных исследований
- Пациенты старше 18 лет с тяжелой ВП
- 2273 пациента бета-лактамы + макролид, 1600 пациентов бета-лактамы + респираторный фторхинолон



Летальность:

макролид + бета-лактамы vs
респираторный ФХ + бета-лактамы
**19,4% vs 26,8% (ОР 0,68, 95% ДИ
0,49-0,94)**

**Длительность госпитализации
меньше в группе комбинированной
терапии с макролидами (в среднем,
на 3 дня)**

OPEN

Adjunctive Systemic
Corticosteroids for Hospitalized
Community-Acquired Pneumonia:
Systematic Review and
Meta-Analysis 2015 Update

Received: 16 May 2015
Accepted: 17 August 2015
Published: 16 September 2015

Nobuyuki Horita¹, Tatsuya Otsuka², Shusaku Haranaga³, Ho Namkoong⁴, Makoto Miki⁵,
Naoyuki Miyashita⁶, Futoshi Higa⁷, Hiroshi Takahashi⁸, Masahiro Yoshida⁹, Shigeru Kohno¹⁰

SCIENTIFIC REPORTS | 5:14061 | DOI: 10.1038/srep14061

Принцип 5. Использование ГКС для пациентов с тяжелой постгриппозной бактериальной пневмонией (но не первично- гриппозной и не сочетанной вирусно-бактериальной!)

Мета-анализ, 10 РКИ, 1780 пациентов

Применение ГКС снижает летальность у пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ОР 0,41, 95% ДИ 0,19-0,90), ускоряет время до стабилизации состояния и укорачивает длительность госпитализации

Нет достоверной ассоциации между назначением ГКС и развитием серьезных побочных эффектов

Длительное применение ГКС более 5 дней не является более эффективным по сравнению с короткими курсами ГКС до 5 дней

Есть сомнения, переносит ли пациент
пневмонию на фоне гриппа?



Риск применения ГКС
может быть выше
потенциальной пользы!
В данном случае не
используем ГКС!

Принцип 6. Оптимальная длительность терапии («не больше – не меньше» - определяется прежде всего клинико-лабораторной динамикой заболевания)

Руководство	Рекомендуемая длительность АБТ
IDSA/ATS (2007)	Пациенты с ВП должны получать лечение минимум 5 дней , не лихорадить в течение 48-72 ч, и не иметь клинических проявлений нестабильного состояния до момента отмены АБТ. Большая длительность АБТ необходима, если первоначальная терапия была не активна в отношении идентифицированного патогена или есть внелегочные осложнения (менингит или эндокардит)
ERS/ESCMID (2011)	Длительность терапии не должна превышать 8 дней у пациента, отвечающего клинически на лечение. Биомаркеры, особенно прокальцитонин, могут обеспечить меньшую длительность АБТ.
BTS (2009)	В случае амбулаторной терапии пневмонии и для большинства госпитализированных пациентов с легкой или среднетяжелой и неосложненной пневмонией, рекомендовано 7 дней адекватной АБТ. Для пациентов с тяжелой микробиологически неуточненной пневмонией рекомендуется АБТ 7-10 дней.

Что может помочь рано
диагностировать сепсис в
клинических условиях?

Подозреваем сепсис!



Лихорадка >
39,5 °C



Появление любой
сыпи, но особенно
геморрагической!



Выраженный
интоксикационный
синдром



Сильнейшие
миалгии




+ лейкоцитоз / лейкопения
+ тромбоцитопения
+ высокие значения СРБ / прокальцитонина /
пресепсина

Сильнейшие миалгии (в БАК отражаются, как правило, высокими значениями КФК)



Классическое клиническое проявление
стафилококкового сепсиса!

Остро возникшая лихорадка $> 39,5^{\circ}\text{C}$ всегда должна насторожить в плане тяжелой бактериальной инфекции!

	
МІНІСТЭРСТВА АХОВЫ ЗДАРОЎЯ РЭСПУБЛІКІ БЕЛАРУСЬ	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
<i>9.12.2013</i> <i>8.46"</i>	
ЗАГАД	ПРИКАЗ
<i>09.12.2013 № 1246</i>	
г. Минск	г. Минск

Об утверждении Алгоритма
оказания медицинской помощи
пациентам с остро возникшей
лихорадкой

...и оценке анамнестических данных.

2. При наличии внезапно возникшей лихорадки неясного генеза (температура тела выше $39,5^{\circ}\text{C}$), врачом или фельдшером бригады скорой медицинской помощи, врачом-участковым терапевтом или врачом-педиатром, врачом общей практики осуществляется обязательное направление пациента в больничную организацию здравоохранения для проведения комплекса клинических и лабораторно-инструментальных обследований с целью уточнения этиологии заболевания и определения дальнейшей тактики лечения.

Геморрагическая сыпь!



Менингококцемия





Стафилококковый
сепсис



Пневмококцемия



Менингококцемия

Выраженная интоксикация – часто такие пациенты направляются с «нулевым диагнозом»

При первичном осмотре часто ошибочно выставляется диагноз, состоящий из двух частей:

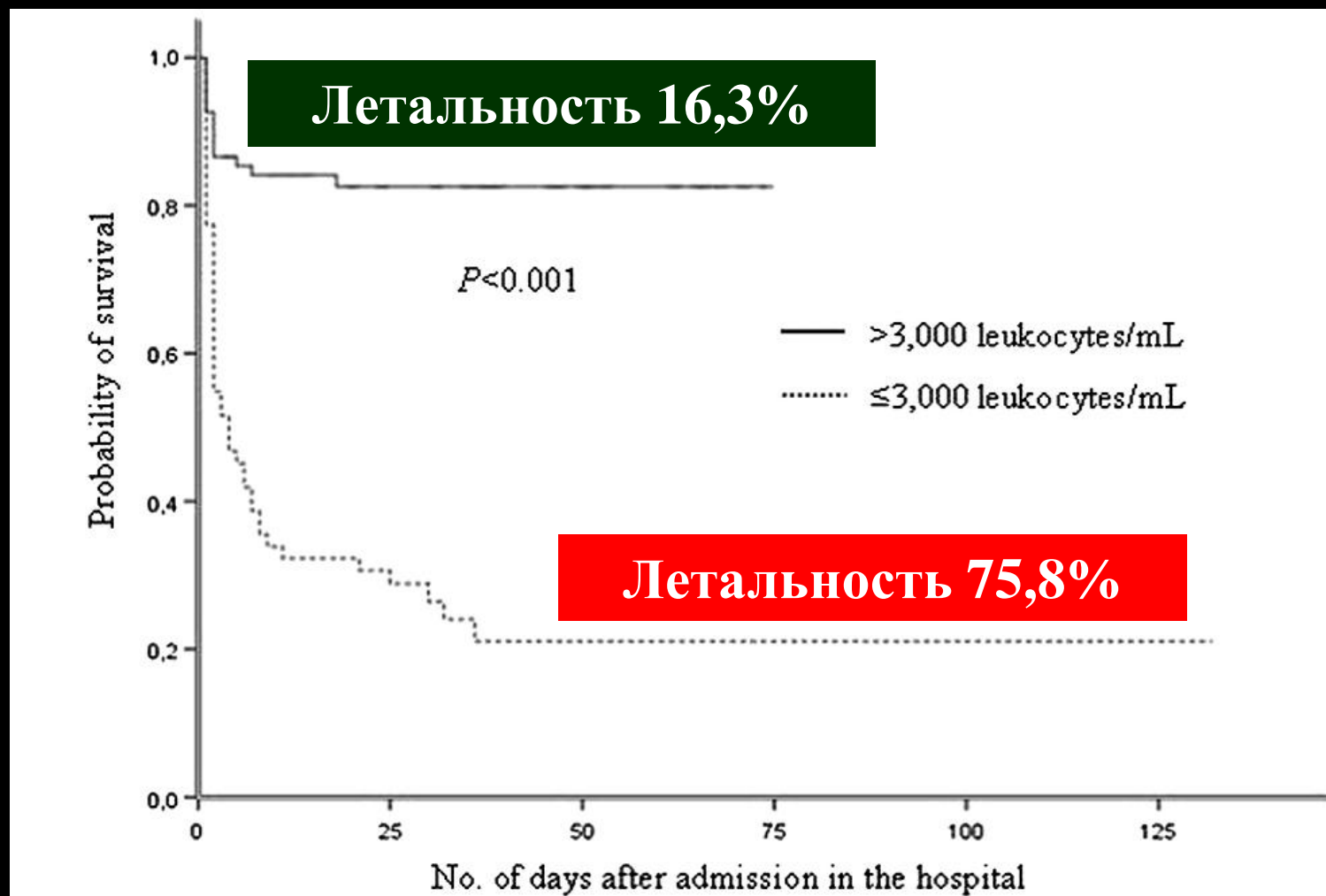
1-ая часть – распространенный в общей врачебной практике диагноз (ОРВИ, ОРЗ, острая кишечная инфекция и др.)

2-ая часть - нетипично тяжелое течение заболевания (гипертоксическая форма, гипертермическая форма, с менингизмом и т.д.)



У любого пациента с высокой лихорадкой и выраженной интоксикации без других клинических признаков подозреваем сепсис!

Обращаем внимание **На лейкопению!!!**



Выраженная / прогрессирующая лейкопения значительно хуже прогностически высокого лейкоцитоза!

Обращаем внимание на **тромбоцитопению!!!**

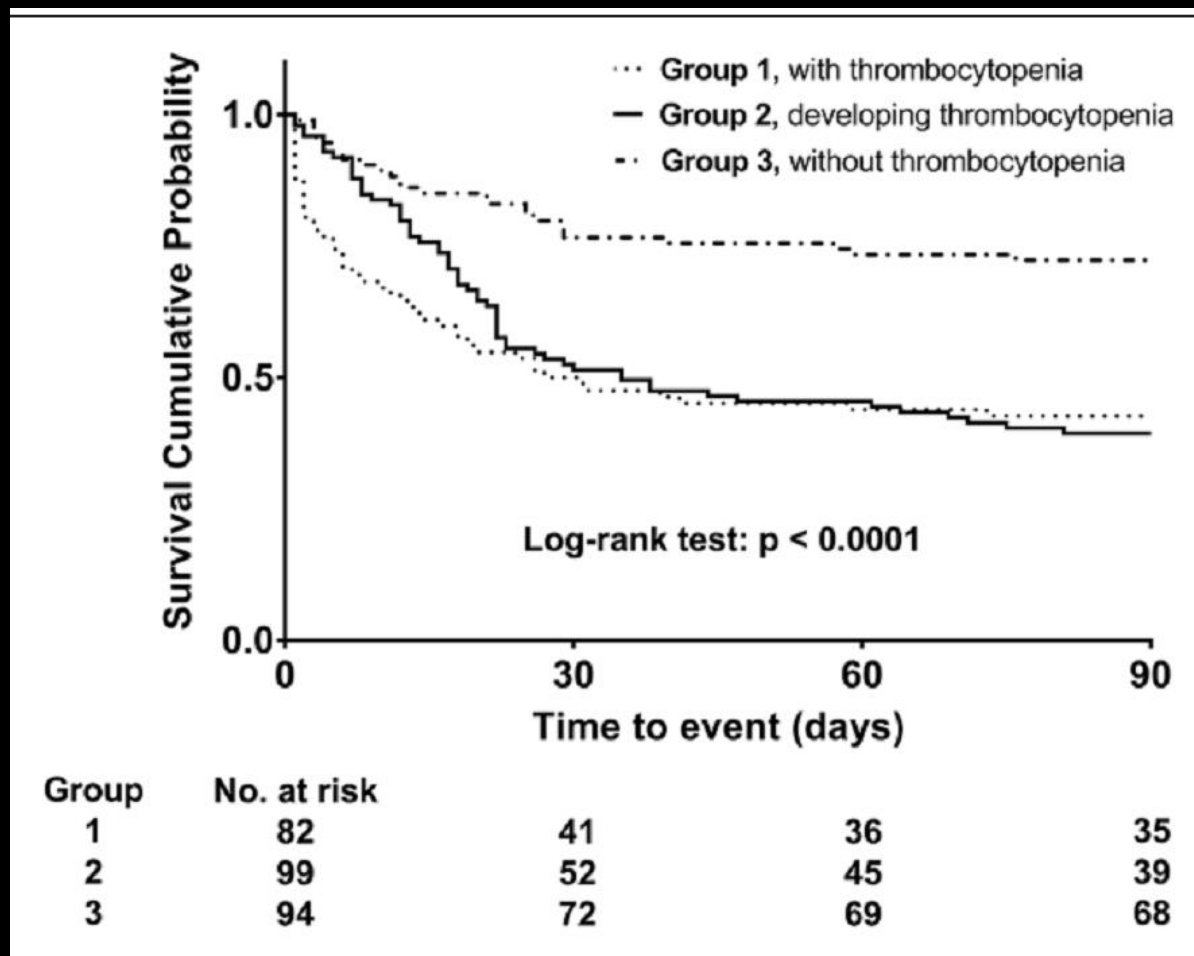


Figure 1. Kaplan-Meier curves for 90-day survival in the three groups. Information on 90-day mortality was not available for five patients who were excluded from this analysis (3, 1, and 1 from thrombocytopenia, developing thrombocytopenia, and no thrombocytopenia, respectively).

Выраженная / прогрессирующая тромбоцитопения, — ранний признак тяжелого сепсиса и важный предиктор летального исхода!

Обязательный первоначальный
объем помощи пациенту с
пневмонией и сепсисом /
септическим шоком

1. Как можно более быстрое введение антибиотика, особенно при септическом шоке (цель – 1 час от момента диагностики сепсиса)

Принцип – деэскалационный подход (начинаем с максимума, дожидаемся результатов бактериологических исследований, корректируем терапию до минимума)

Дозы препаратов – максимальные терапевтические (при сепсисе и септическом шоке характерны существенные изменения фармакокинетики антибиотиков)

2. Обеспечить адекватный венозный доступ, начать инфузионную терапию растворами кристаллоидов (0,9% раствор NaCl, раствор Рингера) из расчета **30 мл/кг в случае гипотензии или уровня лактата ≥ 4 ммоль/л**

3. При артериальной гипотензии, не отвечающей на адекватную инфузионную терапию кристаллоидами, **вазопрессоры** для стабилизации среднего АД ≥ 65 мм рт.ст.

ЛС выбора – **норадреналин (!!!)**

При недостаточном эффекте возможно сочетать **Норадреналин + Адреналин** ИЛИ **Норадреналин+Вазопрессин**

Дофамин – только как альтернатива норадреналину (нет норадреналина, либо пациенты с низким риском тахиаритмий, либо пациенты с выраженной брадикардией)

Фенилэфрин (Мезатон) – средство последней линии (если не удастся достигнуть целевого АД_{сер} с помощью других вазопрессоров)

4. Вспомогательная респираторная поддержка кислородом (гипоксия — неотъемлемый признак сепсиса)



5. Как можно более быстрая госпитализация в специализированное отделение (ОРИТ)

При госпитализации бригадой СМП
септического пациента стационар должен
быть оповещен заранее

Септический шок – доставка в ближайшее
ОРИТ по месту следования бригады



Заключение

- Ў Необходимо обязательное и как можно более раннее назначение ингибиторов нейраминидазы пациентам с тяжелым, прогрессирующим, осложненным гриппом и группам риска по тяжелому / осложненному течению гриппа
- Ў Пациенты с гриппом должны наблюдаться в динамике для ранней диагностики тяжелого течения заболевания и развития возможных осложнений (если есть малейшие сомнения – госпитализируем пациента!)
- Ў Пациенты с пневмонией в период гриппа в обязательном порядке должны быть госпитализированы и получать комплексную этиотропную (озельтамивир, антибиотики) и патогенетическую терапию



www.infectology.bsmu.by –
официальный сайт кафедры

Грипп - это...

- острое инфекционное заболевание с высокой лихорадкой и выраженным интоксикационным синдромом
- инфекция, легко распространяющаяся от пациента к пациенту и по...
- ин...
- ин...
- заб...
- па...
- серьезная проблема здравоохранения вследствие значительной заболеваемости и смертности среди пациентов группы риска
- значительные социальные и экономические потери
- инфекция, управляемая благодаря своевременной вакцинации

Сотрудники кафедры инфекционных болезней Белорусского государственного медицинского университета иницируют серию проектов **"Зона ясности"**, посвященных актуальным вопросам инфекционной патологии и этиотропной терапии инфекционных заболеваний.

Influenza



Первый проект **"Зона ясности: Современные подходы к диагностике и терапии гриппа и его осложнений"** состоит в серии семинаров с сотрудниками амбулаторно-поликлинических и больничных организаций здравоохранения, занимающихся ведением пациентов с гриппом и его осложнениями, а также задействованных в профилактике данной инфекции. Во время проведения лекционных занятий планируется активное

обсуждение проблем реальной клинической практики, возникающих

- Новости сайта
- Контактная информация
- Форум
- История кафедры
- Сотрудники

- Научно-исследовательская работа
- Лечебно-консультативная работа

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

Статистика

0000	119 204
hits	127
hosts	35

-статьи и монографии
-презентации
выступлений
- видеолекции
-инструкции по
применению
-методические
рекомендации и
протоколы терапии
клинических разборов
- нормативные
документы
**для КАЖДОГО
ПРАКТИКУЮЩЕГО
ВРАЧА**