



ЕВРОПА

**Насколько эффективными в уменьшении
воздействия следующей пандемии гриппа
будут стратегии противовирусной
вакцинации и профилактики и лечения
антивирусными препаратами?**

Января 2006 г.

АННОТАЦИЯ

Данный сводный доклад Сети фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) посвящен вопросу о потенциальной эффективности антивирусной вакцинации и лечебно-профилактического применения антивирусных препаратов для снижения тяжести пандемии гриппа. Пандемия гриппа представляется неизбежной, однако неизвестно будет ли она вызвана вирусом H5N1 или другим вирусом и насколько она будет тяжелой.

Основные результаты:

До момента реального появления вирусного штамма, который вызовет пандемию гриппа, нет возможности получить прямые доказательства эффективности вакцины и стратегий лечебно-профилактического применения антивирусных препаратов для снижения смертности и заболеваемости или для сдерживания или замедления распространения пандемии гриппа.

В настоящем сводном докладе СФДЗ обобщены существующие сведения (включая, но не ограниченные документами ВОЗ) и фактические данные, относящиеся к пандемиям гриппа, которые могут быть полезны для руководителей и организаторов здравоохранения. В списке источников приведены ссылки на ряд стратегических документов, содержащих более детальную информацию.

Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) – это инициированная и координируемая Европейским региональным бюро ВОЗ информационная служба для лиц, ответственных за принятие решений в системах общественного здравоохранения стран Европейского региона ВОЗ. Информация, предоставляемая СФДЗ, может быть полезна и для других заинтересованных сторон.

Настоящий доклад СФДЗ составлен приглашенными для этой цели экспертами, и на них лежит ответственность за его содержание, которое не обязательно отражает официальную политику ЕРБ/ВОЗ. Доклад был подвергнут международному рецензированию, организованному сотрудниками СФДЗ.

При цитировании данного доклада просьба приводить следующее описание: Goodman C, Mukherjee D, Faulkner E (2006). Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами? How effective would antiviral vaccination and antiviral drug prevention and treatment strategies be for reducing the impact of the next influenza pandemic? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report; <http://www.euro.who.int/Document/E88034.pdf>, accessed 10 January 2006).

Ключевые слова

ГРИПП, ПТИЧИЙ,
профилактика и лечение
ГРИПП, профилактика и
лечение
ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ ВСПЫШКИ
АНТИВИРУСНЫЕ СРЕДСТВА,
лечебное применение
ГРИППОЗНАЯ ВАКЦИНА
МЕТА-АНАЛИЗ
ЕВРОПА

Запросы по поводу публикаций Европейского регионального бюро ВОЗ просьба направлять по следующим адресам:

По электронной почте по поводу разрешения на перепечатку публикаций – по адресу: permissions@euro.who.int;
по поводу получения копий публикаций - по адресу: publicationrequests@euro.who.int;
по поводу разрешения на перевод публикаций – по адресу: pubrights@euro.who.int.

По обычной почте Publications
WHO Regional Office for Europe
Scherfigsvej 8
DK-2100 Copenhagen Ø, Denmark

©Всемирная организация здравоохранения, 2006 г.

Все права сохранены. Европейское региональное бюро Всемирной организации здравоохранения охотно удовлетворяет обращения с просьбой разрешить перепечатку или перевод своих публикаций частично или полностью.

Обозначения, используемые в настоящей публикации, и приводимые в ней материалы ни в коем случае не отражают какого-либо мнения Всемирной организации здравоохранения относительно юридического статуса какой-либо страны, территории, города или района или их органов власти или относительно делимитации их границ. Там, где в заголовках таблиц используется обозначение “страна или район”, оно охватывает страны, территории, города или районы. Пунктирные линии на географических картах обозначают приблизительные границы, относительно которых пока что еще может не быть полного согласия.

Упоминание тех или иных компаний или продуктов отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или продуктами аналогичного характера, не упомянутыми в тексте. За исключением случаев, когда имеют место ошибки и пропуски, названия патентованных продуктов выделяются начальными прописными буквами.

Всемирная организация здравоохранения не гарантирует, что информация, содержащаяся в настоящей публикации, является полной и правильной, и не несет ответственности за какой-либо ущерб, нанесенный в результате ее использования. Мнения, выраженные авторами или редакторами данной публикации, необязательно отражают решения или официальную политику Всемирной организации здравоохранения.

*Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами?
Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ.
января 2006 г.*

СОДЕРЖАНИЕ

Резюме	5
Существо вопроса	5
Фактические данные	5
Рекомендации в отношении политики	6
Характер фактических данных	7
Введение	8
Источники фактических данных	10
Полученные данные	11
Вакцинация	11
Антивирусные препараты	17
Прочие соображения	23
Обсуждение	25
Рекомендации в отношении политики	26
Выводы	27
Приложение 1: Критерии включения и исключения публикаций	29
Библиография	30

Резюме

Существо вопроса

Пандемия гриппа представляется неизбежной. Вирус гриппа H5N1, известный как птичий грипп, в настоящее время циркулирует в Азии и был обнаружен в других регионах. Птичий грипп, который в ограниченном числе случаев передавался от птиц людям, может быстро приводить к летальному исходу, при этом смертность при документально подтвержденных до настоящего времени случаях заболевания людей составляет не менее 50%. Появление и быстрое распространение формы гриппа, передающейся от человека человеку, будет представлять большую угрозу здоровью людей во всем мире, хотя показатели смертности могут быть не столь высокими, как наблюдавшиеся до настоящего времени. Хотя различные факторы указывают на то, что данный штамм может явиться причиной следующей пандемии, не известно, когда это произойдет, будет ли она вызвана штаммом H5N1 или другим новым вирусом или насколько тяжелыми будут последствия.

В данном докладе представлены обобщенные данные о потенциальной эффективности противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами для снижения воздействия пандемии гриппа, вызванной вирусом птичьего гриппа или другим штаммом вируса.

Фактические данные

До момента фактического возникновения штамма вируса гриппа, вызывающего пандемию гриппа, нет прямых доказательств эффективности вакцины и стратегий профилактики и лечения антивирусными препаратами для снижения смертности и заболеваемости или для сдерживания или замедления распространения пандемии гриппа.

Имеется чрезвычайно ограниченный объем данных, непосредственно свидетельствующих об эффективности вакцинации и стратегий профилактики и лечения антивирусными препаратами для уменьшения последствий для здоровья, снижения смертности и заболеваемости, а также прекращения или сдерживания пандемии гриппа. Несмотря на это, вакцинация зарекомендовала себя в качестве наиболее эффективного средства профилактики гриппа. Однако разработка вакцины против конкретного штамма гриппа может начаться лишь после возникновения пандемии и выявления этого штамма. Для массового производства вакцины с использованием существующей технологии потребуется еще шесть месяцев или более. Таким образом, представляется маловероятным, что вакцины против конкретного вируса будут иметься в наличии на начальном этапе пандемии.

В связи с отсутствием вакцины против возможной пандемии гриппа и недостаточным запасом антивирусных препаратов для профилактики или лечения гриппа, массовая вакцинация и использование антивирусных препаратов, по-видимому, будут практически невозможны в случае возникновения пандемии в ближайшее время. Имеющиеся данные свидетельствуют в пользу целенаправленного применения вакцины – после того как она будет разработана – а также некоторых антивирусных препаратов среди приоритетных групп населения и инфицированных больных. По меньшей мере 50 наиболее развитых стран предпринимают усилия по созданию запасов антивирусных препаратов, а

некоторые из них также стремятся к созданию запасов экспериментальной вакцины для штамма H5N1, имеющейся в ограниченных количествах. В то же время эффективность данной стратегии остается неопределенной. Представляется вероятным, что данная вакцина будет проявлять лишь минимальную эффективность в отношении развивающихся штаммов. Возможности использования антивирусных препаратов ограничены резистентностью преобладающих штаммов гриппа к некоторым из них, вероятностью того, что пандемические штаммы могут потребовать применения более высоких доз и более продолжительного лечения (что рекомендовано в случае инфицирования H5N1), а также высокой стоимостью некоторых антивирусных препаратов. К числу других стратегий профилактики, в отношении которых имеется ограниченный объем данных об их эффективности, относится целенаправленная иммунизация вакциной против непандемического гриппа и целенаправленная вакцинация домашней птицы для снижения распространения инфекции среди поголовья птицы и предупреждения передачи нового вируса людям.

Рекомендации в отношении политики

Эффективность любой стратегии вакцинации и использования антивирусных препаратов зависит от того, как скоро начнется пандемия. Если она возникнет в момент отсутствия вакцины и наличия лишь ограниченных запасов антивирусных препаратов, представляется более вероятным, что единственными возможными вариантами действий будут целенаправленные стратегии вакцинации и использования антивирусных препаратов, и применяемая вакцина будет менее эффективна, если пандемия будет вызвана новым штаммом вируса. К числу высокоприоритетных стратегий для устранения существующих пробелов, ограничивающих возможности борьбы с пандемией, относятся:

- разработка подробного плана межсекторальных действий на глобальном, региональном и национальном уровнях для уменьшения последствий в первые 1–3 года пандемии;
- расширение научных исследований для создания эффективной вакцины;
- дальнейшая разработка технологий с помощью метода обратной генетики и на основе клеточных культур для более эффективного производства вакцины взамен существующей недостаточно эффективной технологии производства на основе яиц;
- расширение исследований по применению стратегий разбавления дозы с использованием, например, адъювантов и интрадермальных инъекций для увеличения количества доз, которые могут быть сделаны с учетом существующего уровня производства вакцины;
- обеспечение возможности производства вакцины в достаточном объеме на начальном этапе пандемии в сочетании с расширением использования вакцинации против межпандемического (сезонного) гриппа в развитых и развивающихся странах;
- ускорение темпов создания партнерств между государственными и частными организациями для разработки вакцины;
- расширение производственных мощностей и запасов потенциально эффективных антивирусных препаратов;
- расширение научных исследований по созданию новых антивирусных препаратов; и
- разработка эффективных средств проведения профилактических и лечебных мероприятий.

*Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами?
Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ.
января 2006 г.*

Характер фактических данных

Настоящий сводный доклад основан на данных систематических обзоров, описательных обзоров, эпидемиологических и других наблюдений, моделирования и связанного с ним анализа (частично основанного на клинических или эпидемиологических данных), практических рекомендаций, других руководств и документов по вопросам политики национальных и международных организаций здравоохранения, а также последних информационных сообщений.

Составители

Авторы:

Clifford Goodman, PhD
Vice President
The Lewin Group
3130 Fairview Park Drive, Suite 800
Falls Church, Virginia 22042
Тел.: +1 703-269-5626
Факс: +1 703-269-5501
clifford.goodman@lewin.com

Debjani Mukherjee, MHP
Associate
The Lewin Group
3130 Fairview Park Drive, Suite 800
Falls Church, Virginia 22042
Тел.: +1 703-269-5561
Факс: +1 703-269-5501
debjani.mukherjee@lewin.com

Eric Faulkner, MPH
Senior Associate
The Lewin Group
3130 Fairview Park Drive, Suite 800
Falls Church, Virginia 22042
Тел.: +1 703-269-5721
Факс: +1 703-269-5501
eric.faulkner@lewin.com

Рецензенты:

Проф. Michael Osterholm, Центр по научным исследованиям и политике в области инфекционных болезней, Факультет общественного здравоохранения, Университет Миннесоты, Миннеаполис, США
Center for Infectious Disease Research and Policy, School of Public Health, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota.

Д-р Richard Laing, Политика, доступ и рациональное использование лекарств, Политика и стандарты в области лекарственных средств, Всемирная Организация здравоохранения, Женева, Швейцария
Policy, Access and Rational Use, Medicines Policy and Standards, World Health Organization, Geneva, Switzerland.

*Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения противовирусными препаратами?
Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ.
января 2006 г.*

Г-жа Marja Esveld, Координатор по международным вопросам, Центр контроля инфекционных болезней, Нидерланды
Coordinator of International Affairs, Centre for Infectious Disease Control, The Netherlands.

Д-р Kees de Jongh, Программа технологий здравоохранения и лекарственных средств, Европейское региональное бюро ВОЗ

Научные редакторы

Проф. Alicia Granados (Ведущий редактор), проф. Karen Facey и д-р Leena Eklund, Сеть фактических данных по вопросам здоровья, Европейское региональное бюро ВОЗ.

Поскольку тема характеризуется значительной новизной и накоплено недостаточно достоверных фактических данных по проблеме пандемии гриппа, мы будем благодарны за получение любых новых сведений по этому вопросу.

Введение

Грипп – острое заболевание человека и животных, вызываемое вирусной инфекцией. Обычно оно характеризуется воспалением респираторного тракта в сочетании с лихорадкой, ознобом, болью в мышцах и слабостью. Последствия гриппа могут быть как незначительными, так и смертельными в зависимости от вирулентности данного штамма вируса и наличия факторов риска, к которым относятся возраст, наличие сопутствующих заболеваний и генетические особенности больного.

Вирусы гриппа весьма нестабильны. Они могут быстро мутировать (подвергаться генетическим изменениям), быть высоко контагиозными и развивать резистентность к применяемым лекарственным средствам, стремительно распространяясь среди населения регионов и по всему миру. В большинстве случаев типичная эпидемия гриппа поражает от 5 до 20% населения в год. По оценкам ВОЗ при этом погибают от 250 000 до 500 000 человек, хотя согласно другим расчетам, учитывающим и смерти, связанные с осложнениями гриппа, общая смертность достигает 1–1.5 миллионов человек. Пандемии (глобальные эпидемии) происходят при распространении вируса по всему миру. При этом заражается 20–40% населения земного шара в течение одного года, число летальных исходов может достигать от нескольких до десятков миллионов человек. (1,2,3).

Обычные (сезонные) эпидемии гриппа, происходящие почти ежегодно, вызываются вирусами, циркулирующими в течение десятилетий. Год от года они подвергаются только незначительным изменениям (эти годы называются межпандемическими). Пандемия, напротив, вызывается новым штаммом гриппа, появляющимся в результате рекомбинации генетического материала вирусов гриппа человека и животных. Такой штамм обладает крайней степенью контагиозности, большинство населения мира имеет по отношению к нему слабый или нулевой иммунитет. Речь может также идти о штаммах, никогда не циркулировавших среди людей, либо не появлявшихся в течение многих лет. Поведение вирусов гриппа в условиях пандемии трудно предсказуемо.

Пандемии происходят каждые 10–50 лет уже как минимум в течение нескольких столетий (4). В XX веке отмечены три пандемии. «Испанка» 1918–1920 годов была вызвана вирусом гриппа H1N1, «азиатский грипп» 1957–1958 годов – вирусом H2N2, а «гонконгский грипп» 1968–1969 годов был вызван вирусом H3N2. Самая тяжелая пандемия произошла в 1918–1920 годах: за два года во всем мире умерли от 50 до 100 миллионов человек, что составило 2,5–5% населения земного шара (5). Уровень летальности во время этой пандемии в несколько раз превышал тогдашний средний уровень летальности при сезонных эпидемиях гриппа (4). Смертельный исход часто наступал в первые дни болезни, другие больные погибали в результате вторичной бактериальной инфекции легких, поскольку антибиотиков в то время не было. Основным фактором такого высокого уровня смертности по всей вероятности был иммунный ответ организма на новый вирус, так называемая цитокиновая буря (цитокиновый удар) – бурная реакция организма с выбросом огромных количеств иммунных клеток и медиаторов иммунной системы в легкие, что приводит к развитию синдрома острой дыхательной недостаточности и асфиксии. Грипп, вызывающий такую резкую реакцию, как правило хуже поддается лечению противовирусными препаратами (2). В 2005 г. с помощью генетических исследований было установлено, что пандемия 1918–1920 годов была вызвана вирусом H1N1, близким по строению к вирусу птичьего гриппа, и не исключено, что его происхождение было обусловлено заражением человека от птиц (6,7).

Прогнозируемые уровни смертности от следующей пандемии гриппа варьируют от менее 2 миллионов смертей до 175–360 миллионов, последние цифры выведены проецированием уровня смертности 1980–1920 годов на численность современного населения (8). Согласно прогнозам ВОЗ, основанным на модели умеренной пандемии 1968–1969 годов, при наиболее благоприятном сценарии вероятное общее число летальных исходов составит от 2 до 7,4 миллионов (9). Прогнозировать тяжесть предстоящей пандемии нелегко. Если вирус, который вызовет пандемию, будет иметь такую же вирулентность, как и вирус 1918–1920 годов, и будет передаваться так же легко, как и обычные пандемические вирусы гриппа, последствия для населения всего мира могут быть катастрофическими (10).

Вирус птичьего гриппа, циркулирующий в настоящее время в Азии, а недавно обнаруженный и в других регионах, относится к штамму H5N1. Уже более 150 миллионов птиц погибли от вируса либо были уничтожены в целях ограничения его распространения. Заражению подверглось также небольшое число людей. Имеется потенциальная возможность трансформации данной разновидности вируса в пандемический штамм. Впервые H5N1 преодолел межвидовой барьер и «совершил скачок» от птицы к человеку в 1997 г. в Гонконге. В организме людей, обычно имеющих весьма ограниченный иммунитет к нему, он проявляет крайне высокую вирулентность. По состоянию на декабрь 2005 г. зарегистрированный уровень летальности среди людей составил 50%. Данные основаны на не менее 69 случаях летального исхода среди не менее 134 подтвержденных случаев заражения данным вирусом, сообщенных в ВОЗ за период с декабря 2003 г. (11,12). Зарегистрировано несколько случаев передачи вируса от человека к человеку. Патологоанатомические исследования погибших от вируса гриппа H5N1 и лабораторные тесты выявили поражения легких, характерные для цитокиновой бури (12,13). Большинство случаев заболевания людей в настоящее время зарегистрировано во Вьетнаме, также отмечены случаи заражения вирусом в Таиланде, Индонезии, Камбодже

и Китае (11). Появление случаев заражения человека штаммом H5N1 вынудило ВОЗ объявить третью фазу риска пандемии (9,14)¹.

Неизвестно, будет ли следующая пандемия вызвана вирусом H5N1 или другим новым вирусом. Степень и характер вспышек инфекции H5N1 наряду с другими генетическими и экологическими факторами (включая значительный мутационный потенциал вируса, распространяющегося среди крупных популяций птиц, с которыми человек находится в тесном контакте) позволяют с большой (хотя и не стопроцентной) вероятностью утверждать, что источником следующей пандемии станет штамм вируса гриппа H5N1.

Источники фактических данных

Данный сводный доклад базируется на результатах тщательного поиска рецензированной опубликованной литературы (в частности в базах данных PubMed/MEDLINE, базах данных Кокрановского сотрудничества, EMBASE и др.), докладов и рекомендаций, выпущенных организациями, участвующими в работе над данной проблемой с позиций общественного здравоохранения (ВОЗ, Комиссия Европейского Союза по общественной профилактике и мерам противодействия распространению гриппа (European Union Commission on Community Influenza Preparedness and Response), Центры контроля и профилактики заболеваний (CDC), Институт Медицины США), а также соответствующей по тематике неизданной ведомственной документации. Поскольку данный доклад представляет собой синтез, а не систематический отчет, помещены ссылки не на все относящиеся к данному вопросу статьи. Детали методологии поиска приведены в приложении 1.

Пандемия – это нечастое явление, а подтип вируса птичьего гриппа H5N1 лишь недавно стал рассматриваться в качестве угрозы пандемии. Поэтому к настоящему моменту накоплен лишь ограниченный объем фактических данных об эффективности конкретных лечебно-профилактических стратегий на базе использования вакцин и антивирусных средств для уменьшения тяжести воздействия потенциальной пандемии на состояние здоровья населения. Многие из недавно разработанных вакцин, предлагаемых к использованию при следующей пандемии, прошли в последние годы лишь небольшие по масштабу клинические испытания, включая ряд рандомизированных контролируемых испытаний². Эти исследования проводились на здоровых испытуемых, а не на людях, больных гриппом, и не в условиях эпидемии и пандемии.

¹ В 2005 г. ВОЗ внесла изменения в классификацию фаз риска для общественного здравоохранения, обусловленного появлением нового подтипа гриппа, который может стать причиной пандемии. Уточненная классификация выглядит следующим образом. **Межпандемический период:** Фаза 1. Новых подтипов гриппа у людей не выявлено. Подтип вируса гриппа, который вызвал случаи заболевания у людей, может присутствовать у животных. При наличии вируса у животных риск заражения или заболевания человека расценивается как низкий. Фаза 2. Новых подтипов гриппа у людей не выявлено. Однако подтип вируса гриппа, циркулирующий среди животных, может представлять существенный риск для заболевания людей. **Период угрозы возникновения пандемии:** Фаза 3. Выявлен случай (случаи) заражения людей, но не обнаружено передачи вируса от человека к человеку или передача наблюдается крайне редко, при тесном контакте. Фаза 4. Небольшие кластеры с ограниченной передачей вируса от человека к человеку, но распространение крайне локализовано. Предполагается, что вирус не полностью адаптировался к человеческому организму. Фаза 5. Более крупные кластеры распространения инфекции, но передача вируса от человека к человеку все еще носит локальный характер. Предполагается, что вирус все лучше адаптируется к человеческому организму, но еще не полностью приобрел способность к распространению (существенный риск пандемии). **Пандемический период:** Фаза 6. Пандемия: прогрессирующее и устойчивое распространение вируса среди населения в глобальном масштабе.

² Рандомизированные контролируемые испытания (РКИ) – наиболее достоверная форма научного подтверждения причинно-следственных связей между проводимыми вмешательствами и исходами в отношении здоровья.

*Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения противовирусными препаратами?
Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ.
января 2006 г.*

Тем не менее было выявлено несколько систематических обзоров, посвященных вопросам общего клинического действия и экономической эффективности гриппозных вакцин и противовирусных препаратов. Ссылки на эти обзоры представлены в данном документе. Некоторые относящиеся к данной области исследования рассматривают один или несколько аспектов тех или иных стратегий в ограниченном, а не глобальном контексте и в большой степени опираются на несистематические обзоры и экспертные заключения. В ряде работ применено моделирование и соответствующий анализ, частично основанные на клинических и эпидемиологических данных, однако эти данные зачастую носят неполный характер или не вытекают из результатов тщательно проведенных практических или лабораторных исследований. Некоторые из имеющихся фактических данных устаревают в связи с появлением новой информации, например о штаммах вируса гриппа и развитии резистентности к противовирусным препаратам. Таким образом, в настоящем синтезе используются как строгие доказательства (выводы крупномасштабных рандомизированных контролируемых испытаний и систематических обзоров), так и менее сильная аргументация (небольшие РКИ, наблюдательные исследования, обзоры, материалы прессы). Систематической оценки качества использованных фактических данных не проводилось.

Полученные данные

Существует крайне небольшое количество прямых доказательств эффективности лечебно-профилактических стратегий, направленных на снижение последствий пандемий гриппа для здоровья населения путем применения вакцин и противовирусных препаратов. Поскольку вакцинация является наиболее эффективным способом защиты от гриппа, большинство работ концентрируются на вопросах своевременного обеспечения вакцинами в качестве средства противодействия распространению пандемии, уделяя меньше внимания роли противовирусных препаратов. Хотя в данном документе основное внимание уделено проблеме эффективности применения вакцин и противовирусных препаратов в профилактике и лечении пандемического гриппа, следует учитывать, что при любой стратегии сдерживания распространения пандемического гриппа эти средства должны применяться в сочетании с другими мерами, такими как эпидемиологический контроль, карантин, ограничение контактов и применение антибиотиков для лечения бактериальных инфекций, которые часто поражают больных гриппом.

Вакцинация

Профилактика и лечение

Вакцинация является наиболее эффективной из существующих мер предотвращения и смягчения последствий вспышек гриппа. В одном из систематических обзоров РКИ по вопросам профилактики гриппа делается вывод, что вакцинация как инактивированной (убитой), так и живой (с ослабленным штаммом) вакциной обладает умеренной эффективностью при применении у здоровых взрослых и детей старше шести месяцев (8). Начинаясь пандемия вызовет глобальное повышение спроса на вакцину против пандемического штамма. Между тем, массовая вакцинация в течение первой волны пандемии вероятно невыполнима вследствие существующих ограничений в области

*Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами?
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ.
 января 2006 г.*

разработки и производства достаточного количества специфической вакцины против пандемического штамма и ее своевременной поставки. (8,15).

В сравнении с применимыми в настоящее время стратегиями вакцинации против типичных сезонных штаммов гриппа, набор предлагаемых методов борьбы с пандемиями гриппа крайне ограничен (3). Можно выделить три основных фазы процесса применения вакцины в борьбе с пандемическим гриппом: отсутствие вакцины; существование ограниченного количества вакцины; повсеместное наличие вакцины (16). К разработке вакцины против конкретного штамма, передающегося от человека к человеку, можно приступить только после начала пандемии и идентификации штамма; при современной технологии после этого может потребоваться еще не менее шести месяцев до запуска новой вакцины в массовое производство (2).

В течение трех пандемий, имевших место в XX веке, возникало несколько пиков распространения инфекции (волн), между каждым из которых протекало несколько месяцев. В отдельных регионах инфекция распространялась всего несколько месяцев после первоначальной вспышки, другие пережили несколько эпидемических волн распространения болезни, причем последующие волны характеризовались более тяжелым течением болезни по сравнению с первой волной. Подобные закономерности развития пандемии во времени предоставляет потенциальную возможность для обеспечения поэтапного широкомасштабного производства и распространения вакцины в целях смягчения последствий пандемии (10). Однако современный уровень международной миграции, плотность населения и другие факторы могут ограничить и эту возможность.

В таблице 1 приведены основные варианты стратегий вакцинации, обсуждаемые в литературе. Как показано ниже, в пользу данных стратегий приведены доказательства разной степени строгости.

Таблица 1. Потенциальные стратегии вакцинации в целях противодействия распространению пандемии	
Профилактика	<p>1. Массовая иммунизация штаммоспецифической вакциной:</p> <ul style="list-style-type: none"> • эффективна, но невыполнима во время первой пандемической волны вследствие затрат времени на разработку и производство вакцины и ограниченности существующих производственных мощностей. <p>2. Целевая иммунизация отдельных групп населения (по мере получения вакцины) в порядке приоритетности:</p> <ul style="list-style-type: none"> • работники основных служб, в том числе медицинские работники, осуществляющие лечение больных, и другие лица, находящиеся в близком контакте с зараженными или группами высокого риска; • группы с повышенным риском летального исхода и серьезных осложнений, требующих госпитализации, в том числе люди в возрасте 65 лет и старше (с состояниями повышенного риска), а также люди младшего возраста с определенными хроническими заболеваниями; • население без факторов риска в отношении осложнений (здоровые взрослые и дети). <p>3. Иммунизация отдельных групп населения с использованием имеющихся в настоящее время вакцин:</p> <ul style="list-style-type: none"> • расширение использования межпандемической (трехвалентной)

Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами? Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ. января 2006 г.

	<p>гриппозной вакцины (потенциальная возможность формирования перекрестного иммунитета против пандемического вируса);</p> <ul style="list-style-type: none"> • создание запасов вакцины против штамма H5N1; • до возникновения пандемии иммунизация приоритетных групп населения вакциной против штамма H5N1; во время пандемии – бустерная иммунизация с применением вакцины против пандемического штамма; это может приводить к формированию достаточного иммунитета. <p>4. Разработка вакцин, дозировка и способ применения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • разработка прогрессивных технологий производства вакцин, в том числе методов обратной генетики для получения посевного штамма и производства вакцин на основе клеточных культур; • использование малых доз моновалентных вакцин и адъювантов в целях повышения числа доз в наличии; • внутрикожное введение вакцины (требующее меньшей дозировки) в качестве альтернативы традиционным внутримышечным инъекциям.
<p>Лечение</p>	<p>1. Использование вакцин в лечении больных гриппом в целях ослабления тяжести заболевания и снижения степени распространения инфекции:</p> <ul style="list-style-type: none"> • считается неприменимым в случае высоковирулентных штаммов, которые могут привести к летальному исходу спустя несколько дней после появления симптомов (адекватный иммунный ответ обычно развивается в течение 2–3 недель, при этом вакцинацию ранее не привитого населения иногда необходимо проводить в два этапа – начальная и бустерная дозы).

Источники: (3,15,17–27)

В опубликованных работах рекомендуется проведение иммунизации штаммоспецифической вакциной в соответствии с приоритетными группами. В первую очередь обычно подлежат вакцинации работники основных служб, в том числе медицинские работники, осуществляющие лечение больных, и другие лица, находящиеся в близком контакте с зараженными или группами высокого риска; затем вакцинируют группы с повышенным риском летального исхода и серьезных осложнений, требующих госпитализации, в том числе людей в возрасте 65 лет и старше (с состояниями повышенного риска), а также людей более младшего возраста с определенными хроническими заболеваниями; в последнюю очередь вакцинируют население без факторов риска в отношении осложнений (здоровые взрослые и дети). Отдельные руководства отдают приоритет группам, среди которых вероятно быстрое распространение гриппа, в частности детям школьного возраста и лицам, проживающим в домах престарелых (3,15,19,24–26).

Недавний систематический обзор фактических данных по эффективности применения противогриппозных вакцин у пожилых людей, показал, что польза от вакцинации не такая значительная, как обычно утверждают соответствующие национальные и международные организации, особенно когда степень взаимного соответствия вакцинных и циркулирующих штаммов невысока или неизвестна (28). Изолированное проведение вакцинации приоритетных групп вряд ли приведет к существенному снижению смертности, заболеваемости или распространения гриппа среди широких слоев населения,

поэтому ее необходимо сочетать с другими мероприятиями, таким как карантин и пограничный контроль. Несмотря на то, что ежегодная вакцинация детей (и возможно других групп риска) в межпандемический период потенциально может способствовать формированию частичного перекрестного иммунитета против пандемического штамма и снизить его распространение, прямых научных доказательств этому пока не получено (25).

Производственные мощности

В отсутствие более высоких мощностей производства вакцин широкомасштабная вакцинация на ранних стадиях пандемии будет неосуществима. Производство вакцин ограничено существующей, достаточно уязвимой технологией, основанной на использовании куриных эмбрионов, которая применяется с 1950-х годов и требует шесть и более месяцев, а также более одного куриного эмбриона для получения одной дозы вакцины. Имеющиеся в настоящее время мировые производственные мощности, по-видимому, не достигают 1 миллиарда доз моновалентной (против одного вирусного штамма) вакцины. Почти все мировое производство вакцин сосредоточено в девяти странах, из них наибольшая доля приходится на пять западноевропейских стран. Вышеназванное число доз может быть произведено только в том случае, если все эти мощности будут задействованы исключительно для создания моновалентной пандемической вакцины. Помимо этого, лишь у крайне незначительного числа людей (если вообще у кого-либо) в начале пандемии будет иметься иммунитет вследствие ранее перенесенной инфекции вирусом гриппа, идентичным пандемическому вирусу; иными словами, подавляющее большинство населения будет находиться в состоянии иммунологической «наивности». По этой причине существует высокая вероятность необходимости двукратной вакцинации для формирования надежного иммунитета против нового штамма. Следовательно, можно будет провести полную вакцинацию менее чем 500 миллионам из 6,5-миллиардного населения мира (8,26). Следует отметить, что вирус H5N1 является летальным для куриных эмбрионов, и традиционным способом вакцины против H5N1 произведено не было.

Альтернативные способы производства вакцин

Увеличение мощности производства вакцин можно достичь посредством применения новых подходов, в частности продукции методом обратной генетики и на базе клеточных культур. Технология производства на базе клеточных культур уже внедрена в отношении вакцин против таких болезней, как полиомиелит, гепатит А и ветряная оспа. Она заключается в выращивании ключевых компонентов вакцины в клетках животных или человека в герметичных емкостях. Поскольку эта технология не зависит от адаптации вирусов для выращивания на эмбрионах, а также не требует времени для получения достаточного количества эмбрионов, она является более гибкой и способно адекватно удовлетворять возрастающий спрос, сокращая сроки производства вакцины по меньшей мере на один месяц (29). Технология, основанная на клеточных культурах, может обеспечить широкомасштабное производство вакцин с содержанием антигенов, присутствующих во всех штаммах гриппозного вируса и не меняющихся из года в год (8). Кроме того, технология производства таких вакцин позволяет проводить вакцинацию людей с аллергической непереносимостью куриных яиц.

При производстве вакцин методом обратной генетики гены патогенного гриппозного вируса комбинируют с генами относительно безвредного штамма гриппозного вируса для формирования рекомбинантного ослабленного вируса, который можно использовать в качестве «посевного штамма» для быстрого и эффективного производства вакцины.

Экспериментальные посевные штаммы для производства вакцины против H5N1 были созданы путем удаления вирулентного генетического материала из штамма H5N1 методом обратной генетики. На эту работу потребовалось менее четырех недель, и полученные посевные штаммы оказались жизнеспособными при выращивании на куриных эмбрионах (10,17,30,31). Поскольку при использовании методов обратной генетики берутся клетки млекопитающих и создаются генетически модифицированные организмы, эти методы в Европе регулируются строгими нормативными требованиями (32), различные регуляции существуют также в США. Подобные методы обратной генетики не допускаются использовать на человеке.

В 2005 г. в РКИ, проведенном в США, была продемонстрирована способность экспериментальной анти-H5N1 вакцины, изготовленной фирмой Sanofi Pasteur, вызывать положительный иммунный ответ среди здоровых взрослых испытуемых. Предварительные результаты показали, что из 450 здоровых взрослых испытуемых, иммунизированных данной вакциной, 117 все еще обладают достаточным иммунитетом против вируса. Однако доза, которая потребовалась для формирования такой иммунной реакции, была значительно выше, чем обычная доза прививок против гриппа, что в случае массового применения приведет к перегрузке производственных мощностей и, в конечном счете, ограничению числа потенциальных реципиентов. Более того, остается невыясненным, будет ли вакцина эффективна против мутировавшей пандемической формы вируса птичьего гриппа. В настоящее время проводятся также испытания данной вакцины среди пожилых людей (33,34).

Доказательств безопасности, эффективности и рентабельности упомянутых новых подходов изготовления гриппозных вакцин в настоящий момент недостаточно. Помимо проблем научного плана, прогресс сдерживается регуляторными, правовыми и другими ограничениями, которые препятствуют внедрению инноваций и распространению новых технологий среди ключевых заинтересованных структур (3,17,21,22). Так, в дополнение к господствующим на рынке факторам, сдерживающим производство и продажу пандемических вакцин, желание производителей вакцин применять методы обратной генетики ограничено неясностью в отношении прав на интеллектуальную собственность этих технологий (10,17). В целях ускорения решения правовых вопросов, связанных с возможными пандемическими вакцинами, Европейское агентство оценки медицинских продуктов (ЕМЕА) и Управление по контролю пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) подготавливают планы борьбы с пандемией. Более того, ЕМЕА сформировало программу ускоренного лицензирования, целевую группу отрасли и детализированные рекомендации для потенциальных производителей вакцины (31).

Существующий уровень спроса на вакцину против сезонного гриппа также препятствует наращиванию мировых мощностей по производству вакцин. Вакцинация против гриппа недостаточно используется как в развитых (в частности среди приоритетных уязвимых групп населения), так и в менее развитых странах. До тех пор, пока спрос на гриппозную вакцину невысок и непредсказуем, производители не видят существенных стимулов для увеличения производственных мощностей или инвестиций в новые, более эффективные методы производства. Расширение масштаба использования вакцин против сезонного гриппа для вакцинации приоритетных групп, детей и населения в целом будет стимулировать увеличение производственных мощностей и поощрять развитие более эффективных способов производства. И даже в этой ситуации может потребоваться дополнительное национальное и международное государственное финансирование для

расширения производственных возможностей, необходимых для удовлетворения повышенного спроса, который возникнет во время пандемии (8,26).

Использование малых доз

Небольшая, но растущая доказательная база дает основание рассматривать перспективные стратегии использования имеющегося ограниченного количества вакцинного материала для иммунизации большего числа людей. Источником фактических данных являются небольшие по масштабу РКИ и другие клинические исследования на группах здоровых испытуемых, в которых проводилась оценка иммунного ответа (на основании анализов крови) на различные штаммы вируса гриппа, хотя речь и не шла о реальной профилактике заболевания. Низкодозированные (или антиген-экономичные) вакцины против гриппа могут стимулировать формирование иммунного ответа, который считается достаточным для адекватной защиты против вирусов гриппа. В формулу вакцины можно добавлять адъюванты, т.е. вещества, усиливающие реакции иммунной системы на введение вакцины (повышение ее иммуногенности), что делает возможным использование меньших доз. В качестве адъювантов используют недорогие вещества, например квасцы или некоторые патентованные соединения. Внутрикожное введение (по технике аналогичное туберкулиновым кожным пробам) низкодозированных вакцин (например пятая часть от обычной дозы) в исследовании на здоровых испытуемых в возрасте от 18 до 60 лет вызывало такой же или более выраженный иммунный ответ по сравнению с традиционным внутримышечным введением. Этот эффект однако не наблюдался при вакцинации более пожилых людей (18,35,36). Эффективность внутрикожных инъекций для реальной профилактики гриппа не выяснена.

Экспериментальные низкодозированные вакцины против ряда вирусов, напоминающих пандемические, введенные в два этапа (начальная доза плюс бустерная доза через несколько недель), приводили к формированию антител в концентрации, достаточной для защиты организма. Некоторые из этих вакцинных препаратов, особенно при использовании с адъювантами, содержали всего одну восьмую стандартной дозы антигена (21,37,38). При клиническом подтверждении эффективности и широком внедрении подобных вакцин с низким содержанием антигенов современные мировые мощности производства вакцин (по числу производимых доз) могут быть увеличены в несколько раз и достичь масштабов, позволяющих удовлетворить мировой спрос. (10). Однако эту задачу решить нелегко.

Еще одна стратегия, которая может помочь решить проблему ограниченного производства новой вакцины, - это введение первоначальной дозы вакцины против штаммов циркулирующего вируса, который, как ожидается, похож на будущий пандемический вирус. Так, вакцина, изготовленная из актуального вируса H5N1 и введенная до начала эпидемии, в сочетании с последующим введением бустерной дозы, изготовленной из будущего мутировавшего вируса H5N1, который явится причиной пандемии, может создать достаточный иммунитет к пандемическому штамму (39).

В отсутствие штаммоспецифической пандемической вакцины ВОЗ рекомендует разрабатывать и создавать запасы вакцины против H5N1, наряду с расширением использования ежегодных межпандемических вакцин. (До настоящего времени промышленно выпускаемых вакцин против вируса H5, включая H5N1, не имеется (40)). Стратегия такого типа предполагает иммунизацию H5N1-вакциной людей, подверженных риску заражения вирусом, например работников птицеферм, в целях снижения вероятности рекомбинации вируса птичьего гриппа с типичным вирусом человеческого

*Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами?
Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ.
января 2006 г.*

гриппа, что может привести к возникновению более вирулентных штаммов (41), а также вакцинацию людей в местных эпидемических очагах (3). Позже страна может включить возникший пандемический штамм в сезонную вакцину, по крайней мере при проведении целевой вакцинации. Однако, если принять во внимание возможность отличия пандемического вируса от штамма H5N1, потенциальная эффективность применения существующих вакцин остается под вопросом.

Стратегии, направленные на вакцинацию заболевших с целью снижения симптоматики и уровня передачи инфекции признаны менее эффективными, чем применение антивирусных препаратов, поскольку для развития вакцинного иммунитета требуется от 2 до 3 недель. По-видимому, это слишком поздний срок для снижения смертности и заболеваемости гриппом (3).

Антивирусные препараты

Профилактика и лечение

Антивирусные препараты можно использовать для профилактики и лечения гриппа, следствием чего становится снижение смертности и заболеваемости (3). Ежедневный прием таких препаратов при наличии риска заражения может предотвратить болезнь или снизить тяжесть ее течения. Однако как только человек прекращает принимать препарат, защитное действие также прекращается. При лечении заболевших гриппом антивирусными препаратами снижается тяжесть и уменьшается длительность болезни, но только если их прием начат не позднее 36-48 часов с момента появления симптоматики, что требует быстрой постановки диагноза. Однако существующая и вновь возникающая резистентность гриппозных штаммов к отдельным антивирусным препаратам угрожает их эффективности. Опыт применения антивирусных препаратов во время пандемий и у пациентов с птичьим гриппом ограничен.

Антивирусные препараты против гриппа в настоящее время можно разделить на два класса, каждый из которых включает в свою очередь два препарата: ингибиторы ионных каналов M2 – амантадин и римантадин; ингибиторы нейраминидазы (ИНА) – оселтамивир (Tamiflu) и занамивир (Relenza). Большинство штаммов вируса гриппа, вызывающих эпидемии и пандемии, являются вариантами вирусов типа А (более патогенного для человека) или типа В. Оба класса препаратов продемонстрировали частичную эффективность при профилактике и лечении гриппа типа А. ИНА (но не M2) также эффективны против гриппа типа В (3). Сравнение двух данных классов в условиях РКИ не проводилось.

Как описано ниже, амантадин и римантадин сравнительно эффективны в профилактике и лечении гриппа, о чем, в частности, свидетельствует определенный опыт их успешного применения во время пандемии 1968–1969 годов. Следует, однако, учитывать растущую резистентность вируса к этим препаратам. Поскольку ИНА являются более новым классом антивирусных препаратов, данных об их эффективности в профилактике и лечении вируса во время вспышек пандемии пока не получено.

В разных странах существуют отличия в процедуре лицензирования и в показаниях к применению этих препаратов. Например, ингибитор M2 римантадин разрешено использовать для лечения и профилактики гриппа типа А в США (42), но не разрешено в

Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами? Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ. января 2006 г.

Соединенном Королевстве (43). Среди препаратов, представляющих интерес в плане изучения их действия при лечении инфекции H5N1, можно назвать такие средства как занамивир, ИНА перамивир, локальные ИНА пролонгированного действия, рибавирин и альфа-интерферон (12).

Описанные в литературе стратегии применения антивирусных препаратов в профилактике и лечении пандемического гриппа, представлены в таблице 2. В пользу каждой из них имеются доказательства различной степени строгости. Возможность применения этих стратегий в странах будет обусловлена как доступностью, так и эффективностью антивирусных препаратов.

Таблица 2. Возможные стратегии применения антивирусных препаратов в борьбе с пандемией	
Профилактика	<p>1. Массовая профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • невыполнима вследствие недостаточного объема производства и поставок препаратов и иных ограничений; • может вызвать резистентность к препарату. <p>2. Целевая профилактика:</p> <ul style="list-style-type: none"> • формирование запасов для целевого использования; • амантадин является недорогим препаратом, умеренно эффективным в отношении сезонного гриппа; может вызывать серьезные побочные действия; вероятность развития резистентности высокая; эффективность в борьбе с пандемией неизвестна; • рекомендуется создавать запасы ИНА, но препараты этого класса являются более дорогостоящими; • профилактическое назначение в локальных очагах в фазах 3, 4 и 5 пандемии может быть эффективным; данная стратегия неприменима в фазе 6 пандемии.
Лечение	<p>1. Массовое лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • невыполнимо вследствие недостаточного объема производства и поставок препаратов и иных ограничений; <p>2. Целевое лечение:</p> <ul style="list-style-type: none"> • наиболее эффективно в течение 36–48 часов с момента появления первых симптомов заболевания; при лечении гриппа, вызванного пандемическим вирусом H5N1, возможно потребуются более раннее начало лечения; • амантадин является недорогим препаратом, эффективным в лечении сезонного гриппа; может вызывать серьезные побочные действия; вероятность развития резистентности высокая; • рекомендуется создавать запасы ИНА, но препараты этого класса являются более дорогостоящими.
Резистентность	<p>1. Вирусы гриппа типа А все более резистентны к ингибиторам M2. 2. Штамм H5N1 резистентен к ингибиторам M2. 3. Штаммы H3N2 и H1N1, по-видимому, развили резистентность к оселтамивиру. 4. Резистентность штамма H5N1 к оселтамивиру была подтверждена как минимум на одном пациенте.</p>

Источники: (3,15,19,41,44–50)

Профилактика с применением препаратов M2

*Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами?
Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ.
января 2006 г.*

РКИ эффективности сезонной профилактики амантадином и римантадином в течение пандемии вируса H3N2 1968–1969 годов и повторной эпидемии вируса H1N1 в 1977 г. показало, что оба препарата обеспечивали эффективную защиту от гриппа у 60–70% здоровых взрослых (3). Имеется больше фактических данных о применении M2 для лечения, чем для профилактики; меньше всего данных накоплено в отношении римантадина (52).

Профилактика с применением препаратов ИНА

В целом выявлено меньше фактических данных (меньшее число РКИ), относящихся к профилактике, чем к лечению с использованием этих препаратов. Имеется два систематических обзора по оценке эффективности ИНА в профилактике межпандемического сезонного гриппа. Профилактика с использованием одного из препаратов этого класса снижает риск лабораторно подтвержденного заражения вирусом гриппа на 70–90 % в сравнении с плацебо. На популяционном уровне процент снижения риска может изменяться в зависимости от характеристик населения, примененной стратегии и выбора ИНА (53,54). ИНА могут предотвратить инфекцию H5N1 при принятии препарата до контакта с вирусом, хотя прямых доказательств подобного эффекта не имеется.

Стратегии сдерживания распространения инфекции с использованием антивирусных препаратов

Кольцевая антивирусная профилактика основана на массовом назначении антивирусных препаратов людям, находящимся в пределах определенной территории, где возникла локальная вспышка гриппа (45). Цель такой стратегии – ограничить распространение инфекции в пределах локальной вспышки, что позволит сэкономить расход антивирусных препаратов в условиях их ограниченного стратегического запаса, либо задержать распространение инфекции, чтобы выиграть время для реализации мер обеспечения готовности, в том числе для разработки вакцины (14). Данный подход вряд ли может быть эффективным в условиях начавшейся пандемии с многочисленными эпидемическими очагами. Прямых доказательств эффективности этого подхода при реальных вспышках гриппа не существует. Возможность применения данного подхода рассматривается с позиций опыта борьбы с оспой (болезнью, которая ведет себя иначе, чем грипп) и на основе моделирования различных сценариев гипотетической вспышки гриппа (см. ниже). Из этих моделей следует, что успех данного подхода будет зависеть от таких факторов, как трансмиссивность (контагиозность) вируса и возможность своевременной поставки адекватного количества препаратов.

В 2005 г. появились сообщения о результатах математического моделирования различных комбинаций антивирусных препаратов и иных мер удержания потенциальной пандемии на начальных стадиях. Одним из ключевых факторов, влиявших на результаты моделирования, было условно принимаемое значение показателя трансмиссивности пандемического штамма – среднее число людей, заразившихся от одного больного с типичным случаем; уровень 1,0 означает отсутствие передачи инфекции. Ограничение контактов, введение карантинов и применение иных мер социального регулирования имеют свой набор рисков и преимуществ, и опыт успешного применения этих мер на практике невелик.

Одна из систем моделирования оценивала потенциальную эффективность целевого применения антивирусных препаратов в профилактических целях, а также меры ограничения социальных контактов в целях сдерживания предполагаемой пандемии в

*Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами?
Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ.
января 2006 г.*

Таиланде. Моделирование показало, что пандемию можно остановить, применив в сочетании целевое территориальное использование запаса в 3 миллиона курсов оселтамивира и ограничение социальных контактов (закрытие школ, предприятий и учреждений), при условном показателе контагиозности не более 1,8. Такие результаты также зависят от факторов эффективности надзора, поставки антивирусных препаратов целевым группам и возникновению резистентности против антивирусных препаратов (55).

Другая система моделирования оценивала потенциальную эффективность сочетания различных мер вмешательства при сдерживании предполагаемой эпидемии в сельской местности стран Юго-Восточной Азии. Моделирование показало, что целевое использование запаса 100 000 – 1 000 000 курсов антивирусных препаратов с высокой степенью вероятности сможет сдержать распространение болезни, при условном значении показателя трансмиссивности не более 1,6. В условиях предварительного проведения профилактической вакцинации целевое применение антивирусных препаратов может эффективно сдерживать распространение штаммов с показателем трансмиссивности 2,1. Сочетание целевой профилактики антивирусными препаратами, профилактической вакцинации и карантина сможет сдержать распространение штаммов, показатель трансмиссивности которых равен 2,4 (40).

Рекомендации ВОЗ и других организаций расширили возможности для использования более низких доз антивирусных препаратов при профилактике и лечении гриппа (в зависимости от штамма пандемического вируса). Подобный подход может позволить более эффективно использовать ограниченный запас антивирусных препаратов в случае возникновения пандемии. Клинические данные относительно преимуществ и рисков такого подхода (например более длительного лечения, развития резистентности к лекарственному средству) носят ограниченный характер (3). Исходя из данных о резистентности штамма H5N1 к ингибиторам M2 и необходимости применения более высоких доз и более длительной терапии ИНА для борьбы с H5N1 (12), следует полагать, что стратегии применения низких доз против этого вируса вряд ли окажутся эффективными.

Лечение ингибиторами M2

Несколько РКИ, проведенных в течение пандемии вируса H3N2 в 1968–1969 годах и повторной эпидемии вируса H1N1 в 1977 г. показали, что оба ингибитора M2 были эффективны в лечении неосложненного гриппа у взрослых без предшествующих заболеваний: наблюдалось ослабление лихорадки, снижение тяжести других симптомов и сокращение времени восстановления обычной жизнедеятельности. Однако большинство РКИ ингибиторов M2 проводились на небольшом числе пациентов, и ни одно из них не зафиксировало снижение частоты осложнений и применения антибиотиков (3,45,56). Объем фактических данных относительно лечения римантадином меньше, чем по лечению амантадином (52).

Лечение ИНА

Два систематических обзора РКИ оценивали эффективность ИНА при лечении межпандемического сезонного гриппа. Применение ИНА привело к снижению длительности проявления симптомов приблизительно на 0,5–2,0 дня. Показано, что занамивир уменьшает медианную длительность проявления симптомов на 0,8–1,26 дня среди в целом здорового взрослого населения, на 0,9–2,0 дня – в группах высокого риска и на 1,0–1,3 дня – у детей. Оселтамивир снижает медианную длительность проявления симптомов на 0,9–1,4 дня среди в целом здорового населения, на 0,4–0,5 дня – в группах

высокого риска и на 0,9–1,5 дня – у детей. Лечение в целом здорового населения и детей препаратами ИНА привело к снижению на 29–43% риска развития осложнений, требующих терапии антибиотиками, при условии приема в течение 48 часов после появления симптоматики (53). Выявлено меньшее число РКИ, посвященных вопросам лечения групп высокого риска и мало данных, подтверждающих снижение частоты госпитализации и уровня смертности для всего населения (53,54). Эффективность ингаляций занамивира при лечении гриппа H5N1 у человека не изучалась (12).

Результаты лечения антивирусными препаратами, полученные в условиях РКИ, вошедших в систематические обзоры, могут быть лучше в сравнении с реальным положением дел на уровне населения. Поскольку процент пациентов с лабораторно подтвержденной вирусной инфекцией в условиях РКИ является более высоким, чем тот, что наблюдается на практике, средняя результативность лечения антивирусными препаратами на уровне населения вероятно будет ниже.

ИНА могут быть полезны в лечении гриппа H5N1. Недавний обзор, суммировавший данные опубликованных сообщений о 55 случаях госпитализации с подтвержденной инфекцией вирусом гриппа H5N1 в Юго-Восточной Азии, показал, что большинство больных получали антивирусные препараты (изолированно или в сочетании с кортикостероидами, наряду с антибиотиками широкого спектра). Применение этих методов на поздних стадиях течения болезни не снизило смертность, в то время как раннее применение антивирусных препаратов, по сообщениям, оказало благоприятное действие на небольшое число пациентов. Малое число наблюдений в каждом из этих разрозненных сообщений и недостаток иных атрибутов строгого исследования, делают невозможным провести достоверную оценку эффективности антивирусных препаратов у пациентов с гриппом H5N1 (12).

На основании имеющегося ограниченного объема фактических данных, ранняя терапия гриппа H5N1 у человека с применением оселтамивира оказывает благоприятный эффект (12). Кроме того, изучение действия оселтамивира и занамивира на животных, инфицированных недавно возникшими штаммами H5N1, показало, что для обеспечения эффективности требуется более высокая дозировка и более длительное применение этих препаратов (12). Существует недостаточно доказательств эффективности современных антивирусных препаратов у пациентов с цитокиновым ударом, который наблюдался при недавних случаях инфекции H5N1 и в ходе пандемии 1918–1920 годов (2). Помимо антивирусных препаратов, во время пандемии резко возрастет потребность в антибиотиках для лечения бактериальных инфекций, часто возникающих у больных гриппом, что может обусловить дефицит снабжения (2).

Оба ингибитора M2 могут вызывать серьезные побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Амантадин вызывает менее интенсивные побочные эффекты со стороны центральной нервной системы, чем римантадин. Могут возникать делирий и приступы судорог (преимущественно у пожилых больных при применении более высоких доз) (3,52). В целом ИНА имеют меньше побочных эффектов, чем ингибиторы M2, хотя оселтамивир вызывает тошноту и рвоту, изредка – повышение уровня печеночных ферментов и гепатит, а также кожную сыпь; занамивир может привести к обострению астмы и других хронических заболеваний легких (1,3,53,54,57).

Резистентность к антивирусным препаратам

За период приблизительно с 2002 г. вирусы гриппа типа А (H3N2, H1N2, и H1N1) развили повышенную резистентность к ингибиторам M2. Во всем мире резистентность к антивирусным препаратам штаммов гриппа А составляет около 12%, причем гораздо более высокий уровень резистентности показали образцы вирусов, полученные в отдельных регионах, таких как Китай, где наблюдается 74-процентная резистентность (44). Начиная с 2003 г. штаммы H5N1, получаемые от пациентов во Вьетнаме и Таиланде показывают абсолютную резистентность к ингибиторам M2 (45,58). Возможно, комбинированная терапия амантадином и ИНА может снизить потенциальный риск развития резистентности (45), но имеющиеся фактические данные не свидетельствуют о более благоприятных исходах, чем при терапии одними ИНА.

Резистентность вируса гриппа к ИНА развивается более медленно, чем к ингибиторам M2, что снижает риск распространения нового вируса, для которого не существует эффективного лечения (3). Однако у вирусов H3N2 и H1N1 была зафиксирована резистентность к оселтамивиру (12,51), резистентность H5N1 к оселтамивиру была подтверждена у как минимум одного пациента (50).

Формирование запасов антивирусных препаратов

Поскольку эффективная пандемическая вакцина вряд ли будет создана к началу пандемии, при реализации первоначальных мер следует уделять особое внимание использованию антивирусных препаратов (9,24). Между тем, антивирусные препараты (а особенно ИНА) являются дорогостоящими и используются редко. В связи с этим, мощности производства антивирусных препаратов ограничены и актуальные запасы невелики (26). Это исключает возможность проведения массовой профилактики и лечения антивирусными препаратами. Вследствие недостаточного снабжения и высокой стоимости антивирусных препаратов в литературе указывается на необходимость селективного назначения таких лекарственных средств медицинским работникам, находящимся в контакте с пациентами, работникам основных служб и другим лицам, входящим в группы высокого риска (56). Единственный способ обеспечить доступность антивирусных препаратов для борьбы с пандемией, даже в ограниченных количествах, – это формировать их запас (3,9,19,24). Развитые и развивающиеся страны располагают в этом плане неодинаковыми возможностями. В недавних заявлениях ВОЗ было отмечено, что угроза пандемии требует сотрудничества правительств, производителей медицинской продукции и других структур в целях рационального распределения государственного финансирования, поддержки научных исследований и международной координации (24). Между тем, этому вопросу уделяется весьма мало внимания, не говоря уже о достижении практических договоренностей в отношении создания международного механизма для создания запасов и распределения антивирусных препаратов в борьбе с пандемией.

Планы увеличения производства и создания запасов ИНА зависят от меняющихся взглядов на их достоинства и недостатки. Эксперты обеспокоены ограниченной эффективностью препаратов и их побочными эффектами, а также актуальным состоянием производственных мощностей. Принимая во внимание недавние отчеты о резистентности H3N2 и других штаммов к оселтамивиру, предполагается, что развитие стойкой резистентности вирусов гриппа к занамивиру менее вероятно. С другой стороны, поскольку оселтамивир выпускается в таблетированной форме, а занамивир – в форме порошка для ингаляций, это может осложнить применение последнего (59,60). Эти различия имеют значение, поскольку 50 наиболее развитых стран ищут пути накопления оселтамивира, который производится компанией Roche на единственном заводе в Швейцарии. В настоящий момент занамивир составляет всего 1% мировых

продаж антивирусных препаратов против гриппа. Это вносит дополнительный вклад в общую озабоченность по поводу глобальных производственных ресурсов, необходимых для продукции необходимого количества доз ИНА на случай пандемии птичьего гриппа (2,26,59–61).

В конце 2005 г. производитель занамивира компания GlaxoSmithKline заявила, что мощности производства занамивира будут расширены, а желающим и имеющим соответствующие возможности партнерам будут предложены бесплатные лицензии на производство этого препарата. Компания также сообщила, что ведет поиск альтернативных, более эффективных механизмов производства занамивира (62,63). В конце 2005 г. компания Roche объявила, что посредством собственного расширения и заключения соглашений с другими производителями, компания подготавливает условия для наращивания производства оселтамивира с целью достижения десятикратного увеличения объема выпуска этого препарата – до 300 миллионов курсов в год к 2007 г. (64).

Прочие соображения

Затраты и экономическая эффективность

В Европе, Северной Америке и других развитых регионах, вакцинация в целях профилактики гриппа обычно рассматривается как экономически эффективный и ресурсосберегающий подход, предпочтительный по сравнению с выжидательной политикой (отсутствием вмешательств) или применением антивирусных препаратов (3,15,65). В исследованиях по данному вопросу экономическая эффективность вмешательств оценивается по разнице стоимости «на единицу исхода», например по числу предотвращенных случаев смерти, лет жизни с учетом качества (QALY) или лет жизни с учетом инвалидности (DALY). Относительная экономическая эффективность вмешательств может быть весьма различной, в зависимости от используемой вакцины, стратегии применения антивирусных препаратов или других мер, понесенных расходов, целевой группы населения, стоимости оказанных или, напротив, сэкономленных медицинских услуг, а также других факторов местного контекста. Методы профилактики, считающиеся экономически эффективными и даже позволяющими сэкономить ресурсы в развитых странах, могут оказаться финансово недоступными для развивающихся стран.

В Соединенном Королевстве на базе результатов систематического обзора РКИ была проведена серия сравнительных оценок экономической эффективности вакцинации и антивирусной терапии в различных группах населения развитых стран (здоровые взрослые, взрослые с факторами риска, лица, проживающие в домах престарелых, и дети). Порог экономической эффективности определялся суммой в 30 000 фунтов стерлингов на 1 QALY. Вакцинация всегда была экономически эффективной или позволяла сберечь ресурсы в сравнении со стратегией отсутствия вмешательств (в среднем от 769 до 10 184 фунтов стерлингов на 1 QALY в зависимости от группы населения). Усредненные экономические показатели применения антивирусных препаратов оказались менее благоприятными по сравнению с отсутствием вмешательств (от 37 710 до 382 920 фунтов стерлингов на 1 QALY в большинстве групп), хотя в группе пожилых лиц, проживающих в домах престарелых, эта стратегия все же оказалась экономически эффективной (от 4 511 до 15 178 фунтов стерлингов на 1 QALY). Дополнение вакцинации применением антивирусных препаратов в большинстве случаев не было экономически эффективным (от

*Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения противовирусными препаратами?
Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ.
января 2006 г.*

64 841 до 2 188 039 фунтов стерлингов на 1 QALY) за исключением стратегии применения амантадина в дополнение к вакцинации пожилых людей, проживающих в домах престарелых (28 290 фунтов стерлингов на 1 QALY) (54).

В отношении лечения гриппа, тот же систематический обзор вследствие ограниченности данных по госпитализированной заболеваемости и смертности не дал достаточных оснований для выводов об экономической эффективности противовирусных препаратов по сравнению с отсутствием лечения или лечением антибиотиками (в условиях межпандемического периода). При моделировании цифр госпитализации и смертности на основании этих ограниченных данных была выявлена умеренная или пограничная экономическая эффективность ИНА для всех групп (от 16 819 до 31 529 фунтов стерлингов на 1 QALY). Во всех группах была продемонстрирована экономическая эффективность применения амантадина (от 4 535 до 6 190 фунтов стерлингов). Как показал данный анализ, уровень экономической эффективности может колебаться в значительных пределах в зависимости от стратегии профилактики или лечения, от целевой группы населения, и от истинной доли гриппа среди острых респираторных вирусных заболеваний, схожих с гриппом, в той или иной группе (54). Проведенный анализ не был основан на данных, собранных в период пандемии гриппа, и не рассчитан на формулирование более широких национальных или глобальных обобщений. Среди противовирусных препаратов, резистентность гриппа А к ингибиторам М2 и возникновение угрозы резистентности некоторых штаммов гриппа к ИНА может потребовать проведения сравнительных экономических оценок.

Надзор за эпидемической ситуацией по гриппу

Характер и масштаб эпидемического надзора в отношении вспышек гриппа оказывает влияние на эффективность стратегий применения вакцин и противовирусных препаратов для профилактики и лечения заболевания, особенно в условиях ограниченности запасов данных препаратов, а также учитывая тот факт, что противовирусная терапия обычно действенна только при назначении в первые 36–48 часов после появления симптомов (3,15). От диагностических лабораторий на ранних стадиях развития пандемии потребуются подтверждение диагнозов и идентификация характеристик вируса (в разгар пандемии большинство пациентов будут лечить на основании только клинического диагноза). Также после начала пандемии лаборатории должны отслеживать генетические изменения вируса, его чувствительность к противовирусным препаратам, этиологию бактериальных осложнений и чувствительность выявленных возбудителей к антибиотикам (16).

К числу осуществляемых в настоящее время инициатив по усилению мониторинга в странах, в которых отмечены случаи птичьего гриппа, относится сотрудничество ВОЗ и Министерства здравоохранения Вьетнама в области организации надзора, обучения методам лабораторной диагностики, и оказания поддержки в исследовании возможных случаев заболевания гриппом H5N1, а также инициатива по эпидемиологическому надзору в отношении гриппа в Азии, финансируемая Центрами контроля и профилактики заболеваний США (65).

Хотя ускоренное выявление и диагностика гриппа может повлиять на эффективность стратегий целевой профилактики и лечения, для этого все еще нет надежных средств, таких как наборы для быстрого реагирования или портативные наборы для диагностического тестирования. Применяются лишь стандартные методы надзора за инфекционной заболеваемостью (47,66).

Соблюдение рекомендаций

Эффективность любой программы иммунизации против гриппа зависит от числа вакцинированных. Даже если вакцина имеется в наличии, многие люди, которые могли бы быть защищены, не проходят вакцинацию. К факторам, влияющим на игнорирование возможности для вакцинации, относятся: степень понимания риска, отсутствие совета или напоминаний со стороны лечащего врача или медсестры, негативное мнение относительно эффективности и безопасности вакцинации (67). Существуют научные свидетельства того, что число проходящих иммунизацию людей (не ограничиваясь только вакцинацией против гриппа) в развитых странах может быть увеличено путем информирования и напоминания. Для этого можно использовать открытки, письма, телефонные звонки (самый эффективный, но и самый дорогой метод) и автоматические телефонные сообщения (68). К развивающимся странам данные методы практически неприменимы. Факторы, влияющие на степень соблюдения населением рекомендаций по вакцинации в условиях пандемии, когда эффективная вакцина вероятно появится лишь после заражения множества людей, по-видимому, будут отличаться по сравнению с межпандемическим периодом.

Обсуждение

Роль вакцинации и антивирусных препаратов в профилактике и лечении гриппа во время межпандемических периодов хорошо изучена, и в то же время она меняется в свете новой информации о развитии резистентности к антивирусным препаратам и других текущих обстоятельств. Вопросы эффективности стратегий применения вакцин и антивирусных препаратов для контроля пандемии изучены крайне недостаточно.

Хотя массовая вакцинация признана наиболее действенным методом профилактики гриппа, по ситуации на настоящий момент ее будет невозможно осуществить в течение первой волны пандемии гриппа. Учитывая сегодняшнюю технологию производства, потребуется как минимум шесть месяцев с момента определения пандемического штамма вируса до начала крупномасштабного производства вакцины, которой, принимая во внимание существующие производственные мощности, будет хватать только для незначительного процента населения земного шара. При наличии необходимых количеств вакцины и антивирусных препаратов их целевое применение является наиболее эффективным и реалистичным методом снижения смертности и заболеваемости гриппом. Сюда относятся использование антивирусных препаратов в приоритетных группах и при начальных случаях заражения, вакцинация населения и домашней птицы в эпидемических очагах (вакциной против более раннего штамма птичьего гриппа H5N1 либо стандартной трехвалентной сезонной вакциной против гриппа), штаммоспецифическая вакцинация (когда появится вакцина) и продолжительное применение антивирусных препаратов для профилактики и лечения. Имеется неотложная необходимость разработки методов применения вакцин в уменьшенных дозах, позволяющих резко увеличить число доз при неизменном объеме производства; создания более эффективных технологий производства вакцин; разработки новых антивирусных препаратов, особенно тех, которые могли бы действовать на вновь появляющиеся вирусы.

Осуществление целевых стратегий, по-видимому, будет мало реальным при отсутствии запасов ИНА и вакцины против птичьего гриппа H5N1, а также межпандемических противогриппозных вакцин (хотя достаточных фактических подтверждений этому нет). Проводимое в 50 наиболее развитых странах формирование ограниченных запасов этих дорогостоящих препаратов вряд ли поможет решить данную проблему для развивающихся стран без создания специальных механизмов международного сотрудничества в области закупок и распространения. Несмотря на крайне скудный практический опыт и ограниченный объем научных данных относительно эффективности таких методов при пандемии, создание запасов антивирусных препаратов, действенных против известных вирусов, является оправданной мерой, даже с учетом того, что они могут потерять эффективность вследствие развития резистентности возбудителей. Меры эпидемиологического надзора и ускоренная постановка диагноза могут способствовать своевременному и эффективному применению вакцин и антивирусных препаратов, особенно в условиях их дефицита.

Рекомендации в отношении политики

- Эффективность любой стратегии вакцинации и использования антивирусных препаратов зависит от сроков начала пандемии. (2,18):
- Если исходить из сценария начала пандемии в ближайшем будущем, то следует иметь в виду, что штаммоспецифическая вакцина даже при самом благоприятном стечении обстоятельств появится не ранее, чем через шесть месяцев. С учетом имеющихся в настоящее время мощностей по производству вакцин, вероятной необходимости двухкратной вакцинации для формирования надежного иммунитета, а также ныне применяемых дозировок – можно будет провести вакцинацию менее чем 500 миллионам из 6,5-миллиардного населения земного шара.
- Объем производства вакцины ограничен низким и нестабильным спросом в течение межпандемического периода, что лишает производителей стимулов увеличивать производственные мощности и разрабатывать более эффективные технологии производства.
- Если пандемия начнется через год, появится больше времени для разработки стратегии вакцинации малыми дозами, что даст возможность иммунизировать значительно большее число людей при том же объеме производства.
- При начале пандемии через десять лет можно успеть подготовиться к ее эффективному контролю, если уже сегодня начать развивать новые технологии производства вакцин и значительно наращивать производственные мощности.
- Чем раньше начнется пандемия, тем более вероятно, что единственными способами борьбы с ней будут стратегии целевого применения вакцин и

антивирусных препаратов в условиях дефицита и тех, и других.

- Хотя и рекомендуется создавать запасы антивирусных препаратов, во многих странах возможности для этого ограничены. Для решения этой проблемы потребуется предварительное финансирование и международное сотрудничество, включая переговоры с фармацевтическим сектором в отношении цен, объемов производства и снабжения.
- Хотя создание запасов вакцины против штамма вируса гриппа H5N1 может стать эффективным профилактическим методом, фактических данных, подтверждающих правильность данного подхода, недостаточно.

Выводы

Пандемии гриппа по всей вероятности избежать не удастся. Неизвестно, когда она начнется и будет ли она вызвана штаммом вируса H5N1 или другим штаммом. Потенциальная опасность грядущей пандемии определяется следующими факторами: высокий уровень смертности среди людей, заразившихся штаммом H5N1; ограниченность поставок немногочисленных потенциально эффективных антивирусных препаратов; существующая и вновь возникающая резистентность возбудителей к ряду антивирусных препаратов; неопределенность в отношении эффективности существующих H5N1 вакцин в отношении пандемического вируса; значительное запаздывание старта производства штаммоспецифической пандемической вакцины от момента начала пандемии; применение для производства вакцин технологий пятидесятилетней давности и ограниченные возможности массового производства.

Хотя вакцинация признана наиболее действенным методом профилактики гриппа, в течение первой волны пандемии гриппа штаммоспецифической вакцины по всей вероятности еще не будет в наличии. При отсутствии вакцины показано целевое применение антивирусных препаратов для профилактики гриппа в приоритетных группах и лечения больных. Как только появится вакцина против пандемического штамма, в первую очередь её надлежит использовать в приоритетных группах.

Следующие важнейшие меры направлены на преодоление имеющихся пробелов в системе готовности к пандемии:

- разработка на глобальном, региональном и национальном уровнях детальных межсекторальных оперативных планов по смягчению последствий пандемии на первые 1–3 года ее развития;
- интенсификация научно-исследовательских разработок по созданию эффективной вакцины;
- дальнейшее развитие технологии, основанной на методах обратной генетики и клеточных культур, в целях повышения эффективности производства вакцин и замещения применяемой в настоящее время технологии использования куриных эмбрионов;

Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами? Есть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ. января 2006 г.

- расширение научных исследований по разработке методик вакцинации малыми дозами, в частности с применением адьювантов и внутрикожного введения вакцины, что позволит увеличить число доз без увеличения объема производства;
- обеспечение необходимого уровня производства вакцин на ранних стадиях пандемии с немедленным повышением охвата иммунизацией межпандемической (сезонной) вакциной против гриппа как в развитых, так и в развивающихся странах;
- ускорение темпов создания государственно–частных партнерств по разработке вакцин;
- наращивание производственных мощностей и создание запасов потенциально эффективных антивирусных препаратов;
- интенсификация научно-исследовательских разработок по созданию новых антивирусных препаратов;
- разработка эффективных методов проведения профилактических и лечебных вмешательств во время пандемии.

*Насколько эффективными в уменьшении воздействия следующей пандемии гриппа будут стратегии противовирусной вакцинации и профилактики и лечения антивирусными препаратами?
 Сеть фактических данных по вопросам здоровья (СФДЗ) Европейского регионального бюро ВОЗ.
 января 2006 г.*

Приложение 1: Критерии включения и исключения публикаций

Категория	Критерий включения	Критерий исключения
Язык	Полный текст или резюме на английском языке	Текст и резюме на других языках (кроме английского)
Обследованные популяции	Люди	Животные
Тематика	Птичий грипп, грипп, планирование борьбы с пандемией, антивирусная терапия, вакцинация	Вакцинация и антивирусная терапия иных болезней (кроме гриппа)
Тип исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Систематические обзоры • Мета-анализы • Проспективные и ретроспективные наблюдательные исследования • Методические руководства • Описательные (несистематические) обзоры • Неизданные документы, материалы прессы 	<ul style="list-style-type: none"> • Редакционные статьи • Письма в редакцию

Данный информационный синтез базируется на результатах детального изучения рецензированной опубликованной литературы (в частности выявленной в базах данных PubMed/MEDLINE, базах данных Кокрановского сотрудничества, EMBASE и др.), докладов и рекомендаций, выпущенных организациями, участвующими в работе над данной проблемой с позиций общественного здравоохранения (таких как Всемирная организация здравоохранения, Комиссия Европейского Союза по общественной профилактике и мерам противодействия распространению гриппа, Центры контроля и профилактики заболеваний США, Институт Медицины США), текущих материалов прессы, а также соответствующей по тематике неизданной ведомственной документации.

Были использованы следующие названия медицинских рубрик (MeSH) и ключевые слова по тексту (отдельно или в сочетании): вакцины, вакцина против гриппа, антивирусные средства, грипп, птичий грипп, лекарственное средство, медицинское устройство, эффективность, безопасность, идеальная эффективность, стоимость и анализ затрат, экономическая эффективность, пандемия, эпидемия, вспышки заболевания, профилактика, лечение, производство, общественное здравоохранение, вирусные заболевания.

Библиография

1. Influenza. Geneva, World Health Organization, 2003 (Fact Sheet No. 211) (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/en/print.html>, accessed 13 July 2005).
2. Osterholm M. Preparing for the next pandemic. *Foreign Affairs*, 2005, 84(4):24–37.
3. *WHO Guidelines on the Use of Vaccines and Antivirals during Influenza Pandemics*. Geneva, World Health Organization, 2004 (http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/11_29_01_A.pdf, accessed 17 November 2005).
4. Reid AH, Taubenberger JK. The origin of the 1918 pandemic influenza virus: a continuing enigma. *Journal of General Virology*, 2003, 84(9):2285–2292.
5. Johnson N, Mueller J. Updating the accounts: global mortality of the 1918–1920 "Spanish" influenza pandemic. *Bulletin of the History of Medicine*, 2002, 76(15):105–115.
6. Belshe RB. The origins of pandemic influenza – lessons from the 1918 virus. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(21):2209–2211.
7. Taubenberger JK et al. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. *Nature*, 2005, 437:899–893.
8. Osterholm M. Preparing for the next pandemic. *New England Journal of Medicine*, 2005, 352(18):1839–1842.
9. Avian Influenza: assessing the pandemic threat. Geneva, World Health Organization, 2005 (<http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf>, accessed 13 July 2005).
10. Fedson DS. Preparing for pandemic vaccination: an international policy agenda for vaccine development. *Journal of Public Health Policy*, 2005, 26:4–29.
11. World Health Organization. Confirmed cases of avian influenza A (H5N1) (http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/en/index.html, accessed 6 December 2005).
12. Beigel JH et al. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *New England Journal of Medicine*, 2005, 353(13):1374–1385.
13. Chan MC et al. Proinflammatory cytokine responses induced by influenza A(H5N1) viruses in primary human alveolar and bronchial epithelial cells. *Respiratory Research*, 2005, 6(1):135.
14. WHO global influenza preparedness plan. The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Geneva, World Health Organization, 2005 (http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5.pdf, accessed 13 July 2005).
15. Langley JM, Faughnan ME. Prevention of influenza in the general population. *Canadian Medical Association Journal*, 2004, 171(10):1213–1222.
16. Health Protection Agency. *Influenza Pandemic Contingency Plan. Immunization Policy, Monitoring & Surveillance* (Version 8.0). London, United Kingdom Health Department, 2005. (http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/influenza/pdfs/HPAPandemicplan.pdf)
17. Fedson DS. Preparing for pandemic influenza: A research agenda for the European Union during the interpandemic period. Background paper for Priority Medicines for Europe and the World – A Public Health Approach to Innovation." October 2004 (<http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/background/influenza.doc>, accessed 20 December 2005)

18. Gust ID, Hampson AW, Lavanchy D. Planning for the next pandemic of influenza. *Reviews in Medical Virology*, 2001, 11:59–70.
19. Knobler S et al., eds. Learning from SARS, preparing for the next disease outbreak. Washington, United States Institute of Medicine, 2004.
20. Cram P et al. Influenza cost of illness and considerations in the economic evaluation of new and emerging therapies. *Pharmacoeconomics*, 2001, 19(3):223–230.
21. Hehme N et al. Immunogenicity of a monovalent, aluminum-adsorbed influenza whole virus vaccine for pandemic use. *Virus Research*, 2004, 103(1–2):163–171.
22. Snacken R et al. The next influenza pandemic: lessons from Hong Kong. *Emerging Infectious Diseases*, 1997, 5(2):195–203.
23. Ellis TM et al. Vaccination of chickens against H5N1 avian influenza in the face of an outbreak interrupts virus transmission. *Avian Pathology*, 2004, 33(4):405–412.
24. *Strengthening pandemic influenza preparedness and response*. World Health Organization, Fifty-Eighth World Health Assembly, 18 May 2005 (www.who.int/entity/csr/disease/influenza/briefing/en/, accessed 13 July 2005).
25. Monto AS. Prospects for pandemic influenza control with currently available vaccines and antivirals. *The Journal of Infectious Diseases*, 1997, 176(Suppl1):S32–37.
26. Priority medicines for Europe and the world. Geneva, World Health Organization, Department of Medicines Policies and Standards, updated 9 August 2005 (<http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/index.htm>, accessed 26 September 2005).
27. Wong SS, Yuen KY. Influenza vaccination: options and issues. *Hong Kong Medical Journal*, 2005, 11(5):381–390.
28. Jefferson T et al. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review. *The Lancet*, 2005, 366(9492):1165–1174.
29. University of Minnesota Center for Infectious Disease Research. Momentum builds for cell-culture flu vaccines, 2005 (<http://www.cidrap.umn.edu/cidrap/content/influenza/general/news/june2705cell.html>, accessed 30 November 2005).
30. Webby RJ et al. Responsiveness to a pandemic alert: use of reverse genetics for rapid development of influenza vaccines. *The Lancet*, 2004, 363(9415):1099–1103.
31. Ready T. Race for pandemic flu vaccine rife with hurdles. *Nature Medicine*, 2004, 10(3):214.
32. WHO guidance on development of influenza vaccine reference viruses by reverse genetics. Geneva, World Health Organization Department of Communicable Disease Surveillance and Response Global Influenza Programme, 2005 (http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_6.pdf, accessed 30 November 2005).
33. H5 booster [web site]. Bethesda, Maryland, United States National Institutes of Health, 2005 (<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00240968?order=14>, accessed 30 November 2005).
34. Questions and answers. H5N1 avian flu vaccine trials [web site]. Bethesda, Maryland, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2005 (<http://www3.niaid.nih.gov/news/newsreleases/2005/H5N1QandA.htm>, accessed 30 November 2005).
35. Belshe RB et al. Serum antibody responses after intradermal vaccination against influenza. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(22):2286–2294.

36. Kenney RT et al. Dose sparing with intradermal injection of influenza vaccine. *New England Journal of Medicine*, 2004, 351(22):2295–2301.
37. Stephenson I et al. Safety and antigenicity of whole virus and subunit influenza A/Hong Kong/1073/99 (H9N2) vaccine in healthy adults: phase I randomized trial. *The Lancet*, 2003, 362(9400):1959–1966.
38. Nicholson KG et al. Safety and antigenicity of non-adjuvanted and MF59-adjuvanted influenza A/Duck/Singapore/97 (H5N3) vaccine: a randomised trial of two potential vaccines against H5N1 influenza. *The Lancet*, 2001, 357(9272):1937–1943.
39. Stephenson I et al. Boosting immunity to influenza H5N1 with MF59-adjuvanted H5N3 A/Duck/Singapore/97 vaccine in a primed human population. *Vaccine*, 2003, 21(15):1687–1693.
40. Longini IM Jr et al. Containing pandemic influenza at the source. *Science*, 2005, 309(5737):1083–1087.
41. Aoki FY, Sitar DS. Clinical pharmacokinetics of amantadine hydrochloride. *Clinical Pharmacokinetics*, 1988, 14(1):35–51.
42. Influenza (Flu) Antiviral Drugs and Related Information [web site9]. Washington, United States Food and Drug Administration, 2004 (<http://www.fda.gov/cder/drug/antivirals/influenza/default.htm>, accessed 10 September 2005).
43. PRODIGY Guidance - Influenza [web site]. London, United Kingdom National Health Service, 2005 (<http://www.prodigy.nhs.uk/guidance.asp?gt=Influenza>, accessed 10 September 2005).
44. Bright RA et al. Incidence of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses isolated worldwide from 1994 to 2005: a cause for concern. *The Lancet*, 2005, 366(9492):1175–1181.
45. Hayden FG. Pandemic influenza: is an antiviral response realistic? *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23(11 Suppl):S262–269.
46. International conference draws up strategy to fight avian influenza [web site]. Geneva, World Health Organization, 2005 (http://www.wpro.who.int/media_centre/press_releases/pr_20050706.htm, accessed 18 November 2005).
47. Avian Influenza ("bird flu") and the significance of its transmission to humans [web site]. Geneva, World Health Organization, 2005 (<http://www.who.int/csr/disease/influenza/H5N1-9reduit.pdf>, accessed 13 July 2005).
48. Kaiser L et al. Impact of zanamivir on antibiotics use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Archives of Internal Medicine*, 2000, 160:3234–3240.
49. Jefferson T et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, 2005, 2.
50. Le QM et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature*, 2005, 437(7061):1108.
51. Kiso M et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *The Lancet*, 2004, 364(9436):759–765.
52. Kaiser L et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Archives of Internal Medicine*, 2003, 163:1667–1672.
53. Cooper NJ et al. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *BMJ*, 2003, 326: 1235–1241.
54. Turner D et al. Systematic review and economic decision modelling for the prevention and treatment of influenza A and B. *Health Technology Assessment*, 2003, 7(35):1–202.

55. Ferguson NM et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature*, 2005, 437(7056):209–214.
56. Stiver G. The treatment of influenza with antiviral drugs. *Canadian Medical Association Journal*, 2003, 168(1):49–57.
57. Guidance on the use of oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza (Technology Appraisal 67). London, United Kingdom National Health Service, National Institute for Clinical Excellence, 2003 (http://www.nice.org.uk/pdf/67_Flu_prophylaxis_guidance.pdf, accessed 13 September 2005).
58. Influenza A/H5N1 in humans in Asia. WHO inter-country consultation, Manila, Philippines, 6–7 May 2005. (http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_7_04.pdf, accessed 20 December 2005)
59. Tsang K et al. H5N1 influenza pandemic: contingency plans. *The Lancet*, 2005, 366(9485):533–534.
60. Zamiska N. Glaxo drug gets endorsement as a treatment for bird flu. *Wall Street Journal*, 12 August 2005:B3.
61. Containing a pandemic. *The Economist*, 6–12 August, 2005:63.
62. GSK statement: Pandemic flu plans [press release]. GlaxoSmithKline, 14 October 2005 (<http://www.gsk.com/media/archive.htm>, accessed 30 November 2005).
63. Glaxo CEO says offering free licenses on flu drug [web site]. London, Reuters, 28 October 2005 (<http://news.webindia123.com/news/showdetails.asp?id=148370&cat=Business>; accessed 20 December 2005).
64. Roche announces further progress in Tamiflu production expansion [press release]. Basel, Roche Holding AG, 7 November 2005 (<http://www.roche.com/med-cor-2005-11-07>, accessed 30 November 2005).
65. Information about avian influenza and avian influenza A (H5N1) Virus [web site]. Atlanta, United States Centers for Disease Control and Prevention, 2005 (<http://www.cdc.gov/flu/avian/gen-info/facts.htm>, accessed 13 July 2005).
66. Controlling pandemic flu, in: NHS Department of Health, Explaining pandemic flu - A guide from the Chief Medical Officer. London, United Kingdom, 2005 (<http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/10/60/56/04106056.pdf>, accessed 20 December 2005).
67. Evans MR, Watson PA. Why do older people not get immunized against influenza? A community survey. *Vaccine*, 2003, 21(19–20):2421–2427.
68. Jacobson VJ, Szilagyi P. Patient reminder and patient recall systems to improve immunization rates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005, 3. Art. No.: CD003941.