

**Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав  
потребителей и благополучия человека**

**Федеральное государственное учреждение науки «Научно-исследовательский  
институт гриппа» РАМН**

**КРИТЕРИИ РАСЧЕТА ЗАПАСА  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
ДЛЯ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
НА ПЕРИОД ПАНДЕМИИ ГРИППА**

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**Москва**

2005

Критерии расчета запаса профилактических и лечебных препаратов для субъектов Российской Федерации на период пандемии гриппа. Методические рекомендации – 2005 г.

Разработаны: Федеральным государственным учреждением науки «Научно-исследовательский институт гриппа» РАМН (д.м.н. Л.М. Цыбалова, д.м.н. Л.В. Осидак, к.м.н. И.Е. Коренько).

Общая редакция академика РАМН профессора О.И. Киселева.

## Содержание

1. Область применения	стр. 4
2. Основные положения	стр. 4-6
3. Характеристика основных противогриппозных препаратов	стр. 6-7
4. Критерии расчета запаса препаратов на период первого пандемического сезона	стр. 7-13
5. Примеры расчета запасов вакцин и других препаратов для защиты населения в период пандемии	стр. 13-14

УТВЕРЖДАЮ

Главный государственный санитарный  
врач Российской Федерации,  
Руководитель Федеральной службы  
по надзору в сфере защиты прав  
потребителей и благополучия человека

Г.Г. Онищенко

«\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2005 года

№ \_\_\_\_\_

**КРИТЕРИИ РАСЧЕТА ЗАПАСА  
ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ ПРЕПАРАТОВ  
ДЛЯ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
НА ПЕРИОД ПАНДЕМИИ ГРИППА**

**Методические рекомендации**

---

**1. Область применения**

- 1.1 Методические рекомендации содержат критерии расчета потребностей в препаратах химиопрофилактики на период пандемии гриппа.
- 1.2 Методические рекомендации предназначены для органов управления здравоохранения и органов Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

**2. Общие положения**

Пандемии гриппа А вызываются вирусами, с радикально измененными одним или обоими поверхностными антигенами, ответственными за выработку иммунитета, и не известными ранее человеческому организму. Для пандемий гриппа характерно быстрое (в течение 1-2 лет) распространение инфекции по всем континентам, поражение всех возрастных групп населения, чрезвычайно высокая заболеваемость и смертность.

Генофонд вирусов гриппа А наиболее полно представлен у водоплавающих птиц, которые являются природным резервуаром вирусов для млекопитающих, включая человека. В связи с этим большую тревогу вызывают эпизоотии птичьего гриппа в странах Юго-Восточной Азии, вызванные чрезвычайно патогенным вирусом А H5N1, и участвовавшие эпизоды инфицирования этим вирусом людей, приведшие только с января 2004 г. к 54 летальным исходам из 108 заболевших. Вероятность появления в результате реассортационных процессов нового варианта вируса гриппа, способного легко передаваться от человека

к человеку и вызвать массовые заболевания во всех странах – очередную пандемию – реально высока. В связи с этим в начале 2003 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила об угрозе пандемии гриппа.

Не исключено также возвращение в активную циркуляцию вируса гриппа А H2N2, вызвавшего пандемию 1957-1958 гг. и циркулировавшего до 1968 г. Люди, рожденные после 1968 г., т.е. моложе 37 лет, не имеют иммунитета к одному из поверхностных антигенов – гемагглютнину (H2). Поэтому вирус гриппа А H2N2 также рассценивается как возможный этиологический агент будущей пандемии.

В новую пандемию, по прогнозам ВОЗ, в мире заболеет, как минимум, 25 % населения. Экономический ущерб от пандемии только в США оценивается в 166 млрд. \$ (Meltzer M.I. et al, 1999). Реальность этой оценки подтверждается вспышкой SARS в Канаде в 2002 г. Несмотря на сравнительно небольшое количество заболевших – менее 500 человек – их лечение, профилактика контактных лиц, карантинные мероприятия, трудовые потери и т.п. составили 1 млрд. \$.

Наиболее эффективным способом ограничения распространения эпидемий и пандемии гриппа является защита населения специфическими вакцинами. В случае совпадения вакцинного штамма и этиологического агента эпидемии (пандемии) эффективность вакцинации достигает 70 % и более.

Успехи в разработке новых технологий, направленные на ускорение создания и повышение эффективности противогриппозных вакцин, таких как производство вакцин на клеточных культурах, разработка рекомбинантных, ДНК-вакцин, пока не дали практике эффективных препаратов. В настоящее время специалистами предлагаются меры, позволяющие максимально ускорить процессы получения традиционных вакцин из пандемического вируса, в том числе:

- создание запасов посевного вируса из новых субтипов – кандидатов в пандемический патоген, что позволит сократить период крупномасштабного производства,
- использование методов генной инженерии, основанных на приемах обратной транскрипции (reverse genetics), в тех случаях, когда потенциальный пандемический штамм не размножается в куриных эмбрионах,
- упрощение критериев регистрации пандемических вакцин, с сохранением гарантии их безопасности и эффективности,
- проведение испытаний опытных образцов пандемических вакцин в межэпидемический период для определения дозы и кратности введения препарата и др.

Вместе с тем, вероятность выпуска достаточного количества вакцин для защиты населения в первую пандемическую волну невелика, в связи с тем что производство пер-

вых партий вакцин с момента изоляции пандемического вируса требует около 6 месяцев. На территорию России, как показывает предыдущий опыт, вирус гриппа из стран Юго-Восточной Азии заносится через 4-5 месяцев после его возникновения и в течение 1-2 месяцев распространяется по всей территории. Кроме того, в зависимости от степени новизны поверхностных антигенов вируса, потребность в вакцине возрастет в 3-7 раз, и такое количество вакцины невозможно будет произвести за указанный срок.

Поэтому в первый пандемический сезон основным видом защиты населения будет химиофилактика.

Всемирная организация здравоохранения рекомендует правительствам всех стран создать запасы озельтамивира – наиболее эффективного в настоящее время противовирусного препарата.

### **3. Характеристика основных противогриппозных препаратов.**

В настоящее время для лечения и профилактики гриппа используют химиопрепараты, относящиеся к трем классам:

*производные адамантана* (ремантадин, альгирем, амантадин). Противовирусный эффект этих препаратов заключается в блокаде ионного канала, образуемого вирусным белком М2, что изменяет рН внутри вириона и препятствует освобождению рибонуклеопротеина вируса и транскрипции генома.

К сожалению, у большинства изолятов вируса H5N1 в результате мутации в М-гене, появилась резистентность к химическим препаратам. Поэтому в случае пандемии, вызванной производными “птичьего” вируса, препараты ряда адамантана будут мало эффективны. С другой стороны, следует отметить, что не все изоляты охарактеризованы по чувствительности к ремантадину. Анализ первичной структуры гена М2 большого набора изолятов вирусов гриппа птиц показал, что не более 70% из них содержат мутацию в положении 31, детерминирующую устойчивость к этим препаратам. Кроме того, данная мутация носит нестабильный характер и вероятность возврата вируса к своему исходному состоянию чувствительности к адамантанам весьма велика. Наконец, поскольку мы точно не знаем свойства будущего возбудителя пандемии, ремантадин и его аналоги остаются препаратами, запасы которых следует иметь.

*ингибиторы активности нейраминидазы* (озельтамивир – тамифлю, занамивир). Препараты этой группы ингибируют функцию вирусного фермента нейраминидазы, блокируя высвобождение новых вирусных частиц из клеток и дальнейшее распространение вируса в организме. Препараты данного класса в настоящее время являются единственными, чувствительность к которым у вирусов “птичьего” гриппа высока. В целом, эта группа препаратов имеет широкий спектр противовирусной активности и проявляет высо-

кую активность против вирусов гриппа А и В. Озельтамивир был рекомендован ранее против коронавирусной атипичной пневмонии.

В России получил распространение *арбидол* – представитель класса индолов. Детерминантой чувствительности вируса к арбидолу является гемагглютинин. Арбидол действует на ранней стадии вирусной репродукции – ингибирует процесс слияния вирусной оболочки с мембранами эндосом при рН 7,4, приводящий к высвобождению вирусного нуклеокапсида и началу транскрипции. Терапевтическая эффективность этого препарата обусловлена также и его иммуномодулирующим интерферониндуцирующим и антиоксидантным эффектами. Чувствительность к арбидолу изолятов вируса H5N1 пока мало изучена.

Для профилактики и лечения гриппа в нашей стране широко применяются *препараты интерферона (ИФН) и их индукторы*. Многообразие физиологических функций ИФН делает их одним из важнейших компонентов врожденного иммунитета и во многом определяет исход вирусных инфекций. Механизм их действия заключается в избирательном подавлении отдельных этапов репродукции вирусов без существенного нарушения жизнедеятельности клеток макроорганизма. Наиболее распространенными препаратами интерферона являются рекомбинантные (генноинженерные) соединения: гриппферон, виферон, реаферон.

К индукторам интерферона относятся соединения синтетического и природного происхождения. В результате многолетнего целенаправленного скрининга были выявлены и рекомендованы для практического применения такие препараты как амиксин, циклоферон, неовир (низкомолекулярные синтетические соединения), кагоцел, ларифан, ридостин (природные соединения). Большинство из них показали эффективность при профилактике и лечении острых респираторных вирусных инфекций.

Изолируемые в настоящее время вирусы птичьего гриппа H5N1 демонстрируют высокую устойчивость к действию интерферонов и эффективность использования препаратов интерферона и их индукторов в качестве лечебных сомнительна. Вместе с тем, как профилактическое средство в силу активации интерлейкинов, макрофагов, усиления фагоцитоза и других функций неспецифической защиты организма эти препараты показаны.

#### **4. Критерии расчета запаса препаратов на период первого пандемического сезона**

При расчете запасов препаратов, необходимых для профилактики и лечения гриппа в первую пандемическую волну, следует учитывать следующие факторы:

- численность населения в субъектах Российской Федерации,

- возрастная структура населения в субъектах,
- прогнозируемая заболеваемость в различных возрастных группах,
- численность групп риска инфицирования и порядок приоритетности их защиты,
- возрастные пороги использования препаратов,
- продолжительность курса профилактики,
- стоимость препаратов.

*Численность населения в субъектах, возрастная структура.*

В 2002 г. была проведена перепись населения России, которая дает точные представления о численности населения и его возрастной структуре (<http://www.perepis2002.ru>).

Для расчета потребностей субъекта Российской Федерации в лечебных и профилактических препаратах, помимо общероссийских показателей, необходимо иметь сведения о численности и возрастном составе населения в регионе, поскольку местные показатели могут значительно отличаться от среднероссийских.

*Прогнозируемая заболеваемость в различных возрастных группах.*

Прогнозируя заболеваемость в предстоящую пандемию, можно исходить из опыта последних пандемий, который показал, что заболеваемость в различных возрастных группах населения составляла 18-53 % (рис. 1). Кроме этого, существуют математические модели развития пандемии в отдельных странах. Так, по прогнозам американских специалистов, заболеваемость среди населения различного возраста в США составит 21-62 % (табл. 1), смертность – 5,8 %.

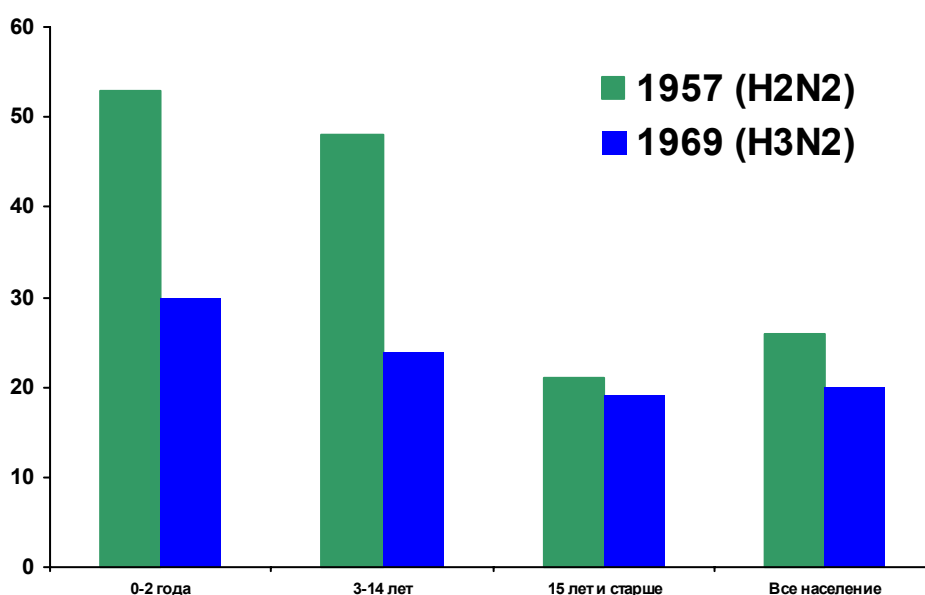


Рис. 1. Заболеваемость в различных возрастных группах населения крупного города (Ленинград) в период пандемий гриппа (на 100)



Табл. 1

Прогнозируемый уровень заболеваемости в пандемию гриппа.  
(Ira M. Longini et al, 2004)

Контингенты (возраст)	Заболеваемость	
	%	д и*
дети		
0-4 лет	<b>36</b>	28.46
5-18 лет	<b>62</b>	57.67
взрослые		
19-64 года	<b>25</b>	21.28
≥65 лет	<b>21</b>	15.27
Всего:	<b>33</b>	30.37

Примечание: \*д и –доверительный интервал при P=95%

*Численность групп риска инфицирования.*

К контингентам высокого риска инфицирования обычно относят:

- школьников и учащихся средних специализированных учебных заведений (возрастные группы 7-14 и 15-17 лет),
- медицинский персонал лечебных учреждений,
- работников транспорта, учебных заведений и сферы обслуживания.

Сюда же следует отнести воинские подразделения, размещенные в казармах.

К контингентам высокого риска неблагоприятных последствий заболевания гриппом относят:

- детей в возрасте 0-6 лет,
- взрослых в возрасте старше 60 лет,
- лиц с хроническими соматическими заболеваниями, независимо от возраста.

Стратегия защиты населения в период пандемии должна быть направлена на сохранение жизнедеятельности социальных структур и предотвращение смертельных исходов от гриппа и его осложнений. Исходя из этого, первоочередной защите подлежит медицинский персонал, работающий непосредственно с больными или высоко заразным инфекционным материалом (персонал инфекционных стационаров, поликлиник, бригад скорой помощи, эпидемиологи, вирусологи). При высокой одномоментной заболеваемости велика вероятность дезорганизации хозяйственной и социальной жизни. Ввиду этого, следует также проводить профилактику гриппа среди категории работников, обеспечиваю-

щих жизнедеятельность региона, например службы общественного порядка, транспорта и т.п.

Обязательной защите подлежат контингенты высокого риска осложнений гриппа, особенно дети 0-6 лет, т.к. на эти группы населения приходится наибольшее число смертельных исходов от гриппа и его осложнений. Следует заранее определить численность этих контингентов в регионе и порядок распределения вакцин и других средств защиты среди них.

В настоящее время, в связи с эпизоотиями птичьего гриппа, группой высокого риска заболевания являются работники птицеводческих хозяйств, а также комбинатов по переработке мяса птиц, особенно расположенные в Дальневосточном регионе и Восточной Сибири. В настоящее время необходимо иметь запас химиопрепаратов для лечения заболевших “птичьим” гриппом и профилактики среди контактных лиц по эпидемическим показаниям в этих хозяйствах.

*Возрастные пороги использования препаратов.*

При расчете запасов химиопрепаратов следует учитывать возрастные пороги их использования (табл. 2), а также продолжительность курса химиопрофилактики. В табл. 2 представлены основные препараты, запасы которых целесообразно иметь на случай пандемии.

Наименьший выбор препаратов существует для профилактики гриппа у детей в возрасте до 1 года. При отсутствии штаммоспецифической вакцины маленьким детям разрешено применение только рекомбинантных интерферонов. Рекомендуемая продолжительность профилактического курса – около 2-х недель. Таким образом, детям до 1 года профилактику гриппа следует проводить только по эпидемическим показаниям в очагах инфекции пока существует опасность заражения. С 1-2 лет возможно также применение этиотропных химиопрепаратов. Применение озельтамивира показано в настоящее время детям с 12 лет.

Табл. 2

Возрастные пороги применения и примерная стоимость основных химиопрепаратов для профилактики и превентивного лечения гриппа

Препарат	Возрастной порог	Профилактическая доза в сутки	Примерная стоимость упаковки
Химиопрепараты			
озельтамивир (тамифлю)	с 12 лет	75 мг	800 руб. (10 капсул)

ремантадин	с 7 лет	50 мг	15 руб. (20 табл.)
альгирем	с 1 года	10-15 мг	80 руб. (100 мл)
арбидол	с 2 лет	0,05-0,2 мг	80 руб. (10 табл.)
Препараты ИФН			
Гриппферон	с момента рождения	1-3 капли i/n	80 руб. (10 мл)
Виферон	с момента рождения	0,15 мг per rectum	164 руб. (10 супп. рект.)
Индукторы ИФН			
Циклоферон	с 4 лет	0,15 мг per os	70 руб. (10 табл.)
Амиксин	с 7 лет	0,125 г 1 раз в неделю per os	760 руб. (10 табл.)

*Продолжительность курса профилактики.*

Оптимальная продолжительность химиопрофилактики гриппа среди населения составляет, как видно из рис. 2, восьминедельный курс, который практически не позволяет развиваться вспышке в популяции. Химиопрофилактика в течение 4-х недель среди 80 % популяции в период эпидемии, по расчетам I.M. Longini et al (2004 г.), сокращает заболеваемость в 4,5 раза, смертность – в 5 раз. Общая расчетная эффективность (79 %) сопоставима с эффективностью вакцинации 50 % популяции (77%). Следует отметить, что применение химиопрепаратов с профилактической целью даже в течение одной недели сокращает заболеваемость и смертность среди населения на одну треть.

Одним из условий адекватного расчета запасов средств профилактики гриппа является определение тактики защиты населения. Возможны три варианта тактики:

1. Защита 70-80 % всего населения в течение 6-8 недель. Применение химиопрепаратов начинается с момента объявления эпидемии в городе, районе. Эта схема является оптимальной.

2. Профилактика только в группах повышенного риска инфицирования и неблагоприятных последствий заболевания гриппом. Продолжительность профилактики определяется эпидемиологической ситуацией в населенном пункте.

3. Защита медицинского персонала и работников других жизненно важных служб, а также проведение экстренной профилактики контактных лиц в очагах гриппа (детских

дошкольных, школьных коллективах, казармах, общежитиях, домашних очагах и т.п.). Эти минимальные меры по защите населения необходимо проводить даже при ограниченных средствах.

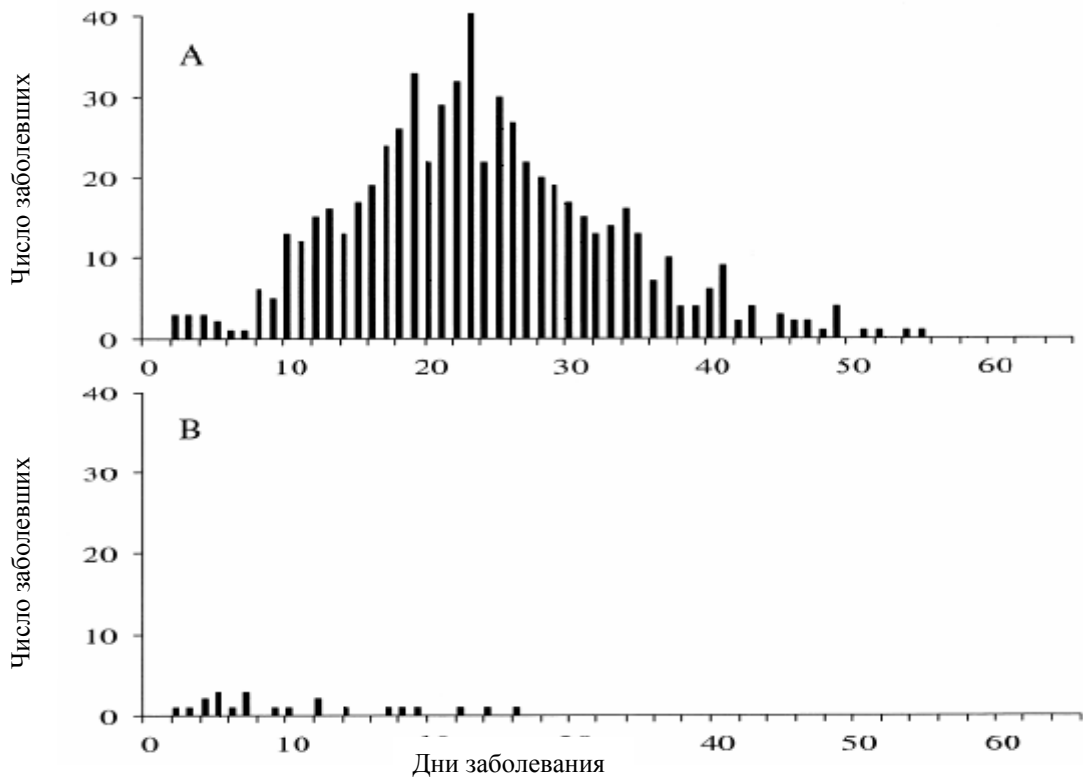


Рис. 2. Типовая стохастическая модель эпидемии гриппа. (Longini I.M. et al, 2004)  
 А – естественная динамика заболеваемости  
 Б - заболеваемость при 80% охвате популяции химиопрофилактикой в течение 8 недель

#### *Стоимость препаратов.*

Фактором, определяющим во многом объем запаса препаратов и его качество является стоимость препаратов, что связано с их производством или отсутствием такового в России. Примерная стоимость рекомендуемых препаратов приведена в табл. 2.

Определяя объем денежных средств, выделяемых на создание запаса противовирусных препаратов для профилактики гриппа, следует учитывать, что лечение одной трети населения, предположительно вовлеченной в пандемию, потребует значительно больше медикаментов по количеству, и по ассортименту, и будет в несколько раз дороже, чем затраты на профилактику заболеваний. Кроме этого, будет нанесен значительный ущерб здоровью населению. В табл. 3 дано предположительное количество основных лекарственных средств, необходимых для лечения заболевших среди 1 млн. населения.

Табл. 3

Количество основных средств, необходимых для лечения больных гриппом  
(при расчетной заболеваемости 332 тыс. человек на 1 млн. населения)

Класс	Наименование	форма выпуска	Потребность
этиотропные	озельтамивир	капс.	1 000 000 капс.
	ремантадин	таб.	187,5 кг
	альгирем	сироп	1470 л
	арбидол	таб.	432.5 кг
	рибавирин (рибамидил)	таб.	150 кг
	циклоферон	таб.	535 000 таб.
	виферон 1	свечи	6000 уп. по 10 св.
	гриппферон	капли (фл. 10 мл)	188 000 флаконов
симптоматические и патогенетические	парацетомол	таб., раствор	20 000 таб., 287,5 л
	парацетомол (эффералган, фервекс и др.)	таб.	520 кг
	панадол	суспензия	480 л
	нурофен детский	суспензия	469 л
	найз (нимесулид)	таб., суспензия	601 кг; 187,5л
	ибупрофен	драже	360 кг
	сосудосуживающие (нази- вин, нафтизин и др.)	капли	3151 л
	но-шпа	ампулы	163170 ампул
антибиотики	седуксен	ампулы	113430 ампул
	макролиды	таб., суспензия	202 000 таб., 2,5 кг
	амоксциллин	таб., суспензия	302 000 таб., 8,25 кг
	цефалоспорины	таб., ампулы	101 000 таб.; 215,5 кг
	аминогликозиды	ампулы	14 700 кг
	фторхинолоны	таб., ампулы	65 кг, 14 кг

### 5. Примеры расчета запасов вакцин и других препаратов для защиты населения от гриппа в период пандемии

Табл. 4

Расчет объемов вакцин против гриппа на город с населением  
в 1 млн. человек в период пандемии (на примере Санкт-Петербурга)

№п/п	Контингенты (возраст)	численность групп		плановый % охвата иммунизацией	число лиц, подлежащих иммунизации (число доз)	возрастные пороги применения отечественных вакцин и метод иммунизации		
		%	абс.			ИГВ	Гриппол	ЖГВ
	<b>ДЕТИ</b>							
1.	0-6 мес.	0,4	4000			не прививаются		
2.	6 мес.-2 г.11 мес.	1,8	18000	50	9000		п/э	
3.	3-6 лет	2,9	29000	70	20300	и/н	п/э	и/н
4.	7-14 лет	7,8	78000	70	54600	и/н	п/э	и/н
	<b>ВЗРОСЛЫЕ</b>							
5.	15-17 лет	4,5	45000	70	31500	п/э	п/э	и/н
6.	18-59 лет	62,6	626000	70	438200	п/э	п/э	и/н

7.	старше 60 лет	20,0	200000	70	140000	п/э	п/э	и/н
<b>ВСЕГО</b>		<b>100</b>	<b>1 000000</b>		<b>693 600</b>			

Примечание: и/н – интраназально, п/э – парантерально

Вакцинопрофилактика в период пандемии имеет две особенности:

1. Однократная иммунизация, вероятно, не приведет к выработке надежного иммунитета, следовательно будет показана двукратная прививка. Расчетное число доз вакцины следует удвоить. В нашем примере потребность в вакцинах на 1 млн. жителей составит – 1 387200 доз.

2. В период активной циркуляции особо патогенного вируса иммунизация населения живыми вакцинами, по мнению многих специалистов, может быть достаточно опасной из-за возможности контаминации реассортанта (вакцинного штамма) высокопродуктивными штаммом – донором, т.е. эпидемически актуальным вирусом. В таком случае вакцинация приведет к распространению опасной инфекции. Для исключения этого явления необходим тщательный контроль партий вакцин, анализ высокопродуктивных реассортантов в полимеразной цепной реакции при использовании специфических праймеров для генов штамма-донора.

Также теоретически не исключается, что у детей с недиагностированными иммунодефицитами, и получивших прививку живой вакциной, может произойти реверсия мутаций в вирусных генах, отвечающих за аттенуацию. Это может вызвать очень тяжелые последствия для привитых.

Табл. 5

Расчет объемов основных препаратов для профилактики и превентивного лечения гриппа в период пандемии при 50% охвате населения в течение 2 недель (расчет на население в 1 млн. человек. Возрастная структура та же, что и в табл. 4)

№ п/п	Контингенты	Число лиц, подлежащих неспецифической профилактике (тыс. чел.)	Препараты (количество упаковок)					
			озельтамивир*	ремантадин	альгирем*	арбидол*	гриппферон	амиксин*
1.	Дети: 0-2 лет	11,0			3 000 (с 1 года)	6 000 (с 2-х лет)	5 000	
2.	3-6 лет	14,5			4 500	10 500	4 500	
3.	7-14 лет	39,0	13 500 (с 12 лет)	10 000		22 500	5 000	
4.	15-17 лет	22,5	7 500	5 000		17 250	2 000	
5.	Взрослые: 18-59 лет	313,0	94 500	50 000		225 000		10 000
6.	старше 60 лет	100,0	15 000	40 000		60 000		2 000
<b>ВСЕГО:</b>		<b>500,0</b>	<b>130 500</b>	<b>105 000</b>	<b>7 500</b>	<b>341 250</b>	<b>16 500</b>	<b>12 000</b>

Примечание\* - для 2-х недельного курса профилактики на 1 человека требуется 1,5 упаковки. Количество препарата в одной упаковке см. в табл. 2

