

Pripreme za pandemiju

[Gustavo Reyes-Terán](#) i René Gottschalk

Prevod: Marko Kovačević

([Zeleni linkovi](#): Brezplatni članci sa punim tekstom)

UVOD

Pandemije gripa u prošlosti

Dosadašnje tri poznate pandemije (epidemije svetskih razmere) prouzrokovali su virusi gripa A. Kada dođe do spontanih značajnih izmena na najmanje jednom od površinskih antigena hemaglutinina i neuraminidaze virusa gripa A, niko nije imun na takav – u celini novi virus. Ukoliko virus dobije osobinu da se efikasno prenosi sa čoveka na čoveka i ima sposobnost da se razmnožava, pri čemu kod ljudi uzrokuje ozbiljno oboljenje, tada je moguća pojava pandemije. To se je dogodilo 1918. godine ("Španski grip", koji je prouzrokovao podtip H1N1), 1957. ("Azijski grip", koji je prouzrokovao podtip virusa H2N2) i 1968. ("Hongkonški grip", koji je prouzrokovao podtip H3N2). Prema opreznim ocenama u pandemiji gripa 1918. broj umrlih je iznosio od 20 do 40 miliona. Međutim, prema rezultatima novijih studija u Africi i u Aziji, izgleda da je broj žrtava gripa u svetu mogao biti oko 50-100 miliona (Johnson 2002).

Stručnjaci za grip su izračunali da bi samo u industrijskim državama sledeća pandemija gripa u dve godine zahtevala do 130 miliona poseta lekaru, 2 miliona primljenih u bolnicu i 650.000 umrlih. U državama u razvoju bi udarac bio verovatno još teži ([WHO 2004](#)). Novije projekcije pandemije slične pandemiji iz 1918. ukazuju da bi u celom svetu bilo 180-360 miliona umrlih ([Osterholm 2005](#)).

H5N1 opasnost pandemije

Do sada (januar 2006), 9 država dalekog Istoka prijavilo je epizootije kod živine prouzrokovane visokopatogenim virusom ptičjeg gripa H5N1: Koreja, Vijetnam, Japan, Tajland, Kambodža, Laos, Indonezija, Kina i Malezija. Epizootije u Japanu, u Maleziji i u Koreji bile su uspešno savladane, ali izgleda da je virus postao endemijski u većem broju zahvaćenih država. Epizootije u jugoistočnoj Aziji prouzrokovale su uginuće ili uništavanje više od 150 miliona ptica i teške posledice za poljoprivredu, posebno kod brojnih ruralnih uzgajivača čiji su prihodi zavisni od uzgajanja živine u malim jatima u dvorištu, a od toga je zavisna i njihova ishrana.

Nedavne pojave zaražavanja kod ptica prouzrokovanih istim sojem virusa u Rusiji, Kazahstanu, Turskoj, Rumuniji i u Hrvatskoj, dokazuju da se virus širi izvan svog prvobitnog žarišta ([WHO 2005a](#), [WHO 2005b](#)).

U 6 država su se pojavili potvrđeni slučajevi obolevanja ljudi od ptičjeg gripa A (H5N1). Većinu obolelih u ruralnim predelima Vijetnama, Tajlanda, Kambodže, Indonezije, Kine i Turske povezuje direktni kontakt sa obolelom ili uginulom živinom (vidi tabelu 1). Broj potvrđenih obolelih ili inficiranih virusom ptičjeg gripa A (H5N1) prijavljuje se SZO koja primljene podatke redovno ažurira i prikazuje ih na svojoj Internet stranici ([WHO 2005c](#)).

Tabela 1. Kumulativni broj potvrđenih obolelih ljudi od ptičjeg gripa A / (H5N1) Prijavljeni SZO do 25. 01. 2006 (WHO 2005c) *

	Obolelo**	Umrlo
Vijetnam	93	42
Tajland	22	14
Kambodža	4	4
Indonezija	19	14
Kina	10	7
Turska	4	2
Ukupno	152	83

* SZO prijavljuje samo laboratorijski potvrđene obolele.

** Ukupni broj obolelih obuhvata broj umrlih

Nedavna istraživanja ukazuju da pandemijski virus iz 1918. godine verovatno nije bio reasortirani virus (kao što su to uzročnici pandemija iz 1957. i 1968). Verovatnije je da se radi isključivo o ptičjem tipu virusa koji se prilagodio na čoveka (Taubenberger 2005). Postoje izvesni dokazi o tome da je visoka patogenost virusa iz 1918. povezana sa pojavom virusa kao ptičjeg virusa, koji je adaptiran na človeka. Zanimljiva je sličnost broja promena u proteinima polimeraze kod sojeva iz 1918. g. i kod nedavnih visokopatogenih sojeva H5N1 – ptičjih sojeva koji su u cirkulaciji i koji su prouzrokovali smrt kod ljudi (Taubenberger 2005), što svakako zabrinjava.

Uzimajući u obzir činjenicu da je H5N1 antigenski nov, da je visokopatogen za ljude i da može da stekne sposobnost da se efikasno prenosi sa čoveka na čoveka, Svetska zdravstvena organizacija je svim državama ponovila svoj apel iz 1997. godine da se pripreme za narednu pandemiju koja je nazvana "neizbežna i verovatno preteća " (BWHO 2004), a aprila 2005. je ažurirala svoj plan pripravnosti za pandemiju April 2005 ([WHO 2005d](#)).

Pripravnost za pandemiju

Planiranje je bitno za smanjivanje ili za usporavanje prenosa pandemijskog soja virusa gripa i za smanjivanje širenja broja obolelih, broja hospitalizacija i umrlih. Pripravnost će pomoći da se sačuvaju sve vitalne službe i smanjiće ekonomske i socijalne posledice pandemije (WHO 2004).

Epidemiološki modeli pokazuju da će pandemija imati najveće posledice u najsiromašnijim državama. Ove države imaju vrlo ograničene resurse za uspostavljanje nadzora i ograničene zdravstvene resurse. Pored toga, stanovništvo je slabo ishranjeno i uopšte je lošijeg zdravstvenog stanja (WHO 2004).

Faze pandemije

Globalni plan pripravnosti za pandemiju SZO sadrži različite faze koje omogućavaju neprekidno delovanje tokom određenih ključnih događaja (WHO 2005d). Svaka faza je povezana sa delovanjem na međunarodnom i na nacionalnom javnozdravstvenom – preventivnomedicinskom području. Svaka aktivnost na nacionalnom nivou koja treba da se sprovodi u svakoj od faza podeljena je još na aktivnosti u skladu sa nacionalnom epidemiološkom situacijom. SZO preporučuje državama da pri izradi državnih planova pripravnosti poštuju i uzimaju u obzir delatnosti na nacionalnom nivou koje su sadržane u Globalnom planu pripravnosti SZO. Glavni sadržaj ovih novih faza je prikazan u tabeli 2. Svet je trenutno (januar 2006) u fazi 3, kada novi podtip virusa gripa izaziva obolevanje ljudi, ali se među ljudima još uvek ne širi efikasno i neprekidno.

Tabela 2. Faze po Globalnom planu za pripravnost za grip za 2005. (na osnovu WHO 2005d).	
Period/ Faza	Događaj
Interpandemijski period	
Faza 1	Novi podtipovi virusa grip nisu utvrđeni kod ljudi. Virus gripa koji izaziva zarazu kod čoveka je prisutan kod životinja. Ukoliko je prisutan kod životinja, postoji mali rizik za infekciju čoveka ili za obolevanje ljudi.
Faza 2	Kod čoveka nema utvrđenih novih podtipova virusa gripa. Međutim, podtip virusa koji kruži kod životinja predstavlja znatni rizik ^a za obolevanje ljudi.
Period pripravnosti za pandemiju	
Faza 3	Infekcije ljudi novim podtipom, ali nema prenosa sa čoveka na čoveka ili se prenos ostvaruje kod vrlo retkih slučajeva tesnih kontakata.
Faza 4	Pojava malog klastera – grupe sa ograničenim prenosom sa čoveka na čoveka, ali je prenos vrlo ograničen, što ukazuje da virus nije još dobro adaptiran na ljude ^b .
Faza 5	Veći klaster(i) – grupe obolelih, ali je prenos sa čoveka na čoveka još uvek ograničen, što ukazuje da virus postaje sve bolje adaptiran na ljude, ali nije još u potpunosti zarazan (siguran rizik za pandemiju) ^b .
Pandemijski period	
Faza 6	Pandemijska faza: povećan i neprekidni prenos u opštoj populaciji ^b .
Postpandemijski period	Vraćanje na interpandemijski period.

a. Razlika između *faze 1* i *faze 2* počiva na riziku zaražavanja ljudi ili obolevanja ljudi zbog sojeva koji kruže kod životinja. Razlika će se bazirati na različitim faktorima i na njihovom relativnom značaju u savremenim naučnim saznanjima. Faktori su sledeći: patogenost za životinje i za čoveka; raširenost kod domaćih životinja ili samo kod divljih životinja; da li je virus enzoootičan ili epizootičan, da li je geografski lokalizovan ili raširen; ostale informacije iz virusnog genoma i/li ostale naučne informacije.

b. Razlika između faze 3, faze 4 i faze 5 bazira na oceni rizika pojave pandemije. Uzimaju se u obzir različiti faktori i njihov relativni značaj u skladu sa savremenim naučnim saznanjima. Faktori su: stepen prenosa – zaraznosti; geografska lokalizovanost ili raširenost; težina bolesti; prisustvo gena poreklom iz humanih sojeva (ukoliko potiče iz životinjskog soja); ostale informacije iz virusnog genoma i/ili ostale naučne informacije.

Interpandemijski period i period pripravnosti za pandemiju

Nadzor

Nadzor je "neprekidno sistematičko prikupljanje, analiza i interpretacija za događaj specifičnih podataka u cilju njihovog korišćenja za planiranje sprovođenja i evaluaciju preventivnomedicinskih (javnozdravstvenih) mera" i nije samo prikupljanje podataka ([Flahault 1998](#)). Znači da pravovremeni, reprezentativni i efikasni sistem nadzora predstavlja temelj za savladavanje bolesti koje imaju tendenciju da se pojavljuju u epidemijском obliku ([PPHSN 2004](#)).

Važno je da svaka država ima sistem ranog upozoravanja pomoću kojeg može da otkrije neuobičajeni klaster ili broj ljudi obolelih od oboljenja koje bi moglo da prouzrokuje novi virus gripa. Saradnjom u Globalnoj mreži nadzora gripa država doprinosi u otkrivanju virusa gripa koji imaju pandemijski potencijal. Vrsta samog nadzora će zavisi od toga da li je potencijalni pandemijski soj virusa gripa prvi put prepoznat kod domaćih životinja, kod divljih životinja, kao i od toga na kojem geografskom području je novi soj već poznat ili se očekuje da će cirkulisati ([WHO 2005e](#)).

Nadzor mora da vodi ka delovanju. Pre nego što postave prioritete nadzora države moraju da definišu njihove ciljeve. Brza laboratorijska potvrda će uticati na brzinu sprovođenja mera za suzbijanje. SZO ozbiljno preporučuje da se razdvoje i razlikuju analize potencijalno pandemijskih sojeva od rutinske dijagnostike virusa gripa.

Nacionalni i međunarodni sistemi prijavljivanja moraju se pridržavati novog Međunarodnog zdravstvenog pravilnika ([IHR 2005](#)).

Tokom interpandemijskog perioda i perioda pripravnosti za pandemiju (faze od 1 do 5), nadzor u svim državama mora imati za cilj brzu identifikaciju sojeva koji cirkulišu i ranu detekciju, kao i prijavljivanje potencijalno pandemijskog soja kod ljudi i kod životinja.

Države kojima preči pandemija moraju isto tako utvrditi u kolikoj meri je obolevanje rašireno, kao i da li je i u kolikoj meri je došlo do prenosa sa čoveka na čoveka.

Aktivnosti u toku ovih perioda obuhvataju: laboratorijski nadzor, prijavljivanje kliničkih slučajeva obolevanja, uključujući prijavljivanje iz bolnica; sistem ranog upozoravanja za istraživanje klastera akutnih respiratornih oboljenja; osnovni sistem za nadzor životinja i saradnja sa referentnom laboratorijom zbog identifikacije gripa koji se ne može tipizirati. Aktivnosti u državama u kojima su se pojavile epizootije kod životinja obuhvataju i anketiranje obolelih lica i aktivno istraživanje kontakata sa obolelima, istraživanje klastera i praćenje zdravstvenog stanja grupa koje su u visokom riziku. Odgovarajuće aktivnosti nadzora tokom prepandemijskog perioda mogu da obuhvataju nadzor pojavljivanja pneumonija i praćenje rezistencije na antivirusne lekove (WHO 2004).

Nadzor koji se zasniva na osmatračkim bolnicama – Sentinel hospital-based surveillance, ima odlučnu ulogu za pravovremeno pristupanje sprovođenju preventivnomedicinskih mera i za laboratorijsku dijagnostiku. Nacionalni nadzor preko mreže osmatračkih bolnica kod hospitalizovanih bolesnika mora otkriti pojedince sa akutnim respiratornim oboljenjima, neočekivano umiranje zbog akutnih respiratornih oboljenja ili klastera teških akutnih respiratornih oboljenja kod stanovništva. Zdravstveni radnici u ovim bolnicama moraju biti posebno obrazovani za delovanje u uslovima pandemije gripa. Potrebno je planirati obrazovanje i školovanje zdravstvenog osoblja za negu, zatim laboratorijskih radnika, dobrovoljaca i drugih koji će možda saradivati, a nisu iz zdravstvene struke.

Uspostavljanje laboratorijske dijagnostike

Kao što navodi SZO ([WHO 2005e](#)), potrebno je imati službu i mogućnosti za brzu potvrdu lica koja su sumnjiva na zarazu novim sojem virusa gripa. Za države sa ograničenim mogućnostima potrebno je osnovati mrežu laboratorijskih radnika koji imaju vlastita iskustva (npr. za dijagnostičke testove za grip). U toku interpandemijskog perioda sve

države moraju imati pristup do najmanje jedne laboratorije koja može da vrši rutinsku dijagnostiku gripa, tipizaciju i podtipizaciju, ali nije obavezno da vrši i identifikaciju soja. Ove laboratorije se moraju evidentirati kod SZO. Minimalni uslovi za njihovu opremljenost su imunofluorescencija (IF) i reakcija lanca polimeraze (RT-PCR). Države koje nemaju laboratorije za rutinsku dijagnostiku gripa, tipizaciju i podtipizaciju uzročnika mogu da koriste komercijalne testove za brzu detekciju i dijagnostiku antigena. Ipak, vlada mora da nameni sredstva ili da nastoji da obezbedi ovakvu dijagnostiku u drugim državama sa ciljem razvoja neohodnih laboratorija za potrebe epidemiološkog nadzora. Pod optimalnim uslovima nacionalne laboratorije moraju biti opremljene za biozaštitne nivoe (BSL) 3 i 4. Međutim, obično države u razvoju nemaju nikakvih BSL-4 i imaju vrlo malo ili nemaju BSL-3 laboratorije. Zbog toga se BSL-3 laboratorije koje postoje moraju prilagoditi za rad na lokalnom nivou (na taj način će biti brža dijagnostika) ili moraju, uz pomoć SZO, ubrzati dogovor o korišćenju BSL-3 i BSL-4 laboratorija u drugim državama. U ranim fazama pandemije biće potrebno češće testiranje uvek kada se posumnja na pandemijski soj virusa kod bolesnika sa tegobama sličnim gripu. Kada se pojavi pandemija testiranje svih obolelih neće biti ni moguće. Laboratorije će zdravstvenim radnicima obezbeđivati redovne najnovije nalaze. U državama čiji plan pripravnosti za pandemiju sadrži i korišćenje antivirusnih lekova, laboratorije moraju biti osposobljene za praćenje rezistencije na antivirusne lekove. Obavezno je dnevno prijavljivanje obolelih nacionalnim vlastima i SZO, zajedno sa informacijama o mogućem izvoru zaraze ([WHO 2005e](#)).

Vakcine

Antivirusni lekovi i vakcinacija su jedine mogućnosti za savladavanje infekcije virusom gripa (Yen 2005, [Korsman 2006](#)). Vakcinacija je najbolja zaštita od gripa ([van Dalen 2005](#)), međutim, neće biti moguća priprema odgovarajuće vakcine pre nego što se pojavi novi soj virusa. U normalnim uslovima je potrebno najmanje 6 meseci za razvoj vakcine i za njegovu masovnu proizvodnju (Flemming 2005). Ali i tada, u toku prvog talasa pandemije, većina država koje nemaju vlastite kapacitete za proizvodnju vakcine neće imati potrebnu vakcinu. Razlog za to su ograničene mogućnosti proizvodnje vakcine u svetskim razmerama i koncentracija kapaciteta za proizvodnju vakcine u razvijenim državama.

Države koje imaju vlastitu proizvodnju moraju u toku pandemije pružati pomoć i moraju svim sredstvima uticati na to da započne masovna proizvodnja vakcine. U nekim razvijenim državama vlade su odgovorne za obezbeđivanje najveće moguće zaštite na početku pandemije. Npr., vlada Holandije se već sada pogađa sa proizvođačem da se celokupnom stanovništvu što pre obezbedi dovoljno vakcine protiv bilo kojeg budućeg pandemijskog soja virusa gripa i to odmah po njegovom razvoju (van Dalen 2005). Istovremeno se države koje nemaju vlastitu proizvodnju vakcine moraju pripremiti za neodložno sprovođenje programa vakcinacije odmah čim dođu do vakcine protiv pandemijskog soja ([WHO 2005e](#)).

Planovi za upotrebu pandemijske vakcine moraju da sadrže: određivanje ustanova koje će sprovoditi masovnu vakcinaciju, postupke za prijem osoblja i za njihovo osposobljavanje, postupke u vezi sa ograničenjima u prioritetnim grupama, kapacitete za čuvanje vakcine i za održavanje hladnog lanca, određivanje sadašnjih kapaciteta i potencijalnih depoa, zaštitu vakcine (sprečavanje krađe) tokom transporta, čuvanja i korišćenja u zdravstvenim ustanovama. U nekim slučajevima u prioritetnim grupama za vakcinaciju su radnici koji rade sa životinjama ili sa pticama; veterinari i uzgajivači u slučaju životinjskog ili ptičjeg gripa; zdravstveni radnici i radnici zaposleni u službama bitnim za funkcionisanje sistema u slučaju pretnje pandemije ili tokom već raširene pandemije ([WHO 2005e](#)).

Antivirusni lekovi

Antivirusni lekovi obuhvataju M2 inhibitore koji deluju kao blokatori jonskih kanala (amantadin i rimantadin) i inhibitori neuraminidaze (oseltamivir i zanamivir) ([Hoffmann](#)

[2006b](#)). Pri korišćenju antivirusnih lekova postoji zabrinutost u vezi sa pojavom rezistentnih varijanti uzročnika. Lečenje sa M2 inhibitorima može da prouzrokuje pojavu potpuno patogenih i prenosivih rezistentnih varijanti kod najmanje 30% pojedinaca (Hayden 1997). Pored toga, M2 inhibitori ne deluju na H5N1 *in vitro* ([Lipatov 2004](#)). Posle lečenja inhibitorima neuraminidaze u početku su bile otkrivene rezistentne varijante kod 4 do 8% dece i <1% odraslih ([McKimm-Breschkin 2003](#), Stilianakis 2002), a kasnije u Japanu prilikom lečenja oseltamivirom već kod 18% dece (Kiso 2004). Nedavno je prijavljena pojava rezistentnih varijanti virusa influence A (H5N1) pri lečenju oseltamivirom kod 2 obolele osobe u Vijetnamu ([de Jong 2005](#)). Kod oba bolesnika su izolovali viruse gripa A (H5N1) koji imaju zamenu H274Y na genu neuraminidaze koja je visokorezistentna na oseltamivir ([Gubareva 2001](#)). Iako je tim bolesnicima bio propisan oseltamivir u odgovarajućoj dozi i lečenje je trajalo prema priporukama (75 mg 2 puta dnevno u toku 5 dana, deci mlađoj od 13 godina je bio doziran prema njihovoj telesnoj težini) i sa lečenjem se otpočelo u vreme kada se očekuje najbolji klinički efekat (unutar 48 časova posle pojave simptoma), oba bolesnika su umrla. Nalazi ukazuju da je razvoj rezistencije doprineo pogrešnom lečenju ovih bolesnika. Autori zaključuju da je potrebna i dodatna evaluacija postupaka koji su namenjeni za utvrđivanje antivirusne efikasnosti (npr., korišćenje većih doza, duže trajanje lečenja ili kombinovano lečenje). Potrebno je da se istraže novi načini aplikacije antivirusnih lekova jer je utvrđeno postojanje izmenjene farmakokinetike kod ljudi koji su oboleli od teškog oblika gripa u odnosu na farmakokinetiku kod lica koja imaju proliv ([Hien 2004](#)). Postoji zabrinutost u vezi sa inhaliranjem zanamivira kod male dece i intelektualno zaostalih bolesnika ili bolesnika sa oštećenom koordinacijom, koji nisu u stanju da na odgovarajući način inhaliraju taj lek (Imuta 2003). Sa pojavom mutacija rezistencije na oseltamivir, zanamivir bi mogao biti uključen među lekove protiv infekcije virusom gripa A (H5N1) zbog njegove manje sklonosti ka rezistenciji ([Moscona 2005](#)).

Pripremanje zaliha lekova

Vlade nekih država su odlučile da ostvare rezerve oseltamivira. Načini na koje se pripremaju rezerve oseltamivira su u svakoj državi zavisni od sredstava koja imaju i od broja stanovnika. Svetska zdravstvena organizacija podstiče države da unapred pripreme zalihe leka (Abbott 2005). Npr. vlada Holandije ima na zalihama 225.000 terapijskih doza oseltamivira ([Groeneveld 2005](#)). Međutim brojne države u razvoju neće moći pripremiti zalihe antivirusnih lekova.

V Izraelu su nedavno ocenjivali cost benefit (odnos cena/korist) između stvaranja zaliha lekova i optimalne strategije korišćenja antivirusnih lekova (broj obolelih, posete lekaru, hospitalizacije i umiranje). Analizu su sproveli na osnovu podataka iz pređašnjih pandemija gripa. Izračunali su troškove za sistem zdravstvenog zbrinjavanja i ukupne troškove po ekonomiju. U ekonomske troškove su uključili vrednost izgubljenih radnih dana, ali ne i potencijalnu vrednost izgubljenih života ([Balicer 2005](#)). Postoje 3 definisane strategije za korišćenje oseltamivira u toku pandemije: korišćenje za lečenje, dugotrajna preekspoziciona profilaksa i kratkotrajna postekspoziciona profilaksa za bliske kontakte sa obolelima od gripa (sa indeksnim obolelim kojeg se leči). Prve dve strategije su usmerene ili na celokupnu populaciju, ili samo na lica koja su u riziku za razvoj komplikacija. Izvršeno je poređenje ekonomskih rezultata svih 5 strategija sa neposredovanjem. Izračunali su troškove potrebne za stvaranje zaliha i utvrdili su proporciju ovih cost benefita. Najbolji odnos cost benefita je stvaranje zaliha antivirusnih lekova koje će služiti ili isključivo samo za terapijske mere, ili za kratkoročnu profilaksu za eksponirane kontakte. Strategija je nazvana "ciljana profilaksa" (Longini 2004). Namena ciljane profilakse je smanjenje upotrebe leka uz maksimalni učinak. Zbog toga je za štednju sredstava u državama u razvoju posebno značajna ciljana profilaksa. Iako se u većini država u razvoju ne očekuje korišćenje antivirusnih lekova u razvijenim državama je njihovo korišćenje zavisno od toga da li je snabdevanje ovim lekovima dobro ili loše (vidi tabelu 3).

Tabela 3. Preporuke za korišćenje antivirusnih lekova – Ministarstvo za zdravlje Holandije (pripremljeno iz Groenevelde 2005)

1. Kada pandemija prvi puta napadne Holandiju		
	Lečenje Indeksni pacijenti ^a	Obezbediti profilaksu za Porodice, sustanare i druge kontakte indeksnog obolelog: postekspoziciona profilaksa
2. Tokom manifestne pandemije ili u slučaju masovnog prodora virusa iz inostranstva		
Ukoliko nedostaje inhibitora neuraminidaze	Lečenje Rizične grupe ^b , profesionalci ^c , i (kada je to važno) lica koja su u vreme pandemije u specifičnim rizičnim grupama ^a ; inače zdrava lica: u slučaju hospitalizacije zbog komplikacija	
Ukoliko nema nedostatka inhibitora neuraminidaze	Lečenje Pacijenti koji imaju simptome slične gripu	Obezbediti profilaksu za pojedinačne pacijente^d i za rizične grupe, profesionalce i (kada je to važno) za lica koja su u vreme pandemije u specifičnim rizičnim grupama^e

a. Što pre po pojavi prvih simptoma; ukoliko se sa lečenjem ne otpočne unutar 48 časova lek može da bude neefikasan.

b. Pacijenti sa ozbiljnim respiratornim, plućnim ili kardiovaskularnim tegobama ili disfunkcijama koji se zaraze pandemijskim virusom gripa biće u ozbiljnom riziku od dekompenzacije plućne ili kardiovaskularne funkcije, pacijenti sa insulin zavisnim dijabetesom.

c. Sva lica koja su odgovorna za dijagnostiku, lečenje i za negu obolelih od gripa, ili za logističko upravljanje resursima neophodnim za vanredne situacije.

d. Kada lekar odluči da je to odgovarajuće za određenog pacijenta.

e. Posle vakcinacije i dok virus cirkuliše.

Stvaranje ličnih zaliha se ne savetuje ([Brett 2005](#), [Moscona 2005](#)) jer to može da prouzrokuje korišćenje nedovoljne doze leka ili neodgovarajući način aplikacije. Uz to se time ubrzava javljanje varijanti koje su rezistentne na oseltamivir. Pored toga, stvaranje ličnih zaliha oseltamivira iscrpljuje postojeće zalihe koje i tako nisu dovoljne za iskazane potrebe.

Svaka bolnica mora imati zalihe antibiotika za lečenje infekcija prouzrokovanih *Staphylococcus aureusom* i drugih sekundarnih infekcija.

Opšte mere

Pokazalo se da su za savladavanje neočekivanih zaraznih bolesti bitne i nemedicinske mere. U Tajlandu u nacionalnom programu protiv H5N1 ptičjeg gripa uzimaju u obzir **učesće zajednice** na različitim nivoima. Preventivnomedicinski radnici, zaposleni u veterinarskoj službi, dobrovoljni zdravstveni radnici u selima i drugi učestvuju u sprovođenju neprekidne nacionalne kampanje nadzora već od početka oktobra 2004. godine. Imali su pisana uputstva koja su izdale nacionalne vlasti ([Barnett 2005](#)).

Činjenica da se na Tajlandu u toku 2004. sa H5N1 zarazilo 17 lica i samo 5 lica u toku 2005. godine odražava početni uspeh u sprovođenju državnog programa protiv ptičjeg gripa H5N1 ([WHO 2005c](#)). Neophodna je međusektorska saradnja sa nezdravstvenim sektorima (posebno sa sektorima za poljoprivredu, ekonomiju, socijalnim sektorom i sektorom za unutrašnje poslove). U proces planiranja potrebno je uključiti profesionalne mreže izvan zdravstvenog sektora (tj. zakonodavnu, prosvetnu, turizam).

Efikasno prijavljivanje **o rizicima koji su prethodili događajima** uspešno smanjuje prepreke u prijavljivanju tokom samog događaja ([USDHHS 2005](#)). Obaveštavanje stanovništva – populacija koje su u riziku još pre samog događaja, kao i opšte populacije, ima izuzetnu važnost jer se time smanjuju socijalne tenzije. Preko masovnih medija (TV, radio) treba opštoj populaciji saopštiti bitne informacije o odgovarajućim higijenskim merama, o preventivnim merama i o merama koje se preporučuju, o rizičnim postupcima, kao i o drugim relevantnim pitanjima. Masovni mediji moraju dati doprinos opštem znanju o pretnji pandemije gripa da bi se time uticalo na oblikovanje socijalne svesti.

Vrlo je korisno je usmereno **uvežbavanje – obuka** zdravstvenih radnika u pripremama za pandemiju. Time se povećava motivisanost za korišćenje zaštitne opreme i postupaka za savladavanje zaraze.

Vežbe **simulacije pandemije** su korisne za sticanje saznanja o izvršavanju postupaka i ponašanju tokom pojave pandemije. U Vijetnamu je u glavnom gradu Hanoju učestvovalo oko 1.000 zdravstvenih radnika i civila u neočekivanoj vežbi sa ciljem obučavanja i vežbanja službenog načina reagovanja na pandemiju ptičjeg gripa. Ponavaljanje vežbi koje je organizovala gradska uprava je obuhvatilo stanovništvo iz lokalnih četvrti, bolnica, bezbednosti i jedinica vojske distrikta Long Bien prestonice Hanoja ([Thanhnien 2005](#)).

Sezonska vakcinacija protiv gripa

Potrebno je rutinsko vakcinisanje rizičnih grupa da bi se time smanjila mogućnost istovremene dvostruke zaraze sezonskim sojem virusa gripa i sa potencijalno pandemijskim sojem virusa. Istovremeno zaražavanje omogućava reasortiranje genetskog materijala virusa. Vakcinacija inaktivisanom vakcinom se preporučuje licima koja su u povećanom riziku za nastanak komplikacija gripa (ACIP 2005):

- lica starosti ≥ 65 godina;
- stanovnici ustanova za starije osobe i drugih ustanova za negu hroničnih bolesnika, onih koji boluju od hroničnih bolesti bez obzira na njihovu starost;
- odrasla lica i deca koja boluju od hroničnih oboljenja respiratornog ili kardiovaskularnog sistema, uključujući astmu (hipertenzija nije visokorizično stanje);
- odrasla lica i deca koja su tokom prethodne godine morala biti pod redovnom medicinskom kontrolom – nadzorom ili su bila hospitalizovana zbog hroničnih metaboličkih oboljenja (uključujući diabetes mellitus), zbog disfunkcije bubrega, hemoglobinopatije ili imunosupresije (uključujući imunosupresiju prouzrokovanu lekovima ili HIV-om);
- odrasla lica i deca koja boluju od bilo kojih bolesti (npr., kognitivna disfunkcija, povrede kičme, oboljenja sa spazmima ili neuromuskularne smetnje), koje mogu da ugroze respiratornu funkciju ili pak izlučivanje respiratornih sekreta ili može da poveća rizik aspiracije;
- deca i adolescenti (starosti od 6 meseci do 18 godina), koji su na dugotrajnoj terapiji aspirinom i zbog toga su pri infekciji virusom gripa u riziku razvoja Reyevog sindroma;
- žene koje su trudne u toku sezone gripa i
- deca starosti od 6 do 23 meseca.

Političke obaveze

Jedan od najvažnijih činilaca je politička socijalna spremenost za priznavanje i za prijavu raširenosti bolesti. Bez ovog ključnog činioca nije moguće sprovođenje bilo kakvog daljnjeg delovanja na sprečavanju pandemije. Za pripremanje plana pripravnosti potrebna je najveća moguća podrška političke vlasti i određivanje neposrednih dužnosti vlasti. Intenzivirana regionalna saradnja i povezivanje dovodi do međusobne podrške ljudi koji su uključeni u planiranje. Ovo je moguće upotrebiti kao oruđe za povećavanje međunarodnog pritiska, a sa time i političke obaveze (WHO 2004). Zapisi o pandemijama iz prošlosti, posebno iz pandemije iz 1918. godine ukazuju da pojava pandemije može da prouzrokuje katastrofalne posledice u svakoj državi jer ona napada socijalno-ekonomske i političke temelje nacije (PPHSN 2004).

Zakonska i etička pitanja

Još pre pojave pandemije potrebno je urediti odgovarajuće zakone. U uslovima nacionalne katastrofe, kao što je to slučaj pandemije, potrebno je zakonom podupreti preventivno-medicinske mere koje će biti potrebno izvoditi. Time se obezbeđuje efikasnost njihovog sprovođenja. Npr., zakon o karantinu obično daje ovlašćenje odgovarajućim službama i licima da mogu da sprovedu odgovarajuće mere za eradikaciju ili za ograničavanje širenja zaraznih bolesti (PPHSN 2004). Može biti potrebno sprovođenje sličnih prisilnih mera ukoliko se pokaže da je za zaustavljanje pandemije neophodna vakcinacija.

Finansiranje

Države koje imaju ograničene resurse treba da oblikuju plan pripravnosti za pandemiju koji je izvodljiv i koji se zasniva na postojećim resursima i na veličini i strukturi stanovništva. Pri raspoređivanju sredstava određenih za vanredne prilike kao što je pandemija gripa najbitnija je podrška političkih vrhova. Postupak planiranja mora da sadrži i utvrđivanje mogućih izvora finansijskih sredstava za reagovanje i delovanje u slučaju pandemije.

Globalna strategija za postupno savladavanje visokopatogenog ptičjeg gripa

Verovatno da će progresivno širenje visokopatogenog ptičjeg gripa (HPAI) u nove predele zahtevati vrlo aktivno intervenisanje država koje su u riziku, posebno država koje se nalaze na putevima migracija ptica. Biće neophodno sprovođenje pooštrenog nadzora, ojačati mogućnosti za detekciju i biti u pripravnosti za pojavu pandemije. Da bi se obezbedilo da se oboljenje spreči ili da se otkrije i savlada, biće potrebna svest o postojanju opasnosti. Biće isto tako neohodno obrazovanje i uvežbavanje veterinarske struke, uzgajivača, prodavaca na pijacama, prevoznika živine i lica koja skupljaju jaja. Cilj je sprečavanje da se oboljenje ne odomaći i da se ne učvrsti u na novokolonizovanim ekosistemima (FAO 2005).

FAO i OIE su u saradnji sa SZO preuzeli inicijativu za pokretanje procesa razvoja Globalne strategije progresivnog savladavanja i eradikacije HPAI. Glavni cilj strategije je konačna eliminacija HPAI iz sektora domaće živine u Aziji i u Evropi, kao i sprečavanje daljeg širenja HPAI u nezaražene predele i države, a sa time i smanjivanje globalne pretnje pandemije kod ljudi, podrška proizvodnje živine koja je sposobna da preživi, povećanje jake regionalne i međunarodne trgovine živinom i produktima živinskog izvora, povećavanje sigurnosti hrane i krmiva, kao i poboljšavanje uslova za održanje celokupnog sektora uzgoja živine i ulaganja u taj sektor i posebno pomoć siromašnom stanovništvu ruralnih predela (FAO, OIE, WHO 2005).

Postoje brojne mogućnosti za savladavanje visokopatogenog ptičjeg gripa: 1) sprečavanje kontakta divlje i domaće živine zatvaranjem prostora za uzgoj i korišćenjem higijenski ispravne vode za piće; 2) sprečavanje kontakta domaćih vodenih ptica i galinacijske živine zatvaranjem prostora za uzgoj i korišćenjem kvalitetne vode za piće i isključivanjem vodene živine iz "vlažnih-mokrih pijaca"; 3) eradikacija virusa gripa H5/H7 iz galinacione živine selekcijom ili korišćenjem vakcina za sprečavanje obolevanja i prenosa oboljenja; 4) sprečavanje ili do krajnje mere smanjivanje međusovnih kontakata

živine, svinja i ljudi i stvaranje korisnih vakcina i efikasnih antivirusnih lekova ([Webster 2006](#)).

Period pandemije

U toku faze manifestne pandemije primarni cilj mora biti savladavanje pandemije. Već je bilo pomenuto da uspeh zavisi od ranog otkrivanja prvog klastera obolelih čije je obolevanje prouzrokovao pandemijski soj (Ferguson 2004) i od detekcije velikog dela obolelih koji se pojavljuju (Ferguson 2005). Zbog toga je u ovoj fazi za ostvarivanje cilja savladavanja bitno sprovođenje optimalnog nadzora.

Nadzor

Nadzor pandemije mora da obuhvata praćenje sledećih događaja: prijem sumnjivih na oboljenje ili potvrđenih obolelih od gripa prouzrokovano pandemijom virusa, odsutnost radne snage u službama koje su određene kao bitne, korišćenje vakcine za rutinsku vakcinaciju i za vakcinaciju protiv pandemijskog soja (ukoliko su vakcine na raspolaganju), reakcije posle vakcinacije koje se pripisuju pandemijskom soju vakcine (ukoliko ga imamo), prikupljanje podataka za kasnije potrebe izračunavanja efikasnosti vakcine protiv pandemijskog soja, kontrola korišćenja vakcine protiv pneumokoka i neželjenih efekata povezanih sa korišćenjem vakcine (ukoliko je ova vakcina na raspolaganju i ukoliko se koristi), kao i kontrola korišćenja antivirusnih lekova i reakcija na lekove koja bi se mogla pripisati korišćenju tih lekova. Pored toga, treba obezbediti mehanizme za agregaciju, interpretaciju podataka i za njihov prenos sa ciljem njihovog korišćenja prilikom odlučivanja. Obavezno je dnevno prijavljivanje obolelih nacionalnoj službi kao i u SZO, zajedno sa informacijama o mogućem izvoru zaraze ([WHO 2005e](#)).

Lečenje i hospitalizacija

Sve dok je broj obolelih mali, pacijente za koje se sumnja da su oboleli od gripa ili za koje je dokazano da su oboleli od gripa A (H5N1) treba obavezno hospitalizovati u uslovima izolacije u cilju kliničkog nadzora i praćenja, odgovarajuće dijagnostike i lečenja antivirusnim lekovima. Pacijente članove njihovih porodica treba poučavati o merama lične higijene i o sprečavanju prenosa zaraze. Postupak sa ovim obolelima bazira na suportivnom zbrinjavanju, uz obezbeđivanje kiseonika i podržavanjem ventilacije. Pacijenti kod kojih se sumnja na grip A (H5N1) moraju odmah početi primati inhibitor neuraminidaze sve dok se dobiju dijagnostički laboratorijski rezultati ([WCWHO 2005](#)). Za više detalja vidi [Hoffmann 2006](#).

Humani resursi: zdravstveni radnici

Zdravstveni radnici koji su u kontaktu sa pacijentima moraju da koriste zaštitne maske (NIOSH-kontrolisane N-95 ili njima ekvivalentne), mantile sa dugim rukavima, štitnik za lice ili zaštitne naočari i rukavice. Kada je to izvodljivo potrebno je ograničiti broj zdravstvenih radnika koji dolaze u direktni kontakt sa obolelim i sa okruženjem obolelih lica. Zdravstveni radnici koji sprovode i učestvuju u postupcima visokog rizika (npr. postupci prilikom kojih se generišu aerosoli), moraju da dobiju preekspozicijsku profilaksu (WCWHO 2005).

Geografsko usmerena profilaksa i mere socijalnog distanciranja

Za izračunavanje obolevanja i smrtnosti povezanih sa gripom moguće je koristiti modele. Iako modeli koji su bili korišćeni za razvijene države nisu korisni za države u razvoju ipak je moguće otkriti izvestan broj zanimljivih principa koji se mogu upotrebiti u nerazvijenim državama.

Pomoću modela simulacije prenosa gripa u jugoistočnoj Aziji je do skora važno da je moguće izvesti eliminaciju epidemije koja tek nastaje korišćenjem kombinacije mera geografski usmerene profilakse i socijalnog distanciranja ukoliko je bazični reprodukcioni broj novog virusa manji od 1,8 (Ferguson 2005). Bazični reprodukcioni broj R_0 (Anderson 1992) meri prenosivost određenog patogena. Definisano je kao prosečni broj sekundarno

obolelih koje je u celokupnoj osetljivoj populaciji prouzrokovao tipično oboleli primarni bolesnik. Oboljenje se može širiti ukoliko je $R_0 > 1$, ali ukoliko je $R_0 < 1$ prekida se lanac prenosa. Zbog toga je cilj postupka zadržavanja zaraze smanjivanje R_0 na nivoe ispod vrednosti 1. Međutim, Ferguson je na osnovu ovog simulacijskog modela zaključio da za uspeh broj ključnih kriterijuma mora dostići visoku verovatnoću: (1) brza identifikacija klastera prvoobolelog, (2) brza i osetljiva detekcija obolelog i preduzimanje lečenja ciljnih grupa, (3) uspešno-efikasno lečenje velike proporcije ciljne populacije, (4) dovoljne zalihe leka, (5) saradnja stanovništva u sprovođenju strategije zadržavanja zaraze, a posebno njihova saradnja sa svakom uvedenom merom za socijalno distanciranje, (6) međunarodna saradnja u razvoju taktike, nadzora epidemije i u sprovođenju strategije zadržavanja zaraze. Uspeh zadržavanja zaraze nije moguć ukoliko je R_0 za novi pandemijski soj veći od 1,8.

U stohastičkom modelu verovatnoće simulacije gripa korišćenjem sličnog pristupa (Longini 2005), pokazalo se da kombinacija ciljane antivirusne profilakse, prethodne vakcinacije i karantina, može da zadrži sojeve sa R_0 veličine 2,4. U realnosti je SZO prihvatila oba modela reagovanja na pandemiju gripa (WHO 2005g). Ipak, postoje i kritički dokazi protiv oba modela. Npr., pomenuli su da je u članku Longinija prihvaćeno da će oseltamivir biti koristan u pandemiji, međutim može se dogoditi da on ne bude efikasan protiv svih novih virusa ptičjeg gripa (Chung 2005). Pored toga, oseltamivir je bio neefikasan kod 50% bolesnika u Tajlandu (Fergusson 2005). Potrebno je imati pripremljene planove za najgori mogući scenario pandemije ptičjeg gripa jer se radi o oboljenju koje stalno menja svoje pojavne oblike. Ovakav model najgoreg scenarija će nam omogućiti da dođemo do vrednih informacija potrebnih za planiranje resursa, npr., broja respiratora, kapaciteta za intenzivnu negu, pa čak i pogrebne kapacitete koji će biti potrebni (Chung 2005).

Mere za povećanje socijalnog distanciranja su već bile korišćene u prethodnim pandemijama i ostale su bitna mogućnost za reagovanje u budućim pandemijama (WHO 2005f). Ove mere obuhvataju ograničenje putovanja ili kretanja (napuštanja ili ulaska u predele u kojima postoji zaraza), zatvaranje prosvetnih ustanova, zabrana masovnog okupljanja, izolacija inficiranih lica i lica za koja se sumnja da su inficirana, kao i karantin za eksponirana lica ili putnike koji su doputovali iz predela u kojima se širi pandemijski soj (WHO 2005e). Efikasnost nekih mera distanciranja koje su bile uspešno sprovedene u borbi protiv SARSa treba da se dokaže i za grip. Razlozi za to su da oboleli od SARSa nisu zarazni pre pojave simptoma oboljenja, a oboleli od gripa su zarazni pre nego što se kod njih pojave jasni simptomi (Ho 2004).

Aktivno traženje obolelih sa simptomima gripa

Kod gripa se predviđa da će biti vrlo teško njegovo savladavanje pomoću aktivnog traženja kontakata usled visoke transmisije uzročnika još pre pojave simptoma oboljenja. Pored toga, to će verovatno biti neizvodljivo zbog vrlo kratke inkubacije (2 dana) i perioda zaraznosti (3-4 dana) (Fraser 2004).

Kontrola granica

Tokom epidemije SARSa kod putnika su u avionima vršili termometriju. Tako su putnicima koji su bili febrilni zabranili ulaz u avion. Bolnica koja je u blizini aerodroma je bila određena za stanovanje, za dijagnostiku i za lečenje svakog putnika kod kojeg je bila utvrđena febrilnost (Ho 2004). Međutim, kod gripa će biti moguće pomoću infracrvenog skrininga telesne temperature otkrivanje samo pacijenata koji već imaju simptome gripa.

Higijena i dezinfekcija

Preporuke za tzv. "respiratornu higijenu", kao što je pokrivanje usta prilikom kašlja i izbegavanje pljuvanja više su date na verodostojnoj efikasnosti nego na osnovu rezultata kontrolnih istraživanja (CDC 2003). Virus gripa može da preživi u spoljašnjoj sredini i prenosi se rukama i preko predmeta iz spoljašnje sredine (WHO 2006). Većina kontrolisanih studija, ali ne i sve, dokazale su zaštitni efekat pranja ruku u smanjivanju

infekcija gornjih respiratornih organa. Većina infekcija koje su bile proučavane bile su verovatno virusne etiologije, ali ih je bilo vrlo malo prouzrokovanih uzročnikom gripa (Fasley 1999). Nije bilo studija koje bi se konkretno bavile gripom ([WHO 2006](#)).

Izveštavanje o riziku

Potrebno je sprovoditi strategiju izveštavanja o riziku, koja mora biti dovoljno fleksibilna tako da se njen intenzitet povećava tokom različitih faza pandemije. Potrebno je utvrditi koji mediji najviše odgovaraju za to i koji su najefikasniji. Preporučljivo je da se već u interpandemijskom periodu odredi službeno lice koje će svoj zadatak komuniciranja sa medijima vršiti u toku svih faza pandemije. Izvori informacija moraju da budu pouzdani i za javnost prihvatljivi, npr. SZO, CDC, FAO. Najbolje je da je to lice neko ko je povezan sa vlastima. U svojim izjavama mora izbegavati strah i paniku, njegove praktične informacije moraju biti svima razumljive (PPHSN 2004).

Zaključci

Pandemija gripa će prouzrokovati uništavajuće posledice i rizike za zdravlje ljudi i za svetsku ekonomiju što se sada ne može ni oceniti. U većini država će uticati na političku i socijalnu stabilnost. U ublažavanju nekih od posledica mogu da pomognu velika finansijska sredstva i dobra medicinska infrastruktura. Međutim, najverovatnije da države u razvoju neće imati dovoljne zalihe antivirusnih lekova i biće bez odgovarajuće vakcine. Rizik pandemije u državama u razvoju je tesno povezan sa ekspozicijom ljudi. U nekim državama Afrike, Latinske Amerike i u državama jugoistočne Azije ljudi spavaju u istim prostorijama zajedno sa živinom. U jugoistočnoj Aziji, i šire, pijace živom živinom predstavljaju rizik prenosa na ljude (Webster 2004). Da bi se smanjila ekspozicija ljudi potrebno je u brojnim delovima sveta obrazovanje o pravilnom postupku sa živinom. Potrebno je u osnovi izmeniti kulturu ponašanja ljudi prema životinjama (World Report 2005). Sve dok ne bude efikasne vakcine protiv virusa H5N1 za ljude, neophodno je potrebno sprovođenje jenostavnih preventivne mera prilikom pripremanja hrane, pri radu sa živinom i treba izbegavati kontaminiranu vodu (Hayden 2005). Zbog toga pripreme za pandemiju u državama u razvoju moraju obezbediti sredstva za obrazovanje stanovništva čime će doći i do kulturoloških promena i do poboljšanja higijenskih uslova. SZO navodi 5 bitnih efikasnih postupaka za smanjivanje rizika od pandemije i to:

- smanjenje ekspozicije ljudi,
- povećanje mogućnosti za brzo zadržavanje zaraze (stvaranje dovoljnih zaliha antivirusnih lekova namenjenih za profilaksu, kombinovano sa merama za socijalno distanciranje),
- ojačavanje sistema za rano upozoravanje,
- brzo istraživanje obolelih i klastera obolelih,
- izgradnja opštih kapaciteta za zdravstveno zbrinjavanje.

Ukoliko otpočne prenos novog pandemijskog soja kod ljudi, brzina kojom će se grip širiti će zavisiti od toga koliko rano je bio otkriven i od toga koliko će brzo međunarodna zajednica moći da mobilize i da dostavi pomoć, uključujući i antivirusne lekove za profilaksu. Zbog toga vlasti pored svojih nacionalnih planova pripravnosti moraju aktivno da sarađuju sa susednim državama (Ho 2004). "Bez međunarodne saradnje ni jedan narod ne može da tvrdi da je bezbedan" upozorava generalni direktor SZO Lee Jong-Wook.

Na sastanku koji je organizovala SZO u Ženevi novembra 2005. godine predstavnici većeg broja siromašnih država su izrazili zabrinutost u vezi sa nesprovođenjem plana plana podrške ujednačene distribucije lekova i vakcina u slučaju pandemije. Brojne države su previše siromašne da bi mogle da kupuju lekove i da bi mogle da obezbede kapacitete za produkciju vakcine ili za generičke verzije lekova (World Report 2005). Zapadne države već gomilaju zalihe antivirusnih lekova i razvijaju vakcine. Siromašne i srednje bogate države su i dalje zabrinute zbog nedostupnosti ovih potencijalnih sredstava za spasavanje života. Na ovom sastanku nije bilo nikakvih predloga za

rešavanje pitanja ujednačenog dostupa do lekova i vakcina u slučaju pojave pandemije (Enserink 2005).

Nerazvijenim državama treba dati pomoć pre pojave pandemije. Kada pandemija počne, biće prekasno. Pandemije ne poznaju granice i zbog toga je neophodno što pre otpočeti međunarodnu saradnju i ujednačenu distribuciju resursa.

Literatura

1. ACIP 2005. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). July 13, 2005 / 54 (Early Release); 1-40. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr54e713a1.htm>
2. Anderson RM, May RM. Infectious Diseases of Humans: Dynamics and Control. Oxford Univ. Press, Oxford, 1992.
3. Axbott A. Avian flu special: What's in the medicine cabinet? *Nature* 435;407-409. Available from <http://www.nature.com/nature/journal/v435/n7041/full/435407a.html>
4. Balicer RD, Huerta M, Davidovitch N, Grotto I. Cost-benefit of stockpiling drugs for influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 1280-2. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no08/04-1156.htm>
5. Barnett DJ, Balicer RD, Lucey DR, et al. A systematic analytic approach to pandemic influenza preparedness planning. *PLoS Med* 2005; 2: 1-7. Full text at <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0020359>
6. [Brett AS](#), [Zuger A](#). The run on tamiflu - should physicians prescribe on demand? *N Engl J Med* 2005; 353: 2636-37. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2636>
7. Brown H. Nations set out a global plan for influenza action. *Lancet* 2005; 366: 1684-5.
8. BWHO 2004. World is ill-prepared for "inevitable" flu pandemic. *Bull World Health Organ* 2004; 82:317-318.
9. CDC 2003. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory hygiene/cough etiquette in healthcare settings 2003 Dec 17 [cited 2005 Nov 18]. Available at: <http://www.cdc.gov/flu/professionals/infectioncontrol/resphygiene.htm>
10. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-9. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no02/04-1061.htm>
11. Chung PH. Preparing for the worst-case scenario. *Science* 2005; 310:1117-8. CP/BSB 2003.

[Clinical Pharmacology/Biopharmaceutics Summary Background](#) 2003.
http://www.fda.gov/cder/foi/esum/2004/21246slr010,21087slr016_Tamiflu_Pharm_Biopharm_BPCA.pdf
12. [de Jong MD](#), [Thanh TT](#), Khank TH, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-72. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2667>
13. Enserink M. Meeting seeks global consensus, highlights global disparities. *Science* 2005; 310: 1103.
14. Fal Falsey AR, Criddle MM, Kolassa JE, McCann RM, Brower CA, Hall WJ. Evaluation of a handwashing intervention to reduce respiratory illness rates in senior day-care centers. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 200-2. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10100548>

15. FAO 2005. FAO Avian influenza disease emergency. Update on the avian influenza situation (as of 12/11/2005) - Issue no. 36. Available at:
<http://www.fao.org/ag/againfo/subjects/documents/ai/AVIbull036.pdf>
16. FAO, OIE, WHO 2005. A Food and Agriculture Organisation (FAO), World Organisation for Animal Health (OIE) in collaboration with World Health Organisation (WHO) Global Strategy for the Progressive Control of Highly Pathogenic Avian Influenza (HPAI). November 2005. Available at:
http://www.fao.org/ag/againfo/resources/documents/empres/AI_globalstrategy.pdf
17. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437: 209-14. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16079797> Ferguson NM, Fraser C, Donnelly CA, Ghani AC, Anderson RM. Public health risk from the avian H5N1 influenza epidemic. *Science* 2004; 304: 968-69.
18. Flahault A, Dias-Ferrao V, Chaberty P, Esteves K, Valleron AJ, Lavanchy D. Flu Net as a tool for global monitoring of influenza on the Web. *JAMA* 1998; 280: 1330-2. Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/280/15/1330>
19. Fleming D. Influenza pandemics and avian flu. *BMJ* 2005;331:1066-9.
20. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *PNAS* 2004; 101: 6146-51. Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/abstract/101/16/6146>
21. Groeneveld K, van der Noordaa J. Use of antiviral agents and other measures in an influenza pandemic. *The Neth J Med* 2005; 63: 339-43. Full text at <http://www.zuidencomm.nl/njm/getpdf.php?id=437>
22. Gubareva LV, Kaiser L, Matrosovich MN, Soo-Hoo Y, Hayden FG. Selection of influenza virus mutants in experimentally infected volunteers treated with oseltamivir. *J Infect Dis* 2001; 183: 523-31. Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v183n4/000943/000943.html>
23. Hayden F, Croisier A. Transmission of Avian Influenza Viruses to and between Humans. *The J Infect Dis* 2005; 192: 1311-4.
24. Hayden FG. Antivirals for pandemic influenza. *J Infect Dis* 1997; 176: Suppl 1: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9240696>
25. Hien TT, Nguyen TL, Nguyen TD, et al. Avian influenza A (H5N1) in 10 patients in Vietnam. *N Engl J Med* 2004; 350: 1179-88. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/350/12/1179>
26. Ho MS, Su IJ. Preparing to prevent severe acute respiratory syndrome and other respiratory infections. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 684-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15522680>
27. Hoffmann C, Kamps BS. Drugs. In: *Influenza Report 2006; Wuppertal 2006*. Available from
<http://InfluenzaReport.com/ir/drugs.htm> Hoffmann C, Korsman S, Kamps BS. Treatment and Prophylaxis. In: *Influenza Report 2006; Wuppertal 2006*. Available from
<http://InfluenzaReport.com/ir/tp.htm>
28. IHR 2005. International Health Regulations 2005. Available at:
http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA58/WHA58_3-en.pdf
29. Imuta F, Toyoda M, Toyoda T. New application method of zanamivir with a straw. *Pediatr Int* 2003; 45: 366-7.
30. Johnson NP, Mueller J. Updating the accounts: Global mortality of the 1918-20 "Spanish" influenza pandemic. *Bull Hist Med* 2002; 76: 105-15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11875246>
31. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15337401>

32. Korsman S. Vaccines. In: Influenza Report 2006; Wuppertal 2006. Available from <http://InfluenzaReport.com/ir/vaccines.htm>
33. Lipatov AS, Govorkova EA, Webby RJ, et al. Influenza: emergence and control. J Virol 2004; 78: 8951-9. Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/78/17/8951?view=long&pmid=15308692>
34. Longini IM Jr, Halloran ME, Nizam A, Yang Y. Containing pandemic influenza with antiviral agents. Am J Epidemiol 2004; 159: 623-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15033640>
35. Longini IM Jr, Nizam A, Xu S, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, Cummings DA, Halloran ME. Containing pandemic influenza at the source. Science. 2005 Aug 12;309(5737):1083-7.
36. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47: 2264-72. Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/47/7/2264?view=long&pmid=12821478>
37. Moscona A. Oseltamivir resistance--disabling our influenza defenses. N Engl J Med 2005; 353: 2633-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16371626> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2633>
38. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. N Engl J Med 2005; 352: 1839-42. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839>
39. PPHSN 2004. Pacific Public Health Surveillance Network Guidelines for Influenza Preparedness & Control and Influenza Pandemic Preparedness (Part II). Prepared in Consultation with the PPHSN Influenza Specialist Group (ISG). Available at: http://www.spc.org.nc/phs/pphsn/Publications/Guidelines/Influenza/PPHSN_Influenza_pandemic-guidelines-partII-final_draft-oct04.pdf
40. Stilianakis NI, Perelson NS, Hayden FG. Drug resistance and influenza pandemics. Lancet 2002; 359: 1862-3.
41. Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Characterization of the 1918 influenza virus polymerase genes. Nature 2005; 437: 889-93. Full text at <http://www.nature.com/nature/journal/v437/n7060/pdf/nature04230.pdf>
42. Thanhnien 2005. <http://www.thanhniennews.com/healthy/?catid=8&newsid=10854>
43. USDHHS 2005. United States Department of Health and Human Services 2005. Draft pandemic influenza preparedness and response plan. Annex 9: Communication and education. Available at: <http://www.hhs.gov/nvpo/pandemicplan/annex9.communication.pdf>
44. van Dalen PJ, Wijdenes C. Preparing for the next influenza pandemic. Neth J Med 2005; 63: 337-8. Full text at: <http://www.zuidencomm.nl/njm/getpdf.php?id=436>
45. Vardi A, Levin I, Berkenstadt H, et al. Simulation-based training of medical teams to manage chemical warfare casualties. Isr Med Assoc J 2002; 4: 540-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12120468>
46. WCWHO 2005. The Writing Committee of the World Health Organisation (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. N Engl J Med 2005; 353: 1374-85. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1374>
47. Webster RG, Peiris M, Chen H, Guan Y. H5N1 outbreaks and enzootic influenza. Emerg Infect Dis 2006; 12: 3-8. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1024.htm>
48. Webster RG. Wet markets--a continuing source of severe acute respiratory syndrome and influenza? Lancet. 2004 Jan 17;363(9404):234-6.
49. WHO 2004: Informal consultation on influenza pandemic preparedness in countries with limited resources. Kuala Lumpur, Malaysia 23-25 June 2004. Department of Communicable Disease Surveillance and Response. http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2004_1/en/in dex.html

50. WHO 2005a: Geographical spread of H5N1 avian influenza in birds - update 28. Situation assessment and implications for human health. 18 August 2005.
http://www.who.int/entity/csr/don/2005_08_18/en/index.html
51. WHO 2005b: Geographical Spread of H5N1 in Birds-update 34: 20 October 2005.
http://www.who.int/csr/don/2005_08_18/en/index.html
52. WHO 2005c: Situation Updates: Accessed on January 25, 2006.
http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_01_25/en/index.html
53. WHO 2005d: WHO global influenza preparedness plan: The role of WHO and recommendations for national measures before and during pandemics. Available at:
http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/WHO_CDS_CSR_GIP_2005_5/en/index.html
54. WHO 2005e: Checklist for influenza pandemic preparedness planning 2005.
<http://www.who.int/csr/resources/publications/influenza/FluCheck6web.pdf>
55. WHO 2005f: Avian influenza: assessing the pandemic threat.
http://www.who.int/csr/disease/influenza/WHO_CDS_2005_29/en/index.html.
56. WHO 2005G: WHO Statement. Available at:

<http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2005/s08/en/index.html>
57. WHO 2006. World Health Organisation Writing Group. Nonpharmaceutical interventions for pandemic influenza, international measures. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 81-7. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no01/05-1370.htm>
58. Yen HL, Herlocher LM, Hoffmann E, et al. Neuraminidase inhibitor-resistant influenza viruses may differ substantially in fitness and transmissibility. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4075-84. Abstract:
<http://amedeo.com/lit.php?id=16189083>