



Современные подходы к терапии ОРВИ и гриппа с позиции доказательной медицины

проф., д.м.н. А.В. Будневский

Доказательная медицина

Доказательная медицина - это совокупность методологических подходов к проведению клинических исследований, оценке и применению их результатов.

В узком смысле «доказательная медицина» - это способ (разновидность) медицинской практики, когда врач применяет в ведении пациента только те методы, полезность которых доказана в доброкачественных исследованиях.



World Health
Organization

**ВОЗ в дополнение к
вакцинации как основной
стратегии борьбы с гриппом
рекомендует применение
этиотропных
химиопрепаратов,
блокирующих
функциональную
активность вируса на разных
этапах его репли-
кации.**



Этиотропные

химиопрепараты

- **Тамифлю** (осельтамивир) – ингибитор нейраминидазы вируса гриппа для приема внутрь, зарегистрированный в РФ в 2001 г.

Производитель: Ф. Хоффманн-Ля Рош, Швейцария

- **Арбидол**[®] - оригинальный отечественный противовирусный препарат, который относится к ингибиторам слияния (фузии), применяется в России с 1988 г.

Производитель: ОАО Фармстандарт, Россия

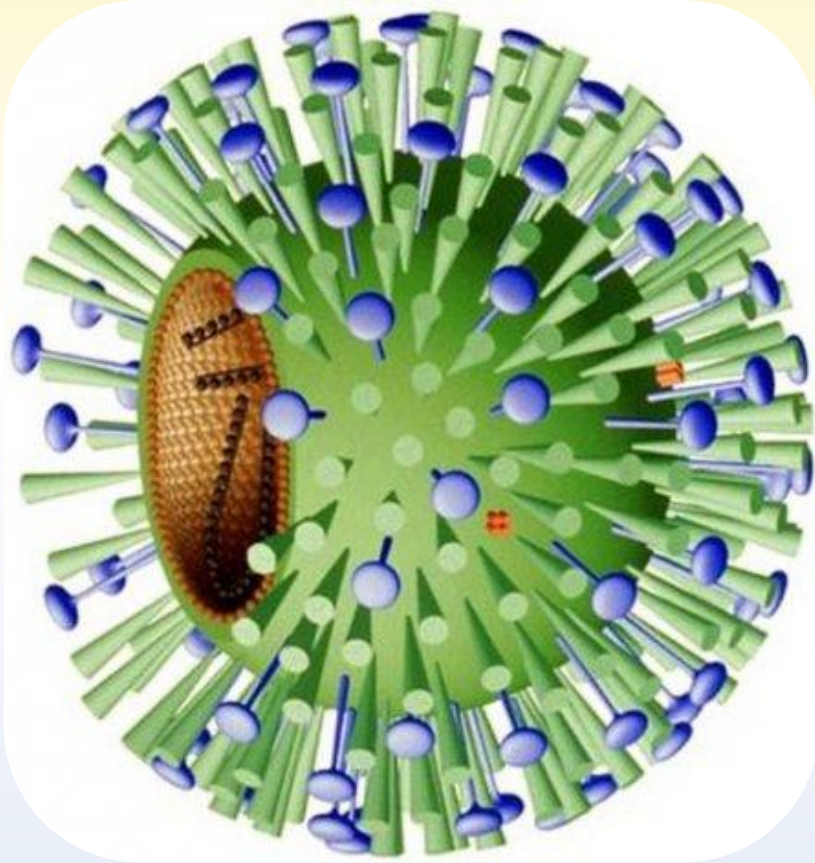
Этиотропный химиопрепарат

- ✓ Оказывает непосредственное прямое воздействие на размножение вируса
- ✓ Направлен на определенную вирусспецифическую мишень в цикле репродукции вируса
- ✓ Препарат или его метаболит подавляет репродукцию вируса в культуре клеток, т.е. активен *in vitro*
- ✓ Уровень концентраций, вызывающих подавление вирусов в культуре клеток, достигается в плазме крови людей или в местах локализации размножения вируса

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Центров по контролю и профилактике заболеваний США (CDC)

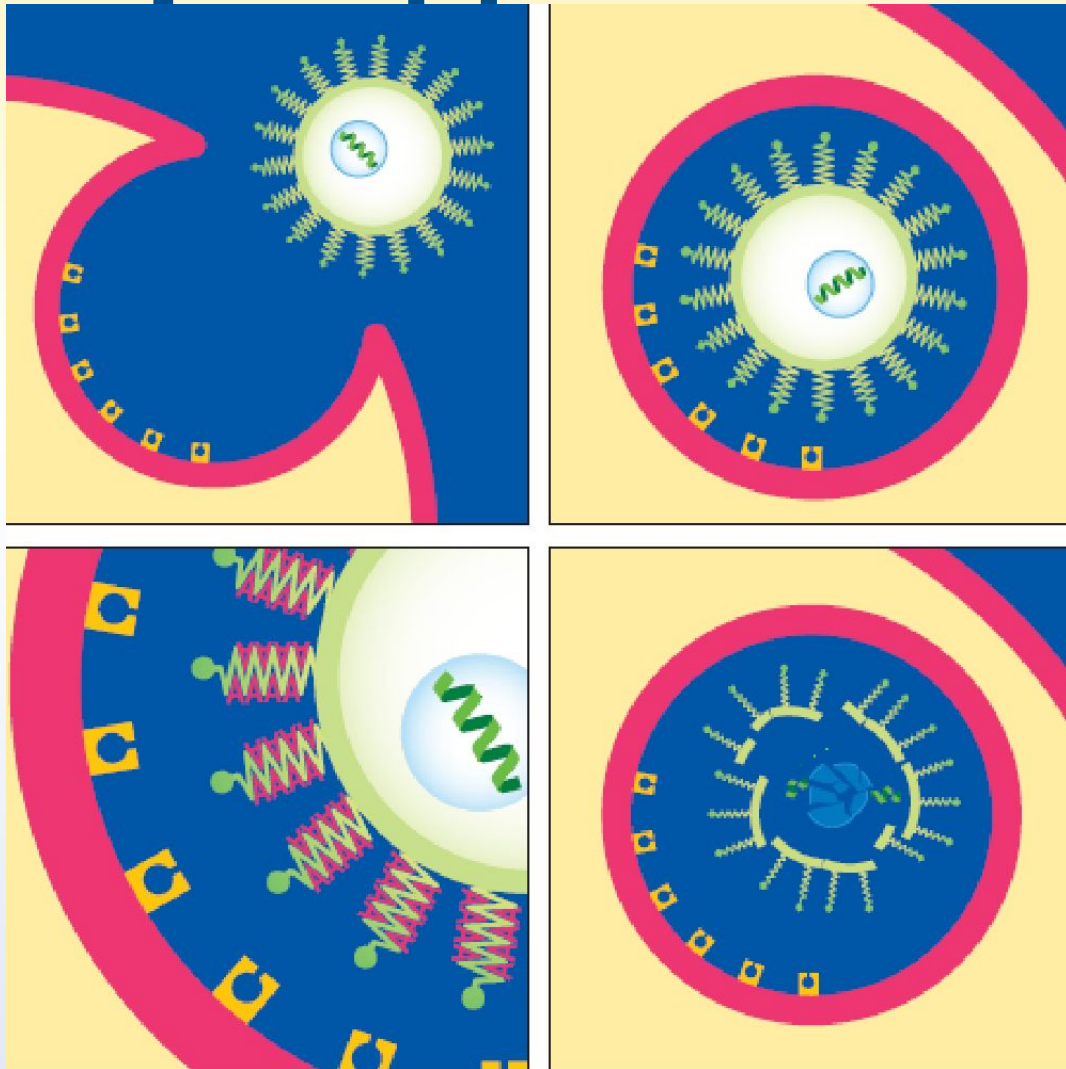


Вирус гриппа



- Вирус гриппа - РНК содержащий вирус, сферической формы
- На поверхности вируса расположены поверхностные выступы Н и N.
- Н — это белок гемагглютинин, обеспечивающий способность вируса присоединяться к клетке-хозяину
- N — белок нейраминидаза, отвечающая за способность вируса проникать в клетку и за способность новых вирусов выходить из клетки после размножения.

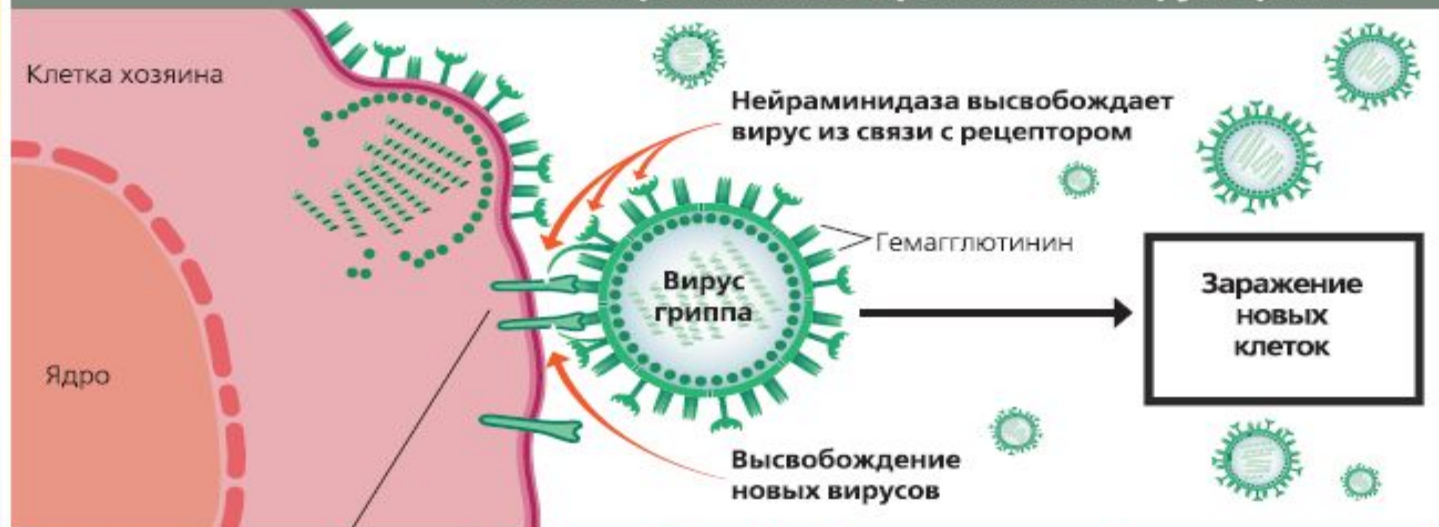
Как работает Арбидол®



Арбидол®,
взаимодействуя с НА,
увеличивает его
стабильность к
конформационным
изменениям, и как
следствие, ингибирует
слияние липидной
оболочки вируса с
мембранами эндосом

Механизм действия Тамифлю

Роль нейраминидазы в репликации вируса гриппа



Действие Тамифлю (осельтамивира)



Выводы:

Этиотропный препарат

Механизм действия

Мишень действия

Стадия репликации

Тамифлю

Ингибитор нейраминидазы

Фермент нейраминидаза

Поздняя стадия репликации

Арбидол®

Ингибитор слияния (фузии)

Гликопротеид гемагглютинин

Ранняя стадия репликации

*Тамифлю и Арбидол® принципиально отличаются по механизму действия, имеют разные вирусспецифические мишени, действуют на разных стадиях цикла репродукции вируса, поэтому возможно, как альтернативное использование препаратов, так и комбинированное применение**

Спектр действия

Тамифлю

- ✓ Грипп А и В

Арбидол®

- ✓ Грипп А и В
- ✓ Возбудители др. ОРВИ
- ✓ Ротавирус

Арбидол® - противовирусный препарат для лечения гриппа и других ОРВИ.

Тамифлю – противовирусный препарат для лечения гриппа

Лечебная эффективность при гриппе

- Сокращение длительности заболевания
- Уменьшение выраженности основных симптомов гриппа
- Снижение частоты развития

осложнений
Этиотропные противовирусные препараты для лечения гриппа наиболее эффективны при начале приема в первые двое суток

Лекарственные формы:

Тамифлю

- ✓ Капсулы (30 мг, 45 мг, 75 мг)
- ✓ Порошок 30 г для приготовления суспензии

Арбидол®

- ✓ Капсулы по 100 мг
- ✓ Таблетки по 50 мг



Применение

Тамифлю

- Взрослые
- Дети с 1 года
- Беременные**

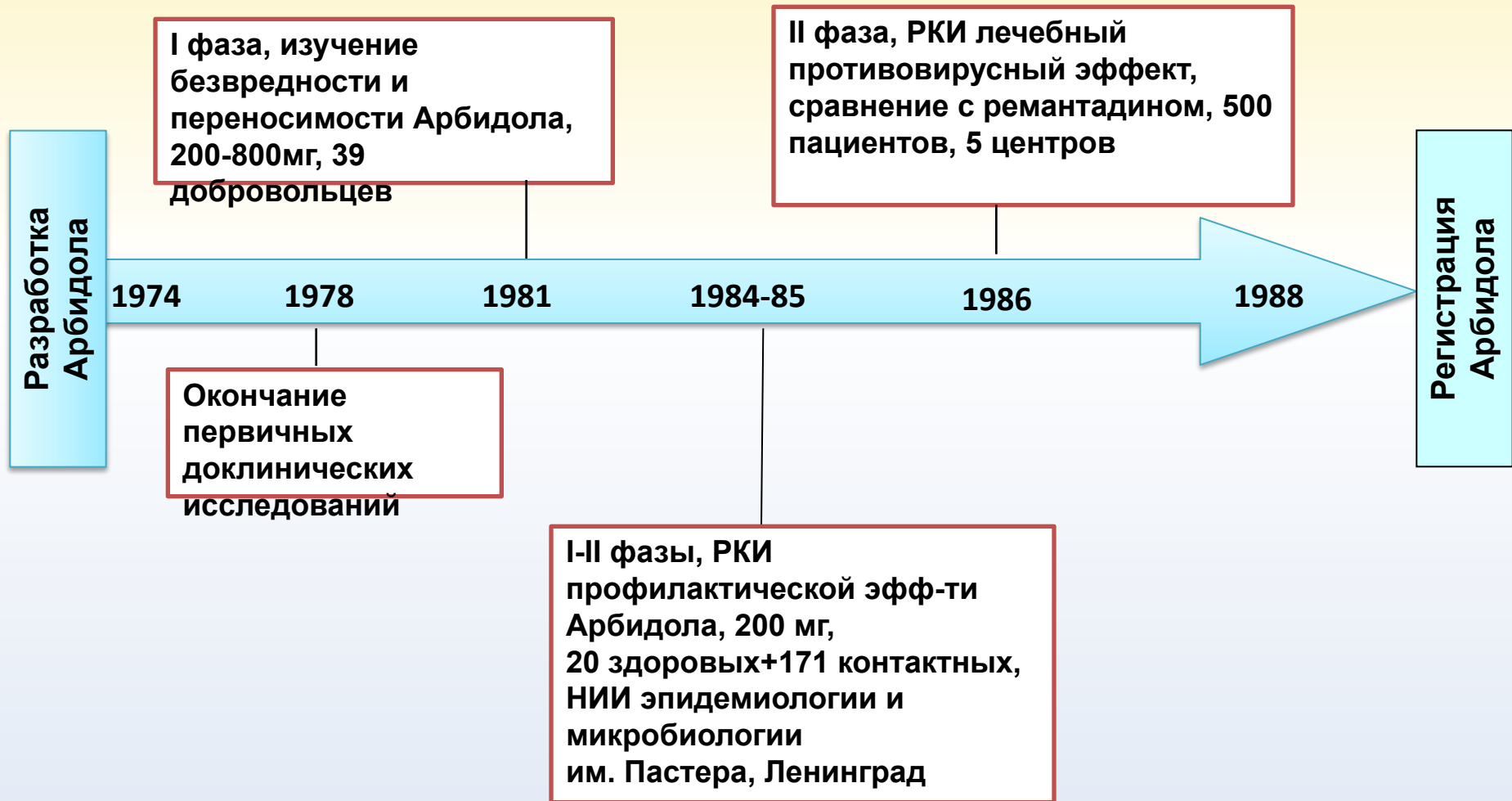
Арбидол®

- Взрослые
- Дети с 3 лет

****ВОЗ рекомендовала применение Тамифлю у беременных в период пандемии гриппа А/Н1N1 в 2009 -2010 гг. (ВОЗ, Пандемический грипп (Н1N1) - 2009 Краткое сообщение № 5). В ИМП препарата указано, что Тамифлю у беременных следует применять с осторожностью.**

**Арбидол® с позиций
доказательной
медицины**

История Арбидола от разработки до регистрации



Жизнь после регистрации

РКИ иммуномодулирующего действия Арбидола, 31 пац-ов, НИИ трансплантологии и иск. органов

РКИ иммуномодулирующего действия Арбидола, 81 пац-т, дозы 200 мг и 600 мг, НИИ трансплантологии и иск. органов

РКИ иммуномодулирующих свойств Арбидола, 50 пац-ов, доза 300 мг, ЦНИИС

РКИ иммуномодулирующего действия Арбидола, 50 пац-ов, доза 300 мг и 600 мг, ФУВ ММА им. И.М. Сеченова

Сравнительное, плацебоконтр. РКИ профилактической эфф-ти Арбидола, 333 наблюдаемых институт вирусологии РАМН

РКИ эфф-ти Арбидола, 30 пац-ов, доза 300 мг и 600 мг, Ит-т иммунологии

РКИ проф-ки гриппа и ОРЗ у детей Арбидола, 132 пац-та, 100 мг и 200 мг, НИИ вирусологии РАМН

1989

1990

1991

1993

1994

1995

2004

Сравнительное, плацебоконтр. РКИ профилактической эфф-ти Арбидола, 802 добровольца, дозы 100 - 300 мг. Ленинградский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера

РКИ эфф-ти Арбидола, 64 пац-та, дозы 300 мг и 600 мг, Ит-т иммунологии

Сравнительное РКИ эфф-ти Арбидола, 44 пац-та, дозы 200 мг и 600 мг, НИИ трансплантологии и иск. органов

Сравнительное, плацебоконтр. РКИ профилактической эфф-ти Арбидола, 1009 наблюдаемых Всесоюзный НИИ гриппа, Ленинград

РКИ иммуномодулирующего действия Арбидола, 47 добровольцев, НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, Ленинград

РКИ проф-ки гриппа и ОРЗ у детей Арбидола, 104 пац-та, доза 100 мг и 200 мг, НИИ вирусологии РАМН

РКИ эфф-ти Арбидола при ротавирусной инф-ции, 40 пац-та, 200 мг, РГМУ

РКИ эфф-ти и безопасности Арбидола в терапии гриппа, 113 пац-та, 600 мг, Китай

Влияние на этиологию заболевания

Таблица 1

Влияние Арбидола и других препаратов для лечения гриппа на вирусспецифические мишени в цикле репликации вируса, показатель ИК₅₀ и терапевтическая концентрация препаратов в крови и тканях, к которым тропен вирус гриппа

Препарат	Специфическая мишень	На какие подтипы вируса действует	ИК ₅₀	Концентрация в крови
Арбидол	NA	Вирусы гриппа А и В	3–12 мкг/мл [8–15]	0,4–4 мкг/мл [23–27]
Ингавирин	Не идентифицирована	Вирусы гриппа А и В	> 200 мкг/мл [12, 15, 16]	Не определяется
Римантадин	M2	Вирусы гриппа А	0,5–5 мкг/мл [12, 15, 17]	0,25–0,65 мкг/мл [17, 28–30]
Занамивир	NA	Вирусы гриппа А и В	1–50 мкМ [18–21]	50–100 нМ [31–33]**
Осельтамивир	NA	Вирусы гриппа А и В	1–42 мкМ* [20–22]	~100 нМ [34–36]

* Концентрации препарата, подавляющие репродукцию вируса гриппа в культуре клеток;

** содержание в легких, тканях респираторного тракта.

Клиническая эффективность у детей

Таблица 2

Влияние на риск развития заболевания и его осложнений, а также его клиническую симптоматику у детей

Препарат	Снижение риска развития ОРВИ/ гриппа	Снижение риска развития осложнений при ОРВИ/гриппе	Влияние на общую продолжительность заболевания при ОРВИ/ гриппе	Сокращение продолжительности симптомов (лихорадки, интоксикации, катаральных симптомов)
Арбидол	Сезонная профилактика: в 1,2–4,4 [37] Постконтактная профилактика: на 85,1% [39]	Острый бронхит, пневмония, отит — в 4 раза [37–38]	2,7–4,7 дня в зависимости от категории детей [37, 39]	1,1–3,6 дня [40]
Ингавирин	–	–	–	–
Римантадин	–	–	–	–
Занамивир	Сезонная профилактика: на 83% [43] Постконтактная профилактика: на 80% [41]	На 58% у детей ≤ 12 лет [44]	1 день [42, 43]	1–2,5 дня [44, 46]
Осельтамивир	Сезонная профилактика: 89% [43] Постконтактная профилактика: на 80% [41]	Средний отит на 44% [47], пневмония на 53% [48]	1,5–3,1 дня [47, 45]	1–1,5 дня [47]

Клиническая эффективность у взрослых

Таблица 3

Влияние на риск развития заболевания и его осложнений, а также его клиническую симптоматику у взрослых

Препарат	Снижение риска развития ОРВИ/гриппа/сезонная профилактика	Снижение риска развития осложнений (бронхит, пневмония при ОРВИ/гриппе)	Уменьшение общей продолжительности заболевания при ОРВИ/гриппе	Уменьшение продолжительности симптомов (лихорадка, интоксикация, катаральные симптомы)
Арбидол	Сезонная профилактика: на 68,7% [37, 49] Постконтактная профилактика: на 86,3% [37, 49]	–	1,7–2,65 дня [37, 49]	1,3–2,3 дня [37, 49]
Ингавирин	Нет данных	Нет данных	Нет данных	Нет данных
Римантадин	Сезонная профилактика: на 78,2% Постконтактная профилактика: на 90,3% [17]	В 2–9,6 раза [17]	1,6–3 [17]	1,6–3 дня [17]
Занамивир	Сезонная профилактика: 69% Постконтактная профилактика 81% [50, 52]	На 43% [53]	1–2,5 дня [50]	1,5 дня [42]
Осельтамивир	Сезонная профилактика: 87% Постконтактная профилактика: 84–89% [50, 52]	На 67% [51]	1–2 дня [50]	Кашель на 43% Лихорадка на 57% Миалгия на 42% [54]

Арбидол с позиции доказательной медицины

- ✓ Данные, полученные *in vitro*, воспроизведены в зарубежных лабораториях и подтверждены *in vivo*
- ✓ Эффективность доказана в рандомизированных двойных слепых КИ
- ✓ Результаты исследований опубликованы в авторитетных зарубежных специализированных изданиях
- ✓ КИ включены в Кохрановскую базу данных (Cochrane Central Register of Controlled Trials, 2008, выпуск 3)

Вывод:

«Анализ публикаций по применению Арбидола позволяет сделать вывод о том, что в настоящее время препарат хорошо изучен, имеет обоснованно высокую степень доказательности применения и в дальнейшем не требуется доказывать уже ранее доказанную высокую эффективность и безопасность применения»

Арбидол: что нового?



Изменения в ИМП Арбидола

Фармакотерапевтическая группа:

Противовирусное средство

Код АТХ: [J05AX] соответствует группе
«Прочие противовирусные препараты»

Фармакодинамика

«Противовирусное средство.

Специфически подавляет вирусы гриппа А и В, ТОРС - ассоциированного коронавируса. По механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Оказывает умеренное иммуномодулирующее действие...»

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

АРБИДОЛ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР
P N003610/01 от 10.05.2007
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ
ПРЕПАРАТА: АРБИДОЛ®

ХИМИЧЕСКОЕ НАЗВАНИЕ
Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометил-индол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Капсулы.

СОСТАВ
Активное вещество:
метилфенилтиометил-диметиламинометил-гидроксиброминдол карбоновой кислоты этилового эфира гидрохлорида моногидрат (арбидол) в пересчете на безводное вещество - 50 мг или 100 мг.

Вспомогательные вещества: крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный (аэросил), повидон (коллидон 25), кальция стеарат.

Капсулы твердые желатиновые:
титана диоксид (Е 171), хинолиновый желтый (Е 104), краситель солнечный закат желтый (Е 110), метилпарагидроксибензоат, пропилпарагидроксибензоат, уксусная кислота, желатин.

Или капсулы твердые желатиновые:
титана диоксид (Е 171), хинолиновый желтый (Е 104), краситель солнечный закат желтый (Е 110), желатин.

ОПИСАНИЕ
Дозировка 50 мг - капсулы № 3 желтого цвета; дозировка 100 мг - капсулы №1 белого цвета, крышечка желтого цвета. Содержимое капсул - смесь, содержащая гранулы и порошок от белого до белого до зеленовато-желтоватого или кремоватого оттенком цвета.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА
противовирусное средство.

Код АТХ: [J05AX].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
Фармакодинамика.
Противовирусное средство. Специфически подавляет вирусы гриппа А и В, коронавирус, ассоциированный с тяжелым острым респираторным синдромом (ТОРС). По механизму противовирусного действия относится к ингибиторам слияния (фузии), взаимодействует с гемагглютинином вируса и препятствует слиянию липидной оболочки вируса и клеточных мембран. Оказывает умеренное иммуномодулирующее действие. Обладает интерферониндуцирующей активностью, стимулирует гуморальные и клеточные реакции иммунитета, фагоцитарную функцию макрофагов, повышает устойчивость организма к вирусным инфекциям. Снижает частоту развития осложнений, связанных с вирусной инфекцией, а также обострений хронических бактериальных заболеваний.

Терапевтическая эффективность при вирусных инфекциях проявляется в снижении выраженности общей интоксикации и клинических явлений, сокращении продолжительности болезни.

Относится к малотоксичным препаратам (LD50>4 г/кг). Не оказывает какого-либо отрицательного воздействия на организм человека при пероральном применении в рекомендуемых дозах.

Фармакокинетика. Быстро абсорбируется и распределяется по органам и тканям. Максимальная концентрация в плазме крови при приеме в дозе 50 мг достигается через 1,2 ч, в дозе 100 мг – через 1,5 ч. Метаболизируется в печени. Период полувыведения равен 17-21 ч. Около 40% выводится в неизменном виде, в основном с желчью (38,9%) и в незначительном количестве почками (0,12%). В течение первых суток выводится 90% от введенной дозы.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Профилактика и лечение у взрослых и детей:
- грипп А и В, ОРВИ, тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС) (в том числе осложненные бронхитом, пневмонией);
- вторичные иммунодефицитные состояния;
- комплексная терапия хронического бронхита, пневмонии и рецидивирующей герпетической инфекции.

Профилактика послеоперационных инфекционных осложнений и нормализация иммунного статуса.

Изменение маркировки

Старым вариант
маркировки
«Противовирусное и
иммуностимулирующее
средство»



Новый вариант
маркировки -
«Противовирусное
средство»

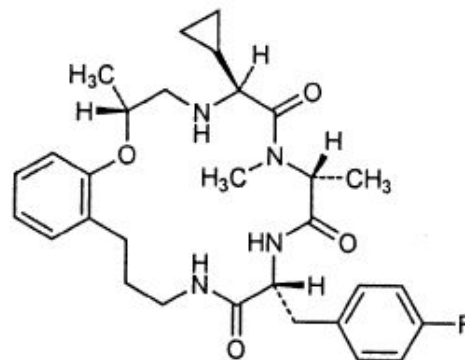


МНН Арбидола - Умифеновир

WHO Drug Information, Vol. 25, No. 1, 2011

Recommended INN: List 65

$C_{30}H_{39}FN_4O_4$



umifenovirum
umifenovir

umifénovir

umifenovir

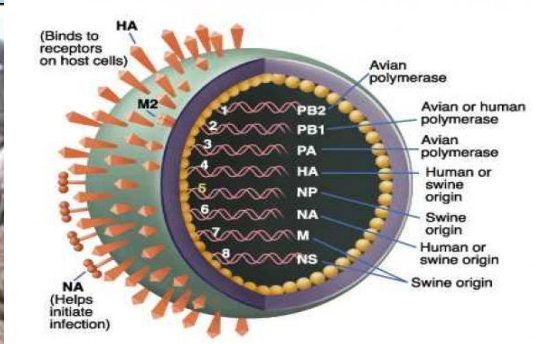
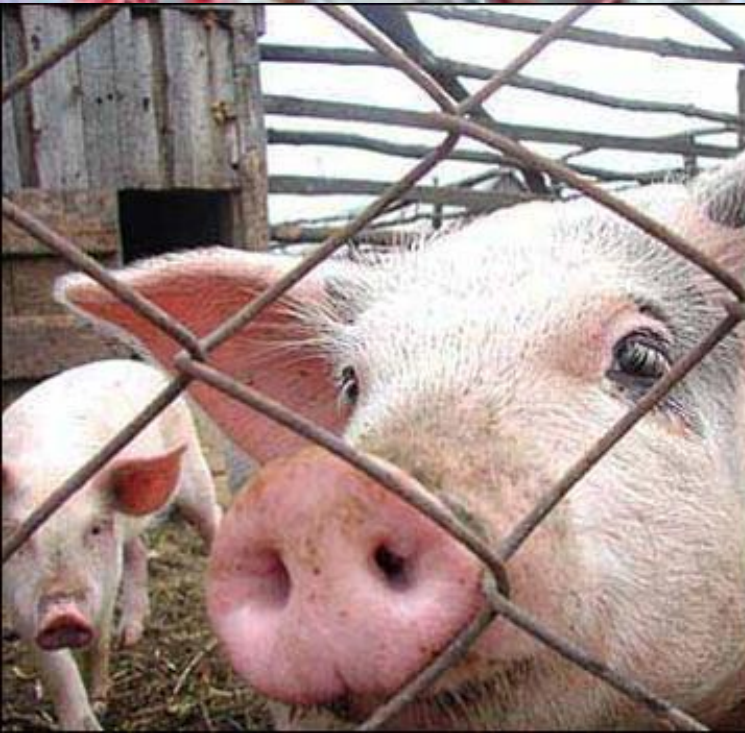
ethyl 6-bromo-4-[(dimethylamino)methyl]-5-hydroxy-1-methyl-2-[(phenylsulfanyl)methyl]-1*H*-indole-3-carboxylate

6-bromo-4-[(diméthylamino)méthyl]-5-hydroxy-1-méthyl-2-[(phénylsulfanyl)méthyl]-1*H*-indole-3-carboxylate d'éthyle

6-bromo-4-[(dimetilamino)metil]-5-hidroxi-1-metil-2-[(fenilsulfanil)metil]-1*H*-indol-3-carboxilato de etilo

Симптоматическая терапия ОРВИ и гриппа: ЧТО НОВОГО?





ОКИ

НОВОЕ

противовоспалительное
средство для снятия боли и
снижения температуры



**Назначается каждому 3-му пациенту при гриппе и ОРВИ в
Италии, нуждающемуся в противовоспалительной
терапии**

ОКИ

лизиновая соль кетопрофена



- Производное пропионовой кислоты (*ибупрофен, флурбипрофен, кетопрофен и др.*)
- Синтезирована компанией **Dompré laboratory** в **Италии**
- Соединение кетопрофена с аминокислотой лизин - значительное улучшение фармакокинетических свойств действующего вещества:
 - Увеличение растворимости лекарства, биодоступности для тканей (*например, высокая концентрация в тканях миндалин*)

ОКИ - Значительная доказательная база

...в лечении
заболеваний
верхних
дыхательных
путей

Противовоспалительное действие

Исследование	Количество пациентов	Дизайн	Диагнозы
Bellusi L. et al. Note di Terapia Otorinolaringol, 1996; 46: 49-57	327 взрослых	Двойное слепое рандомизированное vs нимесулид	Секреторные отиты, риниты/риносинуситы, фарингиты/тонзиллиты/трахеиты
De Lorenzi, 1997, Data on file (M9722)	120 взрослых	Двойное слепое рандомизированное vs нимесулид	Фарингиты, ларинготрахеиты

Жаропонижающее действие

Исследование	Количество пациентов	Дизайн	Диагнозы
Principi N, Min. Pediatr. 49 (9): 379-386, 1997.	64 ребенка	Двойное слепое рандомизированное vs НПВС	Воспалительные заболевания с наличием лихорадки
Salvioli, Gaslini Vol 27, 1995	343 ребенка	Рандомизированное, параллельные группы vs парацетамол	Воспалительные заболевания с наличием лихорадки

Анальгетическое действие

Исследование	Количество пациентов	Дизайн	Диагнозы
Messeri A., Poediatric. Anesthesia 2003 13 :574-578	85 детей	Мультицентровое, проспективное, слепое, рандомизированное исследование vs парацетамол	Послеоперационная боль

ОКИ эффективно купирует боль, лихорадку и симптомы воспаления

1. Противовоспалительное действие
2. Жаропонижающее действие
3. Анальгетическое действие

- выше и **быстрее чем у ибупрофена** - уже через 15 минут с максимумом через 30 минут после приема первой дозы
- более выраженный **по сравнению с парацетамолом**

ОКИ саше, 80 мг N12

гранулы для приготовления
раствора для приема внутрь с
запахом мяты

Показания

Симптоматическое лечение воспалительных процессов, сопровождающихся повышением температуры тела и болью, в т.ч. воспалительных заболеваний верхних отделов дыхательных путей и др.

По 1 саше (пакету)

Взрослым - 3 раза в день

Пожилым пациентам – на усмотрение врача, дозировка может быть уменьшена до 2 пакетов в день

На полстакана воды, желательно во время приема пищи



ОКИ саше, 80 мг N12

**гранулы для приготовления
раствора для приема внутрь с
запахом мяты**

**Единственный из системных форм
кетопрофенов, разрешенный к
применению в педиатрии**



Для детей (в возрасте старше 6 лет)

- кратковременное симптоматическое лечение воспалительных процессов, сопровождающихся повышением температуры тела и болевыми ощущениями, в т.ч. при заболеваниях опорно-двигательного аппарата и отите;
- купирование послеоперационных болей

По 1/2 саше (пакету) – детям от 6 до 14 лет
Детям от 14 до 18 лет – полную дозу
3 раза в день



ОКИ свечи детские, 60 мг №10

Показания:

Кратковременное симптоматическое лечение воспалительных процессов, сопровождающихся жаром и болевыми ощущениями, в том числе заболевания опорно-двигательного аппарата и отит.

Купирование послеоперационных болей.

Детям от 6 до 12 лет (вес >30 кг) 1 суппозиторий ОКИ 60 мг 1-2 раза в день ректально.

Детям старше 12 лет до 3 раз в день.

Суточная доза не более 5 мг/кг массы тела



ОКИ раствор для местного применения

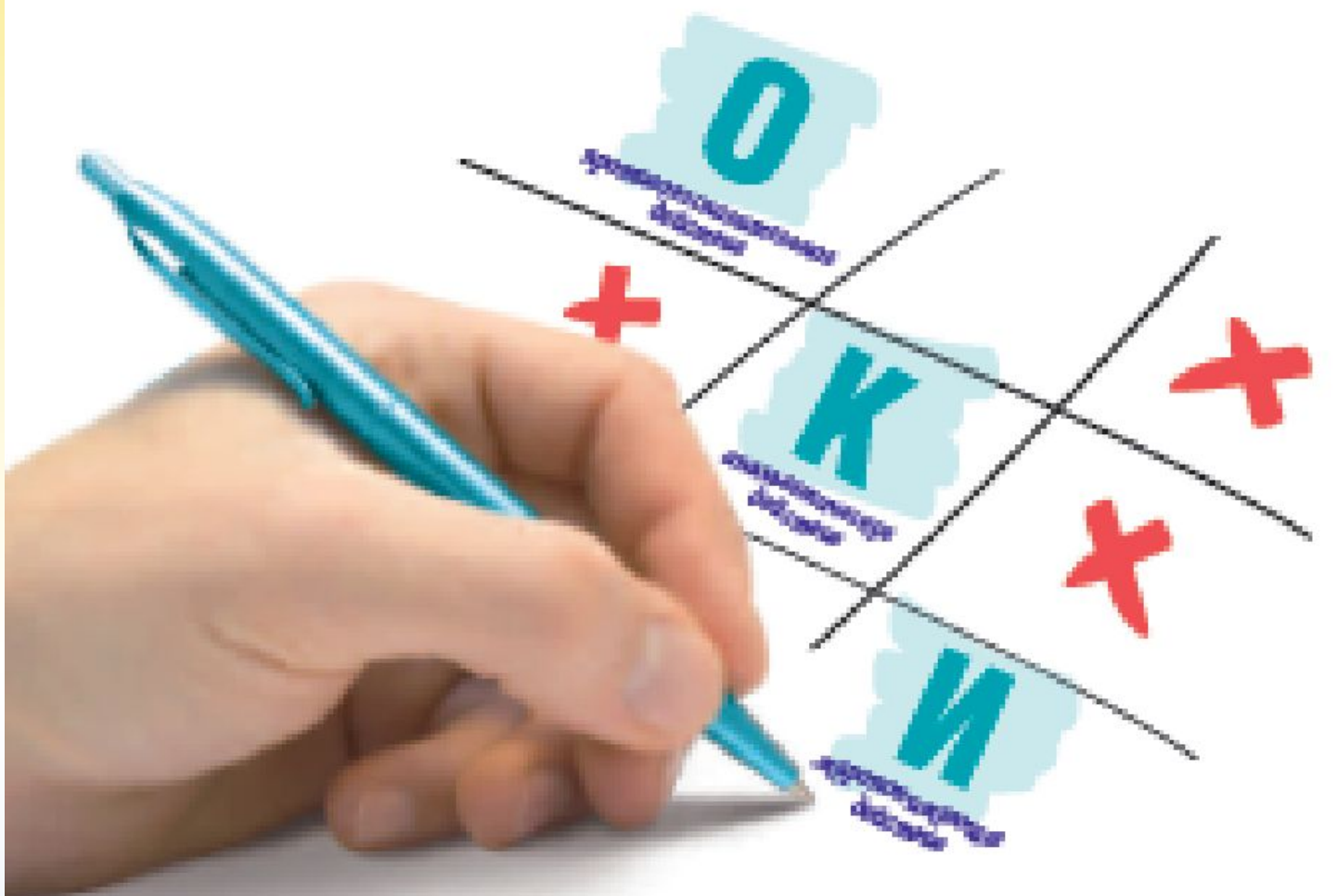
Дозировка:

2 полоскания в день,
1 мл раствора – 16 мг ЛСК

На полстакана питьевой воды

- Для взрослых – 5 впрыскиваний (5 по 2 мл = 10 мл раствора = 160 мг ЛСК)
- Подросткам старше 12 лет – не более 3 впрыскиваний (96 мг ЛСК)
- Детям 6-12 лет – 2 впрыскивания (64 мг ЛСК)





 Dornier S.p.A.

• воспаление

• боль

• температура



**Спасибо
за
внимани
е!**