

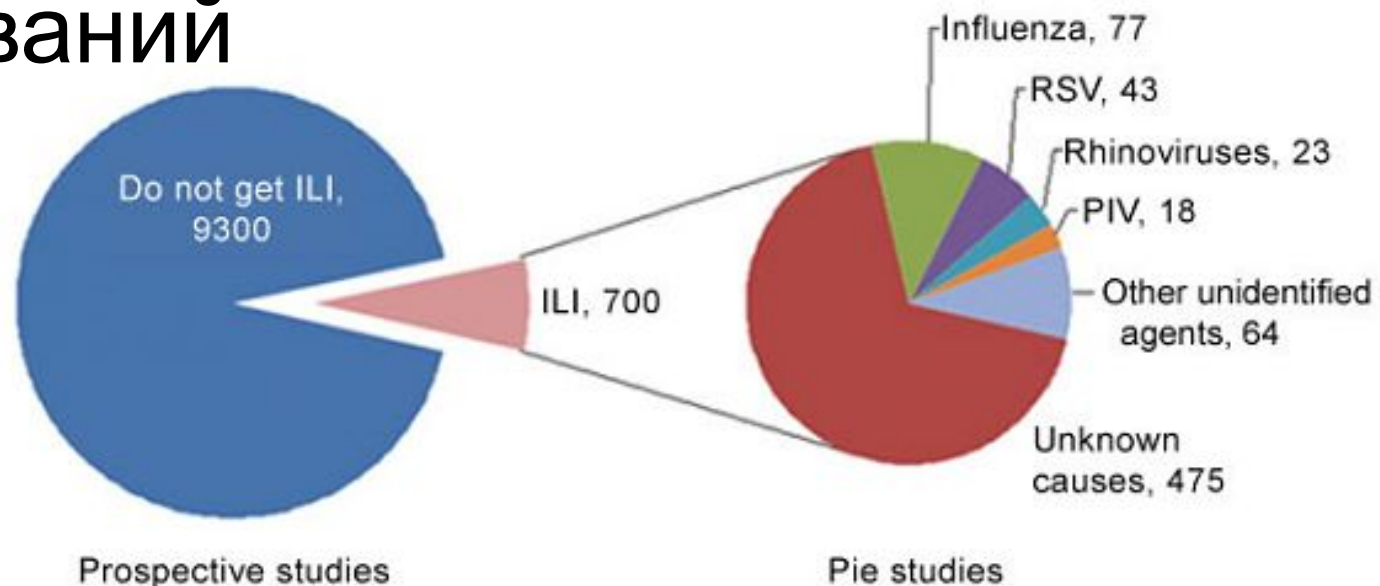


# Терапия и профилактика гриппа и гриппоподобных заболеваний

В. Власов

# Почему гриппоподобные (ILI)?

В то время, как люди думают, что они болеют гриппом, при самом тщательном анализе данных из лучших РКИ получается, что в зимний сезон грипп – это только 7-8% заболеваний



# ЗАЩИТИ СЕБЯ ОТ ПТИЧЬЕГО ГРИППА

Товар сертифицирован, ЛС-001330



**ЕДИНСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ГРИППА  
в том числе ПТИЧЬЕГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ**



Весна 2006, Россия

# Пандемия?

## Diseases

### Global Outbreak Alert & Response Network

#### An influenza pandemic

An influenza pandemic occurs when a new influenza virus appears against which the human population has no immunity, resulting in epidemics worldwide with **enormous numbers of deaths and illness**. With the increase in global transport, as well as urbanization and overcrowded conditions, epidemics due the new influenza virus are likely to quickly take hold around the world.

**5 мая**

## Operations

### Diseases

#### Global Outbreak Alert & Response

#### What is an influenza pandemic?

A disease epidemic occurs when there are more cases of that disease than normal. A pandemic is a worldwide epidemic of a disease. An influenza pandemic may occur when a new influenza virus appears against which the human population has no immunity. With the increase in global transport,

**2 сентября**

10 сентября 2009 г. 12:09

## Российские ученые разработали средство против "свиного гриппа"

Фото (4)

Видео



*Опытные образцы препарата "Триазаверин" получили еще 15 лет назад*



## Лекарство от гриппа

Екатеринбург

ВЕСТИ

Результаты показали, что препарат справляется с вирусом любой стадии



## Лекарство от гриппа

Екатеринбург

ВЕСТИ

Образцы препарата получили 15 лет назад, как защиту от бактериологического оружия

# Что в профессиональных журналах?

В MEDLINE с 1964 г. «триазамирин» - 2  
раза

Одна (2009) – безопасность в воздухе  
рабочей зоны (значит, обманывают,  
что забыли препарат уже 15 лет!)

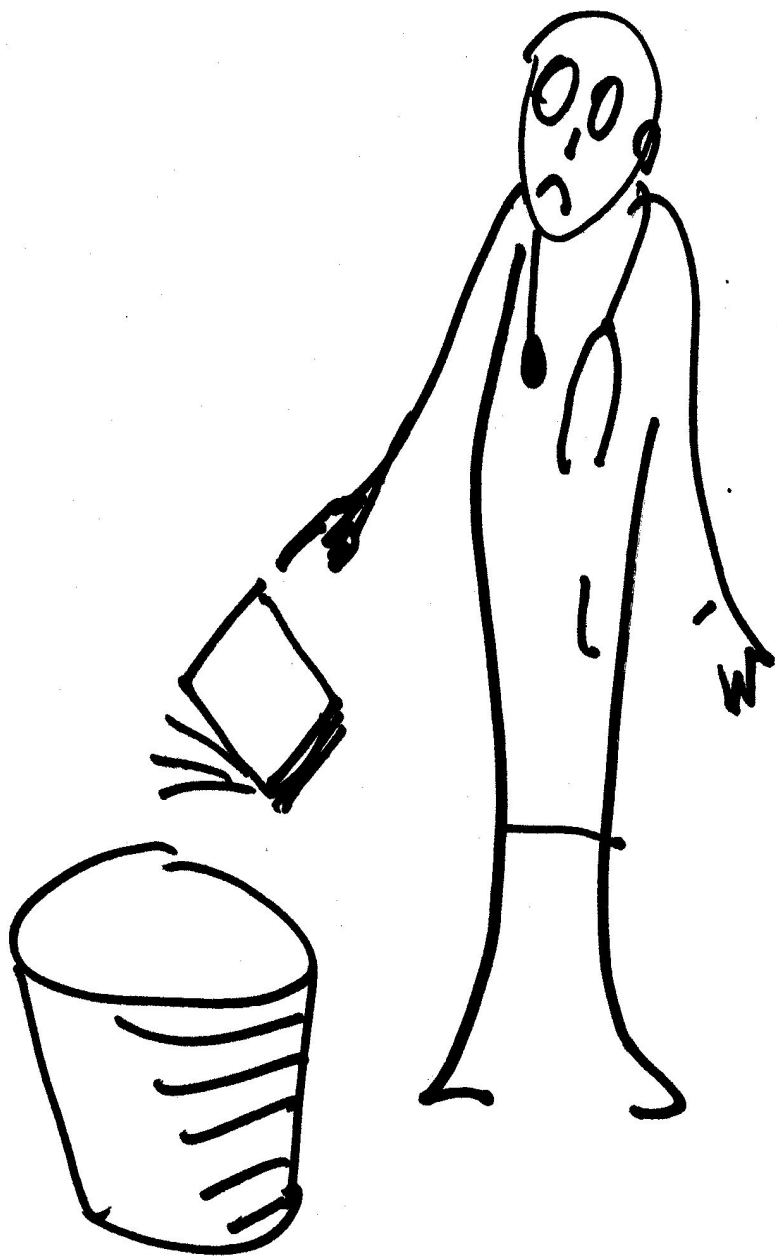
Вторая (2007) – испытание на культуре  
клеток против вируса гриппа H5N1

# Что в профессиональных журналах?

В MEDLINE с 1964 г. «трибавирин» - 7271 !

В продаже как Рибамидил. Да, активен против гепатитов и гриппа (и др.), ОДНАКО настолько тератогенен и эмбриотоксичен, что производитель не рекомендует даже допускать беременных к обслуживанию пациентов с применением рибавирина





Обещающими  
могут быть  
испытываемые  
средства

Больные  
должны  
получать  
испытанные



# Дискуссия остра

За большие деньги и влияние  
сражаются министерство,  
службы, производители,  
исследователи

МЗСР России выпустил  
рекомендации по лечению  
«высокопатогенного гриппа»,  
в которых почти все –  
«неправда»

<http://www.kagocel.com/main.php?id=100>



# 2006: КРИТЕРИИ РАСЧЕТА ЗАПАСА ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ И ЛЕЧЕБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ СУБЪЕКТОВ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ПЕРИОД ПАНДЕМИИ ГРИППА

## МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

# 2009: Временные методические рекомендации «Схемы лечения и профилактики гриппа, вызванного высокопатогенным вирусом типа А Н1N1 для взрослых»

## 1. Лечение взрослых больных легкими формами гриппа, вызванного вирусом типа А Н1N1.

1.1. **Арбидол** - суточная доза 800 мг...

или

**Интерферон альфа-2b в комбинации с Интерфероном гамма** - 1 раз в день соответственно по 50 000 МЕ и 100 000 МЕ через день в течение 10 дней...

1.3. Симптоматическое лечение (анальгетики, средства, применяемые для лечения аллергических реакций, витамины) - по показаниям

## 2. Лечение взрослых больных среднетяжелыми формами гриппа, вызванного вирусом типа А Н1N1

### 2.1. **Кагоцел в комбинации с Арбидолом\***:

**Кагоцел** - в первый день 72 мг, последующие 3 дня по 36 мг в день; **арбидол** - суточная доза 800 мг (4 раза в сутки по 200 мг каждые 6 часов) в течение 7-10 дней.

или **Интерферон альфа-2b в комбинации с Интерфероном гамма** - 1 раз в день соответственно по 50 000МЕ и 100 000МЕ через день в течение 10 дней, после перерыва в одну неделю повторяется та же схема \*

или **Ингавирин** - суточная доза 90 мг 1 раз в день в течение 5 дней (с учетом назначения препарата в первые 2 дня от начала заболевания)\*

или **Осельтамивир** - суточная доза 150 мг (по 75 мг в два раза в сутки) в течение 5 дней (с учетом назначения препарата в первые 2-3 дня от начала заболевания)

# Нуждаемся ли мы в доказательствах?

## Профилактика и лечение гриппа

**Грипп — заболевание, забоящее нас настолько, что в русском языке придуман специальный глагол — грипповать. Это лишь один факт, подтверждающий ту опасную роль, которую отводят ему не только инфекционисты и эпидемиологи, но и обычные люди. Что нового "придумал" вирус и в каком направлении сумели продвинуться специалисты, чтобы поставить ему заслон? О современных методах профилактики и лечения гриппа мы попросили рассказать руководителя Клиники гриппа и ОРЗ детей ВНИИ гриппа РАМН, докт. мед. наук, проф. Владимира Павловича ДРИНЕВСКОГО и его коллег.**

Грипп — острое инфекционное заболевание, которое возникает, как правило, внезапно. Источником заражения является больной гриппом, который опасен для окружающих с первого дня болезни, даже если переболел в легкой форме.

Заражение происходит через мельчайшие капельки слюны и мокроты, выделяемые больным при кашле, чихании и даже разговоре. При этом капельки, содержащие вирус гриппа, могут распространяться на 2-3 м от больного.

Лучшим средством защиты от гриппа является своевременное лечение

или профилактически или лечебными препаратами являются Анаферон детский и Альгирем (отечественные противовирусные препараты).

Ну а если человек уже заболел гриппом, несмотря на все профилактические усилия? Что следует предпринять? Еще до прихода врача больного следует уложить в постель, изолировать от остальных членов семьи, пить теплый чай и следить за состоянием кожи (при повышенной температуре — менять нательное и постельное белье).

Повышение температуры до 38,5° — это не только признак болезни, но и

высокий эффект защиты Ремантадина достигается применением Ингетерона, который назначают по индивидуальной дозировке 1-4 раза в день.

У детей в возрасте старше 1 года применяется лосиммеридин форма римантадина — Альгирем — в виде 0,2%-ного сиропа (в первый день по 10-15 мл 3 раза в день, а затем 2 раза в день в течение 5-7 дней). Кроме того, являясь индуктором интерферона, препарат может применяться профилактически.

Арбидол оказывает иммуноингибирующее действие при гриппе типа А, В и других ОРВИ, обладает иммуномодулирующими свойствами. Назначается детям старше 2 лет в течение 5 дней. Возможно профилактическое применение.

С лечебной и профилактической целью актуально применение Гриппферона (генно-инженерный рекомбинантный альфа-2-интерферон), который назначают интраназально в течение 5-7 дней детям любого возраста; возможно профилактическое применение и Виферона (содержит варианты

# Нуждаемся ли мы в доказательствах?

Руководитель клиники гриппа и ОРЗ детей ВНИИ  
гриппа РАМН ДМН проф. В. П. Дринецкий

Любая из противогриппозных вакцин окажет свое  
положительное действие

Неспецифическая профилактика: витаминотерапия,  
иммунокорригирующие и интерферониндуцирующие  
(дибазол, продигозан, амиксин, циклоферон, фитолон,  
феокарпин, афлубин, анаферон и т.д.

Ухаживающим за больным принимать арбидол или  
ремантадин, смазывать нос оксолиновой мазью,  
интергеном, антифви-фито, пиносол, закапывать в нос  
лейкоцитарный интерферон, гриппферон или чигаин

Детям анаферон детский и альгирем

# Нуждаемся ли мы в доказательствах?

При гипертермии детям – парацетамол, взрослым – анальгин, антигриппин.

При гриппе А и при других вирусных инфекциях ремантадин; его эффективность увеличивается при одновременном введении но-шпы, достаточно  $\frac{1}{4}$  дозы Р; также эффективность Р увеличивается применением Интергена в нос. Детям Р в полимерной форме (Альгирем), в том числе профилактически, как индуктор интерферона

Арбидол стимулирует иммунитет, в т.ч. профилактически

# Нуждаемся ли мы в доказательствах?

Гриппферон – интраназально, возможно профилактически.

Индукторы интерферона: фитолон, анаферон

Противовоспалительный и антиоксидантный:  
пиносол.

В первые дни в нос показан чигаин (секреторный иммуноглобулин из женского молозива)

Довольно успешно для лечения и профилактики применение гомеопатического афлубин'а

Антибиотики не показаны, только при бактериальных осложнениях



## Нуждаемся ли мы в доказательствах? (2004)

- Амантадин при гриппе А у взрослых сокращает симптоматический период примерно 1 день против плацебо, и если начат ранее 2 дней от начала симптомов.
- Ингаляции зинамивиром при гриппе А и Б у взрослых сокращает симптоматический период примерно 1 день против плацебо, и если начат ранее 2 дней от начала симптомов.
- Оселтамивир *per os* при гриппе А и Б у взрослых сокращает симптоматический период примерно 1 день против плацебо, и если начат ранее 1.5 дней от начала симптомов; побочные эффекты.
- Ремантадин *per os* при гриппе А у взрослых сокращает симптоматический период примерно 1 день против плацебо, и если начат ранее 2 дней от начала симптомов; побочные эффекты.
- Не найдено доказательств того, что противовирусные препараты снижают частоту серьезных осложнений гриппа.

# Схема

- Не рассматриваем симптоматические средства
- Помним, что в клинике грипп и подобные ему заболевания неразличимы

## Подход от Clinical Evidence

- Разделяем лечение и профилактику
- Разделяем важные исходы: частоту заболевания, длительность болезни, длительность потери трудоспособности
- Разделяем качество доказательств (высокое – ДВК, среднее – ДСК, низкое – ДНК)
- Классифицируем на
  - Полезно (вероятно)
  - Баланс пользы и вреда
  - Вредно (вероятно)

# Эффективность вакцин в профилактике гриппа

## Вероятно эффективны

- Вакцинация взрослых (предотвращение заболевания)
- Вакцинация детей (предотвращение симптомов и/или инфекции; до 2 лет – нет данных)

## Эффективность неизвестна

- Вакцинация пожилых (предотвращение случаев и осложнений)

# Эффективность вакцин в профилактике гриппа

Если из 100 лиц с ГПЗ лишь у 10 - грипп  
Эффективность вакцины в эксперименте  
– 80% (максимум!), т.е. из 10 при  
вакцинации не заболеют 8

ИЗ 100 ЗАБОЛЕВАЮЩИХ ПРОСТУДОЙ  
ВАКЦИНА ПРЕДОТВРАТИТ  
ЗАБОЛЕВАНИЕ У 8

# Полезна ли химиопрофилактика гриппа?

- **Вероятно, полезны**
- Орально ингаляции занамивира – предотвращение симптомов гриппа А и В
- **Баланс пользы и вреда**
- Орально амантадин в профилактике гриппа А
- Орально оселтамивир в профилактике симптомов гриппа А и В
- **Вероятно неэффективно или вредно**
- Орально римантадин для профилактики гриппа

Размер эффекта везде мал

# Химиопрофилактика занамивиром, оральные ингаляции

- **Профилактика симптомов**

*Сравнительно с плацебо* – более эффективен в профилактике симптомов гриппа, но не простуды (ДВК).

- **Профилактика инфекции**

*Сравнительно с плацебо* постконтактная профилактика более эффективна в сокращении частоты и длительности случаев клинического гриппа и гриппоподобных состояний у индивидов и в домохозяйствах (ДСК).

# Химиопрофилактика - оселтамивир

- **Профилактика симптомов**

*Сравнительно с плацебо* более эффективен против симптомов гриппа А и В, но не против гриппоподобных (ДВК).

- **Профилактика инфекции**

*Сравнительно с плацебо* профилактика после контакта может быть более эффективной против симптомного гриппа (ДНК).

- **Нежелательные эффекты**

Ассоциируется с тошнотой, самоповреждением и делирием



# Противовирусные в лечении гриппа

- **Вероятно полезны**

Ингаляции занамивира в раннем лечении гриппа А или В (сокращение периода симптомов и частоты осложнений)

- **Баланс пользы и вреда**

Римантадин для раннего лечения гриппа А

- **Вероятно неэффективно или вредно**

Амантадин для раннего лечения гриппа А

Не знаем

# Занамивир в лечении

- **Длительность периода симптомов**

*Сравнительно с плацебо эффективен в сокращении периода симптомов гриппа и гриппоподобных у взрослых и детей до 12 лет (ДСК).*

- **Время до возвращения к обычной активности**

*Сравнительно с плацебо м.б. более эффективен в сокращении периода до возврата к работе (ДНК).*

- **Профилактика осложнений**

*Сравнительно с плацебо м.б. эффективнее у людей в гриппоподобными симптомами (ДНК).*

- **Примечание:** нет прямой информации об эффектах применения у пожилых.

# Занамивир

- Все РКИ в СО – на людях с лабораторно подтвержденным гриппом или в течение 48 часов от начала симптомов.  
Не ясно, как эти сведения относятся к повседневной практике.
- Эффективность занамивира в ИТТ-анализе дает основания полагать его эффективным, когда имеет место вспышка гриппа, но мы не знаем, будет ли он работать в пандемию.
- Есть основания полагать, что применительно к свиному гриппу занамивир – самый эффективный

# Оселтамивир в лечении гриппа

- **Длительность**

*Сравнительно с плацебо* эффективен в снижении длительности симптомов у детей до 12 лет, вызывает тошноту (ДСК).

- **Время до возвращения к работе**

- *Сравнительно с плацебо* эффективен в облегчении симптомов и ускорении возвращения к нормальной активности (ДВК).

- **Профилактика осложнений**

- *Сравнительно с плацебо* возможно эффективен в снижении частоты отита и воспаления НДП, бронхита у взрослых при гриппе (не при гриппоподобных) (ДНК).

- **Побочные эффекты**

- М.б. Связан с развитием делирия, самоповреждением.

# Оселтамивир в лечении гриппа

- **Длительность**

*Сравнительно с плацебо* эффективен в снижении длительности симптомов у детей до 12 лет, вызывает тошноту (ДСК).

- **Время до возвращения к работе**

- *Сравнительно с плацебо* эффективен в облегчении симптомов и ускорении возвращения к нормальной активности (ДВК).

- **Профилактика осложнений**

- *Сравнительно с плацебо* возможно эффективен в снижении частоты отита и воспаления НДП, бронхита у взрослых при гриппе (не при гриппоподобных) (ДНК).

- **Побочные эффекты**

- М.б. Связан с развитием делирия, самоповреждением.

FDA уже давно дала Рош указание поместить на этикетке тамифлю: “Не доказано положительное действие на возможные последствия (вкл. госпитализацию, летальность, экономические последствия) сезонного, птичьего или пандемического гриппа.”

# ДОМОЙ: Арбидол

- **Химическое название:** этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилтиометилиндол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат.
- Разработан в СССР ~30 лет назад
- Производился рядом предприятий
- В 2005-2009 г по размерам продаж – абсолютный чемпион в рознице благодаря рекламной компании новых владельцев бренда (Фармстандарт)

# Арбидол

- 06.05.09 <http://arbidol.ru/index.php>
- **Арбидол - главный приоритет в период пандемии**
- Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) может объявить о введении 6 наивысшего уровня пандемической угрозы вируса гриппа штамма А/Н1N1 при наличии отчетливых признаков распространения болезни за пределами Северной Америки. Согласно последнему сообщению, количество зараженных вирусом уже превысило 1,5 тысячи человек.

# Страница диагностики для arbidol.ru

- Сайт занесен в список подозрительных веб-сайтов – посещение этого сайта может нанести вред вашему компьютеру.
- ... несколько раз (2) за последние 90 дней была замечена подозрительная активность.
- Из протестированных нами за последние 90 дней страниц данного сайта (33) в загрузке и установке вредоносного программного обеспечения без разрешения пользователя было замечено 28. Последний раз сайт просматривался Google 2009-06-14, а подозрительное содержание было обнаружено 2009-06-14. Malicious software includes 61 exploit(s), 7 scripting exploit(s), 5 trojan(s). Successful infection resulted in an average of 1 new process(es) on the target machine.



# Арбидол - утверждения

- Клинические испытания препарата, проведенные более чем на 9 000 пациентов, а также более чем 15-летний опыт его использования ... показали высокую эффективность, безопасность и хорошую переносимость препарата у пациентов.
- Препарат обладает широким спектром противовирусной активности, ингибируя репродукцию трех основных антигенных подтипов H1N1, H2N2, H3N2 и ремантадинрезистентных вирусов гриппа А человека, вирусов гриппа А птиц H5 и H9, вызвавших заболевания людей и птиц, вирусов гриппа В и С, а также респираторно-синцитиального вирусов, парагриппа, ротавирусов, коронавируса (ТОРС) и аденовирусов в культуре клеток... Данные о широком спектре действия Арбидола были подтверждены в его клинических испытаниях.

# Арбидол - исследования

В MEDLINE на декабрь 2009 г.

- 47 текст упоминающий арбидол;
- 30 касается людей
- 11 – клинические испытания
- 7 - РКИ

# Арбидол - исследования

- Gatich RZ et al. [\[Viferon suppositories in the treatment of influenza in adults\]](#) Antibiot Khimioter. 2008;53(3-4):13-7. [Russian](#).
- Kolobukhina LV et al. [\[Evaluation of the efficacy of wiferon and arbidol in adult influenza\]](#) Vopr Virusol. 2008 Jan-Feb;53(1):31-3. [Russian](#).
- Kolobukhina LV et al. [\[Efficacy of ingavirin in adults with influenza\]](#) Ter Arkh. 2009;81(3):51-4. [Russian](#).
- Semenenko TA et al. [\[Characteristics of the immune status in specific and nonspecific prophylaxis of influenza in elderly persons\]](#) Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol. 2005 Nov-Dec;(6):24-8. [Russian](#).
- Wang MZ et al. [\[Efficacy and safety of arbidol in treatment of naturally acquired influenza\]](#) Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao. 2004 Jun;26(3):289-93. [Chinese](#).
- Liu MY et al. [Pharmacokinetic properties and bioequivalence of two formulations of arbidol: an open-label, single-dose, randomized-sequence, two-period crossover study in healthy Chinese male volunteers.](#) Clin Ther. 2009 Apr;31(4):784-92. [From China](#)

# Арбидол - исследования

- *Две публикации 2008 г. – одно исследование ЛВ Колобухиной с соавт., где исследовали ЛС виферон, и обнаружили, что он эффективнее арбидола в лечении гриппа А,В.*
- В исследование включено 101 человек, т.е. было примерно по 30 человек в группе. Источник финансирования этого исследования неясен, оно опубликовано дважды в разных журналах.
- Третья статья Колобухиной и др. – ингавирин лучше плацебо и арбидола
- Четвертая – (Васильев 2009) – примерно как виферон

# Арбидол - исследования

- *Т.А. Семенов* с соавт. (2005) на малом числе пациентов (125) исследовали эффективность вакцинации против гриппа и (или) приема арбидола. Это исследование дает примерно по 30 человек в группе. Авторы нашли, что у принимавших арбидол титры антител растут быстрее, но не описали клинически значимых эффектов.

# Арбидол - исследования

- *MZWang et al. 2004* описывается как двойное слепое. Включили 232 человека и из реферата можно понять (статья опубликована на китайском), что включенным в исследование людям с простудными симптомами арбидол не помогал.
- Когда из исследования исключили всех, у кого грипп не был подтвержден лабораторно задним числом, у оставшихся (половина из включенных в исследование) обнаружился эффект – сокращение продолжительности симптоматического периода на одни сутки.

Арбидол –  
неопубликованные  
исследования,  
о качестве которых мы не  
можем судить

# Странные препараты...



Ингавирин (валента) –  
*противовирусное,  
противовоспалительное,  
иммуномодулирующее*

Витаглутам (дикарбамин)  
имидазолилэтанамида  
пентандионовой кислоты -  
Стимулятор лейкопоэза.  
Ускоряет  
дифференцировку и  
функциональное  
созревание нейтрофилов.





# Странные препараты...

Кагоцел –

«иммуностимулятор»

производства

«Ниармедик Плюс» –

предприятия при

Институте

эпидемиологии и

микробиологии имени Н.

Ф. Гамалеи РАМН



# Выводы

- Препаратов для лечения и профилактики гриппа, в отношении которых есть научные доказательства, мало и они малоэффективны
- Наиболее распространенное в России средство – арбидол – недостаточно изучено
- Наиболее «яркие» исследования арбидола не опубликованы, что вызывает удивление