

В.П. Малый, О.В. Волобуева

Харьковская медицинская академия последипломного образования
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОВИРУСНОГО ПРЕПАРАТА «РЕМАВИР» У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ А

Ключевые слова: грипп, «Ремавир», пневмония, острые респираторные вирусные инфекции.

Грипп и другие острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к наиболее массовым заболеваниям, и по данным многих специалистов, занимают ведущее место в структуре инфекционных болезней, составляя 80—90 % всех случаев инфекционной патологии [5]. Учитывая способность вируса гриппа вызывать ежегодные эпидемии и пандемии в масштабах земного шара, можно утверждать, что грипп является проблемой мирового значения. По данным ВОЗ, ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель планеты. Гриппу и другим ОРВИ принадлежит лидирующая роль в медицинских, социальных и экономических последствиях для общества.

Исследования в области иммунопатогенеза гриппа и других ОРВИ убедительно доказали, что грипп, как и многие другие вирусные инфекции, грубо вмешивается в сбалансированную систему иммунитета человека. Снижение иммунологической резистентности и глубокое подавление функциональной активности различных звеньев иммунной системы приводят к обострению многих хронических заболеваний, а также к возникновению вторичных бактериальных осложнений, что дает основания рассматривать ОРВИ как фактор, значительно повышающий заболеваемость в целом, придавая проблеме лечения и профилактики этих заболеваний особую значимость и актуальность.

За семьдесят лет, прошедших после открытия в 1933 году вирусов гриппа, детально изучены их строение и репродукция, закономерности изменчивости, особенности патогенеза, реакции естественного и адаптивного иммунитета. Разработана и ежегодно осуществляется последовательная система мероприятий по борьбе с гриппом и другими ОРВИ, включающая профилактические прививки, противоэпидемические меры в очагах инфекции, экстренную профилактику и раннюю терапию се-

зонных подъемов уровня заболеваемости, помощь на дому, госпитализацию по клиническим показаниям. Арсенал средств, используемых при гриппе и ОРВИ, весьма разнообразен и охватывает практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс [4]. Это противовирусные химиопрепараты этиотропного действия, а также средства для иммунокорректирующей, патогенетической и симптоматической терапии.

Изучение свойств вирусов способствовало созданию современных противовирусных препаратов, которое основывается на высочайшей селективности, когда препарат химически точно конструируется в соответствии с его локусом действия — доменом вирусного белка, активным центром фермента. Воздействие противовирусного препарата направлено на конкретный, узкий этап (стадию) репликативного цикла вируса. Значительным вкладом в разработку специфических этиотропных препаратов для лечения гриппа стало создание первых активных противовирусных препаратов адамантанового ряда: в 1963 году — амантадина гидрохлорида и в 1979 — римантадина гидрохлорида (НИИ гриппа РАМН и Институт органического синтеза Латвийской ССР).

Создание препаратов адамантанового ряда стало огромным прогрессом в лечении гриппа А. Длительное изучение препаратов этой группы позволило установить, что основным механизмом действия является нарушение функции ионных каналов и блокирование процесса декапсидации. Римантадин блокирует белок М2 (негликозирированный мембранный белок), участвующий в функционировании ионных каналов и играющий ключевую роль на ранних этапах вирусной инфекции, изменяет рН лизосом клетки, нарушает некоторые процессы самосборки вирусных частиц, ингибируя репликацию вируса гриппа А [6, 7].

Применение химиопрепаратов для профилактики и лечения гриппа и других ОРВИ является об-

щепризнаним мировим стандартом, багаторічні клінічні дослідження достовірно виявили їх високу лікувально-профілактичну значимість. К найбільш вивченим хіміопрепаратам протівовірусного механізму дії належить препарат «Ремавір» (римантадина гідрохлорид) виробництва АО «Олайнфарм», Латвія. «Ремавір» застосовують як для профілактики, так і для лікування грипу А в період епідемій у дорослих і дітей, також препарат надає антитоксичну дію при грипі В. Досвід масового застосування в період останніх 30 років підтвердив його ефективність, особливо при ранньому призначенні в перші дні захворювання.

Для оцінки клінічної ефективності препарату «Ремавір» проведено дослідження. Їх завданнями стали: вивчення терапевтичної ефективності «Ремавіра» як протівовірусного і імуномодулюючого препарату в лікуванні хворих грипом; оцінка безпеки і переносимості препарату, встановлення можливості побічних ефектів при пероральному застосуванні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідження були включені хворі грипом середньої ступені тяжкості з неосложненим моментом виникнення течії: температура тіла вище 38° С, симптоми загальної інтоксикації, ураження верхніх дихальних шляхів (риніт, фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіт), тривалість захворювання не більше 2 тижнів. Вік пацієнтів, давали згоду на участь в клінічному дослідженні, становив від 18 до 54 років. Була сформована група з 50 осіб згідно з критеріями включення, по мірі їх поступлення. З них 30 пацієнтів (І група) отримували «Ремавір» (14 осіб знаходилися на стаціонарному лікуванні в Харківській обласній клінічній інфекційній лікарні, 16 — звернулися в поліклініку за місцем проживання як контактні госпіталізованих пацієнтів), 20 пацієнтів (ІІ група) отримували патогенетичну і симптоматичну терапію. «Ремавір» призначали в 1-й день по 100 мг (2 таблетки) 3 рази/сут, 2—3-й день по 100 мг 2 рази/сут, 4—5-й день по 100 мг 1 раз/сут.

Критеріями виключення з дослідження були вагітність, період лактації, хронічні захворювання легких, серця, печінки і нирок в стадії декомпенсації, відмова пацієнта брати участь в клінічному дослідженні, наркотична і/або алкогольна залежність, прийом інших протівовірусних і імуномодулюючих препаратів.

Усі пацієнти отримували симптоматичну лікування в повному обсязі: режим, дієта, полівітаміни, судосудоживаючі краплі в нос, жаропонижувачі; протівокашлеві і відхаркувальні засоби (по мірі необхідності).

Основні клінічні симптоми реєстрували до початку лікування і в період всього перебування хворого в стаціонарі або при лікуванні вдома (всі дані про стан хворих і отримуваних фармакологічних ефектів

вносили в індивідуальні реєстраційні картки).

Усім хворим виконували лабораторні і інструментальні дослідження:

- загальний клінічний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, СОЕ);
- загальний клінічний аналіз сечі;
- біохімічне дослідження крові (загальний білок, альбумін, глобулін, загальний білірубін, АЛТ, АСТ, щелочна фосфатаза, глюкоза, мочевина, креатинін);
- імунохроматографічний метод (експресс-діагностика етіології ОРЗ);
- серологічне дослідження сироватки крові в РТГА, РСК. В РТГА визначали титри антител до антигенів вірусів грипу А і В, парагрипу І, ІІ, ІІІ типів, в РСК — титри антител до антигенів аденовірусної інфекції;
- бактеріологічне дослідження мокроты (діагностика бактеріальних і вірусно-бактеріальних ОРЗ) — за показаннями і при наявності мокроты;
- бактеріологічне дослідження мазків з мигдалика (в випадках проявів гнійного тонзиліта, бактеріального фарингіту);
- інструментальне обстеження (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки);
- консультації лікарів-спеціалістів — за показаннями.

Клінічну ефективність схеми лікування оцінювали на основі частоти і тривалості основних синдромів (симптомів) захворювання, частоти розвитку ускладнень (носове кровотеча, синусити, пневмонія), динаміки лабораторних показувачів. При цьому враховували:

- терміни нормалізації температури;
- терміни зникнення симптомів загальної інфекційної інтоксикації;
- терміни зворотного розвитку синдромів ураження дихального каналу;
- виникнення ускладнень в процесі лікування;
- суб'єктивна оцінка хворими переносимості схеми лікування.

Переносимість препарату і можливі побічні ефекти оцінювали за суб'єктивними скаргами хворого, шкірними і іншими проявами побічних ефектів препарату, факту переривання терапії внаслідок індивідуальної непереносимості препаратів і відмови пацієнта.

РЕЗУЛЬТАТИ І ОБСУЖДЕНИЕ

За результатами експрес-методів діагностики (імунохроматографія) і ретроспективних методів (РТГА, РСК, ІФА) визначена етіологічна структура гострих респіраторних захворювань в групах обстежених хворих (табл. 1). У 84 % обстежених діагностовано збудитель грипу А, у 12 % — аденовірус, у 4 % — недиференційовані ОРЗ.

Дані табл. 2 свідчать про те, що середня тривалість основних симптомів захворювання (слабкість, недомогання, погіршення апетиту,

Таблиця 1. Етіологічна структура ОРЗ обстежених хворих

Етіологія	I група (n = 30)	II група (n = 20)
Грипп А	24 (80,0 %)	18 (90,0 %)
Грипп В	—	—
Парагрипп I, II, III типу	—	—
Аденовірусна інфекція	5 (16,6 %)	1 (5,0 %)
РС-інфекція	—	—
Мікоплазменная інфекція	—	—
Хламідійна інфекція	—	—
Коронавірусна інфекція	—	—
Недифференційовані ОРЗ	1 (3,3 %)	1 (5,0 %)

Таблиця 2. Продовжителіть симптомів поразки верхніх дихальних шляхів у обстежених хворих, дні

Симптом	I група (n = 30)	II група (n = 20)
Синдром інтоксикації (обща слабкість, головна біль, міалгії)	3,2 ± 0,29	4,1 ± 0,21*
Лихорадка	2,8 ± 0,27	4,2 ± 0,37*
Риніт	6,4 ± 0,46	7,7 ± 0,53*
Фарингіт	2,7 ± 0,26	5,2 ± 0,37*
Ларингіт	2,9 ± 0,36	6,3 ± 0,88*
Трахеїт	2,7 ± 0,32	5,4 ± 0,51*
Бронхіт	4,5 ± 0,87	8,1 ± 0,91*

Примечание. * Различия с I группой достоверны (p < 0,05).

Таблиця 3. Частота розвитку ускладнень

Ускладнення	I група (n = 30)	II група (n = 20)
Отит	—	15 (3 %)*
Гайморит	—	20 (4 %)*
Бронхіт	6,6 (2 %)	20 (4 %)*
Пневмонія	3,3 (1 %)	15 (3 %)*
Всього випадків ускладненого течення	9,9 (3 %)	70 (14 %)*

Примечание. * Различия с I группой достоверны (p < 0,05).

Таблиця 4. Вплив «Ремавіра» на гематологічні показники у хворих грипом

Показатель	Період болізни	I група (n = 30)	II група (n = 20)
Еритроцити	I	4,9 ± 0,05	4,9 ± 0,03
	II	5,1 ± 0,11	4,9 ± 0,10
	III	4,9 ± 0,06	4,9 ± 0,04
Гемоглобін, г/л	I	149,8 ± 1,41	149,8 ± 1,40
	II	154,6 ± 2,89	153,1 ± 2,57
	III	146,0 ± 3,12	148,0 ± 2,89
Лейкоцити	I	7,4 ± 0,36	7,2 ± 0,46
	II	8,8 ± 3,46	9,9 ± 3,69
	III	7,8 ± 3,04	8,8 ± 2,41
Базофіли, %	I	1,0 ± 0,00	1,0 ± 0,00
	II	0,0 ± 0,00	0,0 ± 0,00
	III	1,0 ± 0,00	1,0 ± 0,00
Эозинофіли, %	I	1,7 ± 0,11	1,6 ± 0,23
	II	2,9 ± 0,24*	2,9 ± 0,44*
	III	2,4 ± 0,25#	2,8 ± 0,37*
Палочко-ядерні, %	I	2,6 ± 0,33	2,7 ± 0,23
	II	1,5 ± 0,26*	1,6 ± 0,24*
	III	1,4 ± 0,21*	1,6 ± 0,18*
Сегментно-ядерні, %	I	61,2 ± 1,48	60,8 ± 1,26
	II	52,5 ± 1,49*	52,4 ± 1,35*
	III	51,9 ± 1,67*	52,1 ± 1,28*
Лімфоцити, %	I	27,9 ± 1,48	27,5 ± 1,41
	II	37,9 ± 1,35*	37,9 ± 1,35*
	III	30,9 ± 1,57#	38,8 ± 1,48*
Моноцити, %	I	7,7 ± 0,44	7,9 ± 0,33
	II	6,5 ± 0,48*	6,4 ± 0,28*
	III	6,5 ± 0,33*	6,5 ± 0,31
СОЭ, мм/ч	I	7,4 ± 0,88	7,6 ± 0,94
	II	7,6 ± 1,12	7,8 ± 1,17
	III	5,7 ± 0,69#	5,8 ± 0,89

Примечание. Различия достоверны (p < 0,05):

* по сравнению с острым (I) периодом;

с периодом ранней реконвалесценции (II).

Таблиця 5. Влияние «Ремавира» на биохимические показатели крови у больных гриппом

Показатель	Период болезни	I группа (n = 30)	II группа (n = 20)
Общий белок, г/л	I	72,7 ± 3,63	77,7 ± 4,61
	II	73,9 ± 2,66	74,4 ± 2,69
Альбумин, г/л	I	44,8 ± 0,76	44,7 ± 0,74
	II	44,7 ± 0,61	44,4 ± 0,65
Глобулин, г/л	I	26,0 ± 0,96	33,2 ± 0,91
	II	28,0 ± 0,80	30,3 ± 0,94
Общий билирубин, мкмоль/л	I	17,5 ± 2,27	20,3 ± 2,49
	II	17,1 ± 2,00	13,6 ± 1,85*
АЛТ, ЕД/л	I	26,3 ± 2,57	22,3 ± 2,94
	II	26,3 ± 4,39	35,3 ± 7,07
АСТ, ЕД/л	I	27,9 ± 5,19	24,9 ± 3,04
	II	24,2 ± 1,97	30,9 ± 3,38
ЩФ, ЕД/л	I	87,1 ± 10,00	100,5 ± 13,02
	II	83,7 ± 4,59	100,7 ± 21,79
Глюкоза, ммоль/л	I	5,3 ± 0,34	4,9 ± 0,30
	II	4,9 ± 0,14	5,0 ± 0,12
Холестерин, ммоль/л	I	3,8 ± 0,46	3,4 ± 0,23
	II	3,4 ± 0,39	3,6 ± 0,16
Мочевина, ммоль/л	I	4,9 ± 0,59	4,5 ± 0,27
	II	4,5 ± 0,56	3,9 ± 0,28
Креатинин, мкмоль/л	I	89,6 ± 4,98	113,9 ± 9,38
	II	89,6 ± 8,82	81,5 ± 5,13*

Примечание. * Данные достоверно ($p < 0,05$) различны по сравнению с острым (I) периодом.

головная боль, мышечная боль), а также продолжительность лихорадки, поражение дыхательного канала оказались по времени достоверно более короткими в группе больных, получавших «Ремавир», что свидетельствует о довольно высоком его противовирусном эффекте.

Частота встречаемости случаев осложненного течения гриппа была достоверно меньшей среди больных, которых лечили «Ремавиром», что, вероятно, связано с его иммуномодулирующим действием, помимо противовирусного (табл. 3).

Представленные в табл. 4 данные могут косвенно свидетельствовать о наличии в схеме лечения первой группы системных иммуномодулирующих эффектов, которые выражаются в достоверно менее выраженном увеличении среднего количества лимфоцитов в периферической крови. Кроме того, эти данные могут указывать на противовирусное (уменьшение лимфопролиферации) действие препарата «Ремавир», что коррелирует со статистически значимым снижением длительности продуктивного кашля и частоты встречаемости бактериальных осложнений.

Из табл. 5 следует, что все изменения и различия биохимических показателей в сравниваемых группах обследования, а также в различные периоды наблюдения (до и после лечения) укладываются в границы референтных значений.

ВЫВОДЫ

Этиология острых респираторных заболеваний в сравниваемых группах в 84 % случаев была обусловлена вирусом гриппа А.

Включение в схему лечения препарата «Ремавир» у больных со среднетяжелым течением гриппа привело к статистически значимому уменьшению длительности признаков интоксикации, поражения верхних дыхательных путей, снижению частоты развития осложнений гриппа.

Применение «Ремавира» в комплексной терапии больных гриппом характеризовалось хорошей переносимостью, побочные явления не зарегистрированы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Под ред. О.И. Киселева, И.Г. Маринича, А.А. Сомининой. — СПб: Боргес, 2003. — 245 с.
2. Грипп: Руководство для врачей / Под ред. Г.И. Карпухина. — СПб: Гиппократ, 2001. — 360 с.
3. Карпухин Г.И., Карпухина О.Г. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний. — СПб: Гиппократ, 2000. — 184 с.

4. Малый В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Грипп: Пособие для врачей. — СПб-Харьков, 2007. — 108 с.

5. Сологуб Т.В., Левванов М.Ю., Малый В.П. и др. Грипп. Современные подходы к терапии: Пособие для врачей. — М., 2007. — 47 с.

6. Lear J.D. Proton conduction through the M2 protein of the influenza A virus; a quantitative, mechanistic analysis of experimental data // FEBS Lett. — 2003. — Vol. 552 (1). — P. 17—22.

7. Stein D.S., Creticos C.M., Jackson G.G. et al. Oral ribavirin treatment of influenza A and B // Antimicrob. Agents Chemother. — 1987. — 31. — P. 1285—1287.

В.П. Малий, О.В. Волобуєва

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ПРОТИВІРУСНОГО ПРЕПАРАТУ «РЕМАВІР»
У ХВОРИХ НА ГРИП А**

Проводили вивчення терапевтичної ефективності препарату «Ремавір» як противірусного та імуномодельючого засобу для лікування хворих на грип А, а також аденовірус та недиференційовані ГРЗ та можливість побічних ефектів при пероральному прийомі. Встановлено, що середня тривалість основних симптомів захворювання, ураження органів дихання були достовірно коротшими, а кількість випадків ускладнення після грипу достовірно меншою у групі хворих, що отримували «Ремавір». Побічної дії від прийому препарату не виявлено.