

ТЕРАПЕВТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ РЕМАВІРУ У ХВОРИХ НА ГРИП А

О. В. Волобуєва¹, Т. І. Лядова¹, Т. В. Севастьянова¹, С. О. Собко²

¹ Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

² Харківська обласна клінічна інфекційна лікарня, Україна

В статті наведені дані щодо клінічної ефективності протівірусного препарату Ремавір у хворих на грип А. Вивчена етіологічна структура, вікова характеристика, клінічні прояви, терапевтична ефективність Ремавіру, спостережувані побічні ефекти, ускладнення і наслідки захворювання. Встановлено, що прийом препарату Ремавір призводить до достовірного укорочення тривалості ознак інтоксикації, ураження верхніх дихальних шляхів, зниження частоти розвитку ускладнень грипу. Включення Ремавіру до схеми комплексної терапії хворих на грип характеризується гарною переносимістю і відсутністю побічних явищ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: грип, клініка, терапія, клінічна ефективність, ремавір

ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РЕМАВИРА У БОЛЬНЫХ ГРИППОМ А

О. В. Волобуева¹, Т. И. Лядова¹, Т. В. Севастьянова¹, С. А. Собко²

¹ Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина, Украина

² Харьковская областная клиническая инфекционная больница, Украина

В статье представлены данные о клинической эффективности противовирусного препарата Ремавир у больных гриппом А. Изучена этиологическая структура, возрастная характеристика, клинические проявления, терапевтическая эффективность Ремавира, наблюдаемые побочные эффекты, осложнения и исходы заболевания. Установлено, что прием препарата Ремавир приводит к достоверному укорочению длительности признаков интоксикации, поражения верхних дыхательных путей, снижению частоты развития осложнений гриппа. Включение Ремавира в схему комплексной терапии больных гриппом характеризуется хорошей переносимостью и отсутствием побочных явлений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: грипп, клиника, терапия, клиническая эффективность, ремавир

THERAPEUTIC EFFECTIVENESS OF REMAVIR AT PATIENTS WITH INFLUENZA A

O. V. Volobuyeva¹, T. I. Liadova¹, T. V. Sevastyanova¹, S. O. Sobko²

¹ V. N. Karazin Kharkov national university, Ukraine

² Kharkov Regional Clinic of Infectious Diseases, Ukraine

In the article the data about clinical effectiveness of the antiviral preparation Remavir at patients with influenza A virus are presented. The etiologic structure, age characteristic, clinical displays, therapeutic effectiveness of Remavir, observable by-effects, and complications and disease outcomes is studied. It is established, that the application of the Remavir leads to authentic shortening of duration of signs of an intoxication, defeat of overhead respiratory tracts, decrease of frequency of development of complications of influenza A. Inclusion of Remavir in the scheme of complex therapy of patients with a influenza is characterized good bearable and absence of by-effects.

KEY WORDS: influenza, clinic, therapy, clinical efficiency, remavir

Грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) відносяться до найма-совіших захворювань. Вони займають провідне місце в структурі інфекційних хвороб і за даними багатьох фахівців складають 80-90% всіх випадків інфекційної патології [1, 4]. Враховуючи здатність вірусу грипу викликати щорічні епідемії і пандемії в

масштабах земної кулі, можна стверджувати, що грип є проблемою світового значення. За даними ВООЗ, щорічно ГРВІ хворіє кожний третій житель планети і саме грипу й іншим ГРВІ належить лідируюча роль в медичних, соціальних і економічних наслідках для суспільства.

Дослідження, проведені в області імунопатогенезу грипу переконливо довели, що грип, як і багато інших вірусних інфекцій, грубо втручається в цю збалансовану систему. Зниження імунологічної резистентності і глибоке пригнічення функціональної активності різних ланок імунної системи призводять до загострення багатьох хронічних захворювань, а також до виникнення вторинних бактерійних ускладнень, що дає можливість розглядати грип та ГРВІ як чинник, що значно підвищує захворюваність в цілому, додаючи проблемі лікування і профілактики цих захворювань особливу значущість і актуальність.

На сьогоднішній день завдяки застосуванню у практику сучасних лабораторно-молекулярних методів верифікації та ідентифікації вірусів, детально вивчена будова і репродукція вірусу грипу та ГРВІ, закономірності їх мінливості, особливості патогенезу, реакції природного і адаптивного імунітету. До теперішнього часу розроблена і щорічно здійснюється послідовна система заходів щодо боротьби з грипом та іншими ГРВІ, яка включає профілактичні щеплення, протиепідемічні заходи в осередках інфекції, екстрену профілактику і ранню терапію сезонних підйомів захворюваності, допомогу вдома, госпіталізацію за клінічними показаннями і т. п. Слід зазначити, що арсенал засобів, які використовуються для лікування грипу і ГРВІ, вельми різноманітний і охоплює практично всі можливі способи впливу на інфекційний процес [2, 3]. Він включає антивірусні хіміопрепарати етиотропної дії, а також засоби для імунокоригуючої, патогенетичної і симптоматичної терапії.

Створення препаратів адамантанового ряду стало величезним прогресом в лікуванні грипу А. Довгострокове вивчення препаратів цієї групи дозволило встановити, що основним механізмом дії є порушення функції іонних каналів і, тим самим, блокування процесу декапсидації. Ремантадин блокує білок М2 (неглікозирований мембранний білок), що бере участь у функціонуванні іонних каналів і відіграє ключову роль на ранніх етапах вірусної інфекції, змінює рН лізосом клітини, порушує деякі процеси будовання вірусних частинок, тим самим інгібує реплікацію вірусу грипу А [7].

Застосування хіміопрепаратів для профілактики і лікування грипу й інших ГРВІ є загальновизнаним світовим стандартом, багаторічні клінічні дослідження достовірно виявили їх високу лікувально-профілактичну значущість. До самих вивче-

них хіміопрепаратів такого принципу дії відноситься Ремавір (ремантадин) в таблетованій формі і Ремавір в сиропі для дітей із спеціальним матричним носієм, що посилює протівірусну і протизапальну дію Ремавіру (ремантадину) і знижує його токсичність. Ремавір застосовується як для профілактики, так і для лікування грипу А в період епідемій у дорослих і дітей від 1 року і старше, а також надає антитоксичну дію при грипі В. Досвід масового застосування протягом останніх 30 років показав його ефективність, особливо при ранньому призначенні в перші дні захворювання.

Метою нашого дослідження було вивчення клінічної ефективності препарату Ремавір у хворих на грип А та ГРВІ.

Основними задачами дослідження було:

- вивчення терапевтичної ефективності Ремавіру як протівірусного та імуномодулюючого препарату для лікування хворих на грип;
- оцінка безпеки та переносимості Ремавіру, з'ясування можливості побічних ефектів при пероральному способі введення.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідження були включені хворі на грип середнього ступеня тяжкості з неускладненим до моменту надходження перебігом: температура тіла $> 38^{\circ}\text{C}$, наявність симптомів загальної інтоксикації, симптомів ураження верхніх дихальних шляхів (риніт, фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіт), з тривалістю захворювання не більш 3-х діб. Вік хворих коливався від 18 до 54 років, що дали згоду на участь в клінічному дослідженні. Була сформована група з 50 чоловік згідно критеріям включення, у міру їх надходження. З них 30 пацієнтів (1-а група) одержували Ремавір (14 чоловік знаходилися на стаціонарному лікуванні в Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова і 16 – звернулися в поліклініку за місцем проживання як контактні госпіталізованих пацієнтів), 20 пацієнтів (2-а група) одержували патогенетичну і симптоматичну терапію. Ремавір призначали в 1-й день по 100 мг (2 таб.) 3 р. на день, 2-3-й день по 100 мг 2 р. на день, 4-5-й день по 100 мг 1 р. на день.

Критеріями виключення з дослідження були вагітність, період лактації, наявність хронічних захворювань легень, серця, печінки і нирок у стадії декомпенсації, відмова пацієнта брати участь в клінічному дослідженні, наркотична і/або алкогольна залежність пацієнта, прийом пацієнтом інших протівірусних і імуномодулюючих

препаратів. Всі пацієнти, незалежно від групи дослідження, одержували симптоматичне лікування в повному об'ємі: режим, дієта, полівітаміни, судинозвужувальні краплі в ніс, жарознижуючі, протикашльові і відхаркувальні засоби (у міру необхідності).

Облік основних клінічних симптомів проводили до початку лікування і протягом всього періоду перебування хворого в стаціонарі або при лікуванні вдома (реєстрація відомостей про хворих та фармакологічні ефекти проводилася в індивідуальних картках).

Всім хворим виконувалися лабораторні й інструментальні методи дослідження:

- загальний клінічний аналіз крові (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, лейкоцитарна формула, ШОЕ);
- загальний клінічний аналіз сечі;
- біохімічне дослідження крові (загальний білок, альбумін, глобулін, загальний білірубін, АлАт, АсАт, лужна фосфатаза, глюкоза, сечовина, креатинін);
- імунохроматографічний метод (експрес-діагностика етіології ГРВІ);
- серологічні дослідження сироваток крові в РГГА, РЗК. В РГГА визначали титри антитіл до антигенів вірусів грипу А і В, парагрипу I, II, III типів, у РЗК – титри антитіл до антигенів аденовірусної інфекції;
- бактеріологічне дослідження мокротиння (діагностика бактерійних і вірусно-бактерійних ГРЗ) – за показами і при наявності мокротиння;
- бактеріологічне дослідження мазків з мигдаликів (за наявності проявів гнійного тонзиліту, бактерійного фарингіту);
- інструментальне обстеження (ЕКГ,

рентгенографія органів грудної клітини);
– консультації лікарів-фахівців – за показами.

Клінічну ефективність схеми лікування оцінювали на підставі частоти і тривалості основних синдромів (симптомів) захворювання, частоти розвитку ускладнень (носові кровотечі, синусити, пневмонія), динаміки лабораторних показників. При цьому враховували:

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

Оцінку переносимості і можливих побічних ефектів проводили за суб'єктивними скаргами хворого, наявністю шкірних і інших проявів побічних ефектів препарату, факту переривання терапії, за даними експрес-методів діагностики (імунохроматографічний метод) і ретроспективних методів (РГГА, РЗК, ІФА).

Отримані результати досліджень статистично оброблені з використанням методів варіаційної статистики (М – середнє, м – похибка середнього) за допомогою програм «Exsel-20002» та «STATISTIKA for Windows» (Statsoft Inc, США) на комп'ютері із процесором CPU Athlon 64-3200 Tray.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За даними експрес-методів нами була визначена етіологічна структура гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) в різних групах обстежених хворих (табл. 1).

Таблиця 1

Етіологічна структура ГРЗ у обстежених хворих, (%)

№	Етіологія	Групи хворих			
		I (n = 30)		II (n = 20)	
		абс.	%	абс.	%
1	Грип А	24	80,0%	18	90,0%
2	Аденовірусна інфекція	5	16,6%	1	5,0%
3	Недиференційовані ГРВІ	1	3,3%	1	5,0%

Таким чином, з наведених даних видно, що у 84% обстежуваних хворих було діагностовано збудник грипу А, у 12% – аденовірус, у 4% – недиференційовані ГРВІ.

Аналіз даних, представлених на рис. 1, свідчить про те, що середня тривалість основних клінічних симптомів захворю-

вання (слабкість, нездужання, зниження апетиту, головний біль, м'язовий біль), а також тривалість лихоманки, ураження респіраторного тракту виявилися за часом достовірно більш короткими в групі хворих, які отримували Ремавір, що свідчить про досить високий його противірусний ефект.

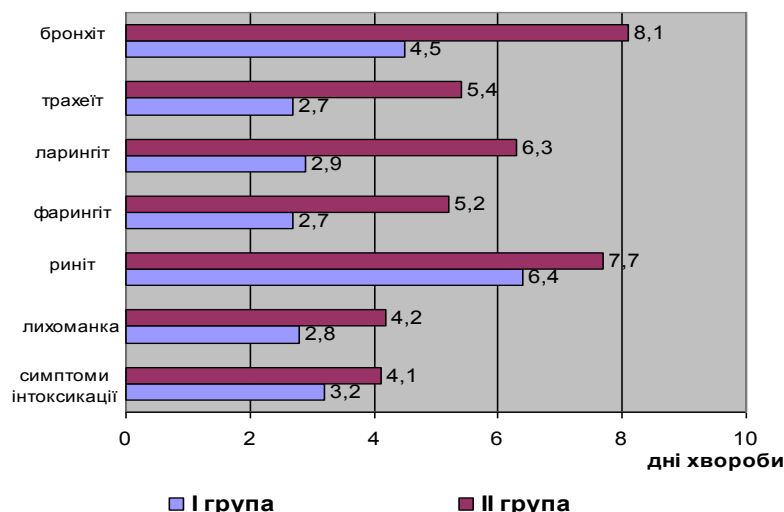


Рис. 1. Тривалість окремих клінічних проявів та симптомів ураження дихальних шляхів у різних групах хворих

При вивченні частоти розвитку ускладнень, які спостерігались у різних групах хворих, було встановлено, що у хворих, до комплексної схеми терапії яких було включено Ремавір (I група), ускладнений перебіг грипу спостерігався з достовірно меншою

частотою, ніж у пацієнтів II групи. Це, ймовірно, пов'язано з наявністю як проти-вірусної, так й імунотулюючої дії препарату. Частота розвитку ускладнень представлена на рис. 2.

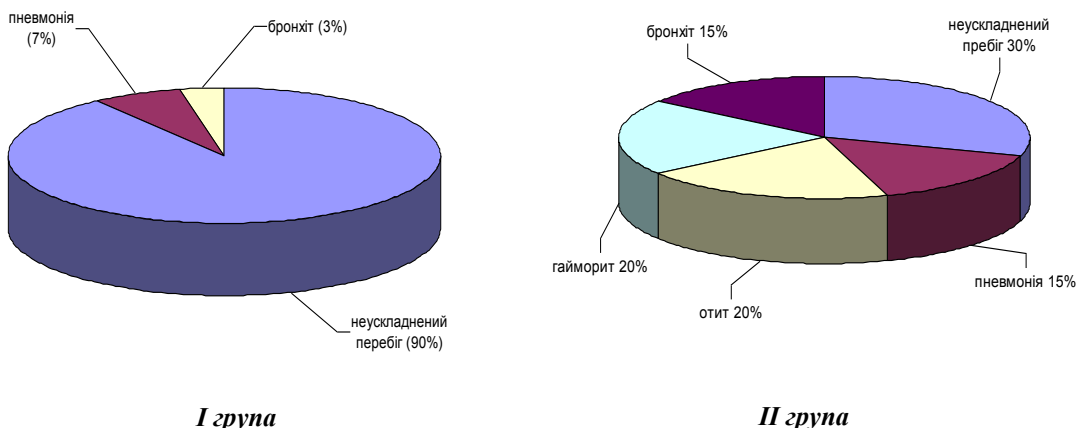


Рис. 2. Частота розвитку ускладнень у хворих різних груп

Слід зазначити, у хворих I групи загальна кількість ускладнень була достовірно меншою порівняно з такою у хворих II групи – 9,9% (3 хворих) проти 70% (14 хворих) відповідно. Так, частота розвитку пневмоній та бронхітів у хворих I групи була значно меншою – 3,3% (1 пацієнт) та 15% (3 пацієнти) та 6,6% (2 пацієнти) проти 20% (4 пацієнти), при чому дані відрізнялися статистичною вірогідністю.

Аналіз даних дослідження змін периферичної крові у різних групах свідчить про

наявність системних імунотулюючих ефектів у хворих I групи, які в схемі лікування отримували Ремавір, що проявлялось достовірно менш вираженому збільшенні середньої кількості лімфоцитів в периферичній крові. Крім того, ці дані можуть вказувати на протівірусну (зменшення лімфопроліферації) дію препарату Ремавір, що корелює із статистично значущим зниженням тривалості продуктивного кашлю і частоти виявлених бактерійних ускладнень (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив Ремавіру на показники периферичної крові у хворих на грип, (M±m)

Параметр	Період хвороби	Групи хворих	
		I (n = 30)	II (n = 20)
Еритроцити	I	4,9±0,05	4,9±0,03

	II	5,1±0,11	4,9±0,10
Гемоглобін, г/л	I	149,8±1,41	149,8±1,40
	II	154,6±2,89	153,1±2,57
Лейкоцити	I	7,2±0,46	7,4±0,36
	II	9,9±1,69	8,8±3,46
Базофіли, %	I	1,0±0,00	1,0±0,00
	II	1,0±0,00	1,0±0,00
Еозинофіли, %	I	1,6±0,23	1,7±0,11
	II	2,9±0,44*	2,9±0,24*
Палочкоядерні, %	I	2,6±0,33	2,7±0,23
	II	1,5±0,26*	1,6±0,24*
Сегментоядерні, %	I	61,2±1,48	60,8±1,26
	II	52,5±1,49*	52,4±1,35*
Лімфоцити, %	I	27,9±1,48	27,5±1,41
	II	37,9±1,35*	37,9±1,35*
Моноцити, %	I	7,7±0,44	7,9±0,33
	II	6,5±0,48*	6,4±0,28*
ШОЕ, мм/год	I	7,6±0,94	7,4±0,88
	II	5,8±0,89	5,7±0,69

Примітка:

* $p < 0,05$ – дані достовірно різнилися порівняно з гострим періодом

При дослідженні рівнів біохімічних показників було виявлено, що всі зміни, які спостерігалися у хворих в порівнюваних групах обстеження, а також в різні періоди спостереження (до і після лікування) уклались в межі референтних значень (табл. 3).

Аналіз отриманих результатів досліджень дозволив підтвердити клінічну ефективність Ремавіру як противірусного та імуномодуючого препарату [1, 2, 6], що проявлялось у статистично значущому скороченні тривалості основних клінічних проявів грипу

(слабкість, нездужання, зниження апетиту, головний біль, м'язовий біль, тривалість лихоманки, ураження респіраторного тракту), лабораторних даних (достовірно менше збільшення середньої кількості лімфоцитів) та зменшення частоти розвитку ускладнень у групі хворих які отримували даний препарат. Слід зазначити, що пероральному способі введення Ремавіру нами не було зафіксовано жодних побічних ефектів у досліджуваній групі хворих, що свідчить про його безпечність при лікуванні даного захворювання.

Таблиця 3

Рівні окремих біохімічних показників крові у хворих на грип

Показники	Період хвороби	Групи хворих	
		I (n = 30)	II (n = 20)
Загальний білок, г/л	I	72,7±3,63	77,7±4,61
	II	73,9±2,66	74,4±2,69
Альбумін, г/л	I	44,8±0,76	44,7±0,74
	II	44,7±0,61	44,4±0,65
Глобулін, г/л	I	26,0±0,96	33,2±0,91
	II	28,0±0,80	30,3±0,94
Загальний білірубін, мкмоль/л	I	17,5±2,27	20,3±2,49
	II	17,1±2,00	13,6±1,85*
АЛТ, ОД/л	I	26,3±2,57	22,3±2,94
	II	26,3±4,39	35,3±7,07
АСТ, ОД/л	I	27,9±5,19	24,9±3,04
	II	24,2±1,97	30,9±3,38
ЛФ, ОД/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
Сечовина, ммоль/л	I	4,9±0,59	4,5±0,27
	II	4,5±0,56	3,9±0,28
Креатинін, мкмоль/л	I	89,6±4,98	113,9±9,38
	II	89,6±8,82	81,5±5,13*

Примітка:

* $p < 0,05$ – дані достовірно різнилися порівняно з гострим періодом

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень дозволяють зробити наступні висновки:

1. У структурі гострих респіраторних захворювань вірус грипу А у 84% випадків був домінуючим етіологічним чинником.
2. Призначення до схеми лікування Ремавіру у хворих із середньо-тяжким перебігом грипу призвело до статистично значущого скорочення тривалості клінічних проявів хвороби, зниженню частоти розвитку ускладнень грипу.

3. Застосування Ремавіру в комплексній терапії хворих на грип характеризувалося доброю переносимістю, побічні явища не реєструвалися.

Враховуючи тенденції в епідемічному процесі стосовно захворюваності на грип, досягнення і недоліки, які виникли на сучасному етапі, актуальними є дослідження ефективності етіотропної протівірусної терапії різноманітними препаратами як з метою профілактики так і терапії даного захворювання.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сологуб Т. В. Грипп. Современные подходы к терапии. Пособие для врачей / Сологуб Т. В., Ледванов М. Ю., Малый В. П., Романцов М. Г. – Москва, 2007. – 47 с.
2. Малый В. П. Грипп. Пособие для врачей / Малый В. П. – С.-Петербург-Харьков, 2007. – 108 с.
3. Карпухин Г. И. Грипп: Руководство для врачей / Карпухин Г. И. – СПб. : Гиппократ, 2001. – 360 с.
4. Киселев О. И. Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия / Киселев О. И., Маринич И. Г., Соминина А. А. – СПб. : Боргес, 2003. – 245 с.
5. Карпухин Г. И. Диагностика, профилактика и лечение острых респираторных заболеваний / Карпухин Г. И., Карпухина О. Г. – СПб. : Гиппократ, 2000. – 184 с.
6. 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.