

**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 впродовж останніх 30 років підтвердив його ефективність, особливо при призначенні в перші дні захворювання.

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

#### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В дослідження були включені хворі грипом середньої ступеня тяжкості з неосложненим моментом початку хвороби: температура тіла вище 38° С, симптоми загальної інтоксикації, ураження верхніх дихальних шляхів (риніт, фарингіт, ларингіт, трахеїт, бронхіт), тривалість захворювання не більше 2 днів. Вік пацієнтів, давших згоду на участь в клінічному дослідженні, становив від 18 до 54 років. Була сформована група з 50 осіб згідно критеріям 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 по місцю проживання як контактні госпіталізованих пацієнтів), 20 пацієнтів (ІІ група) отримували патогенетичну і симптоматичну терапію. «Ремавір» призначали з 1-го дня по 100 мг (2 таблетки) 3 рази/сут, з 2-го—3-го дня по 100 мг 2 рази/сут, з 4-го—5-го дня 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 об'ємі: режим, дієта, полівітаміни, судосуживаючі краплі в нос, жаропонижувачі; протівокашлеві і відхаркувальні засоби (по мірі необхідності).

Основні клінічні симптоми реєстрували до початку лікування і впродовж всього періоду 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);
- імунохроматографічне дослідження (експрес-діагностика етіології ОРЗ);
- серологічне дослідження сироватки крові в РТГА, РСК. В РТГА визначали титри антитіл до антигенів вірусів грипу А і В, парагрипу І, ІІ, ІІІ типів, в РСК — титри антитіл до антигенів аденовірусної інфекції;
- бактеріологічне дослідження мокроты (діагностика бактеріальних і вірусно-бактеріальних ОРЗ) — по показанням і при наявності мокроты;
- бактеріологічне дослідження мазків з міндалини (в випадках проявів гнійного тонзиліта, бактеріального фарингіту);
- інструментальне обстеження (ЕКГ, рентгенографія органів грудної клітки);
- консультації лікарів-спеціалістів — по показанням.

Клінічну ефективність схеми лікування оцінювали на основі частоти і тривалості основних синдромів (симптомів) захворювання, частоти розвитку ускладнень (носове кровотече, 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 по суб'єктивним скаргам хворого, шкірним і іншим проявам побічних ефектів препарату, факту переривання терапії внаслідок індивідуальної непереносимості препаратів і відмови пацієнта.

#### РЕЗУЛЬТАТИ І ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам 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	—	—
Недиференційовані ОРЗ	1 (3,3 %)	1 (5,0 %)

Таблиця 2. Продовжителіть симптомів ураження 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 перебігу	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, 10 <sup>12</sup> /л	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, 10 <sup>9</sup> /л	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*
Паличко-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 (III).

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, поражению 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. Соминой. — СПб: Боррес, 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. Малыш В.П., Романцов М.Г., Сологуб Т.В. Грипп: Пособие для врачей. — СПб-Харьков, 2007. — 108 с.

5. Сологуб Т.В., Ледванов М.Ю., Малыш 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, аденовірус та недиференційовані ГРЗ, та можливих побічних ефектів при пероральному прийомі. Встановлено, що середня тривалість основних симптомів захворювання, ураження органів дихання була достовірно коротшою, а кількість випадків ускладнення після грипу достовірно меншою у групі хворих, які отримували «Ремавір». Побічної дії від прийому препарату не виявлено.

V.P. Malyi, O.V. Volobuyeva

**EFFICACY OF THE USE OF ANTIVIRAL DRUG REMAVIR  
IN PATIENTS WITH TYPE A INFLUENZA**

Therapeutic efficacy of the antiviral drug Remavir and possibility of side effects at its oral intake was assessed when using this drug as the antiviral and immune modulating agent for the treatment of patients with type A influenza as well as adenovirus and non-differentiated ARD. It has been established that the mean duration of the basic disease symptoms and upper respiratory disorders was significantly less, and number of the cases of post-flu complications was significantly lowers in a group of patients administered Remavir. The side effect of the drug were not revealed.