

Применение Гроприносина в педиатрической практике: обзор литературы

Сергиенко Е.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Serhiyenko E.N.

Belarusian State Medical University, Minsk

Application Goprinosin in pediatric practice: a review of the literature

Резюме. В статье представлены современные данные о противовирусном и иммуномодулирующем лекарственном средстве инозине пранобексе (Гроприносин, Гедеон Рихтер). Приведены литературные данные и результаты исследований по применению инозина пранобекса у детей с различными инфекционными заболеваниями. Представлены данные об эффективности и безопасности применения Гроприносина в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, острые респираторные заболевания, герпетические инфекции, инозин пранобекс (Гроприносин).

Медицинские новости. – 2016. – №9. – С. 37–40.

Summary. The article presents modern data on antiviral and immunomodulating drug inosine pranobex (Goprinosin, Gedeon Richter). The literature data and results of studies on the use of inosine pranobex in children with various infectious diseases given in the article. Efficacy and safety of inosine pranobex usage in pediatric practice is demonstrated.

Keywords: children, acute respiratory diseases, herpesviral infections, inosine pranobex (Goprinosin).

Meditsinskie novosti. – 2016. – №9. – P. 37–40.

В научно-медицинских изданиях в последнее десятилетие появилось большое количество публикаций с результатами применения у детей при инфекционных заболеваниях и состояниях, обусловленных иммунодефицитом, синтетических аналогов инозина. Это обусловлено возросшим интересом практических врачей к иммуномодулирующим лекарственным средствам.

Хорошо известно, что пурины обладают иммуномодулирующими свойствами и активно участвуют в различных физиологических процессах нашего организма. Наиболее известным представителем пуринов является аденозин. Аденозин и его аналоги в первую очередь препятствуют развитию воспалительных заболеваний, что обусловлено подавлением неблагоприятных для организма процессов, иницируемых иммунной системой (выделение провоспалительных цитокинов и радикалов кислорода). Инозин является метаболитом аденозина и образуется вследствие расщепления последнего ферментом диаминазой. Инозин обладает аналогичными предшественнику свойствами, его биодоступность составляет более 90%, полная элиминация инозина и его метаболита мочевой кислоты из организма происходит в течение 48 ч, поэтому кумуляции в организме не происходит.

Синтетическим аналогом инозина является инозин пранобекс, состоящий из двух компонентов: инозина и вспомогательного компонента пранобекса, который увеличивает тропность лекарственного средства к лимфоцитам, таким образом, усиливая его иммуномодулирующее действие.

Еще в конце XX века в одном из самых авторитетных медицинских журналов «The Lancet» появилось несколько статей, посвященных применению инозина пранобекса в составе комплексной терапии у пациентов, страдающих генитальным герпесом и кондиломами. Лекарственное средство было запатентовано в США в 1969 г. и его широко использовали в медицинской практике для коррекции нарушений клеточного звена иммунитета. На сегодняшний день поиск «inosine pranobex» в электронном представителе Национальной медицинской библиотеки США дает ссылку на 543 научные работы с результатами его применения при различных заболеваниях и состояниях, причем первая датируется 1974 г. В мире более чем в 1500 клинических исследованиях были изучены эффекты инозина пранобекса.

Синтетическим аналогом инозина является инозин пранобекс, который состоит из двух компонентов: инозина и вспомогательного компонента пранобекса, который увеличивает тропность лекарственного средства к лимфоцитам, таким образом, усиливая его иммуномодулирующее действие

В настоящее время инозин пранобекс есть на фармацевтических рынках 70 стран мира под различными торговыми названиями (Inosine Pranobex, Inosinum Pranobexum, Methisoprinolum, Ацидобен, Вирумун, Вируксан, Гроприносин, Делиммун, Димепранол, Изоприносин, Иммуновир, Инозиплекс, Метизопринол, Модимунал, Приносин). В Республике Беларусь лекарственное средство известно под торговым названием Гроприносин.

Гроприносин в Беларуси зарегистрирован как противовирусное средство прямого действия с иммуномодулирующей активностью и разрешен для применения в педиатрической практике у детей с 1 года жизни. В ассоциированной ВОЗ международной классификации лекарственных средств инозин пранобекс зарегистрирован в группе иммуномодуляторов (L) и противомикробных противовирусных лекарственных средств (J) для системного применения.

Гроприносин обладает прямым противовирусным действием, которое обусловлено нарушением синтеза вирусной нуклеиновой кислоты на стадии транскрипции, что не позволяет формироваться полноценным РНК и ДНК вирусом, таким образом, нарушается образование новых вирусов и уменьшается вирусемия. Гропри-

носин не оказывает влияния на развитие и функции здоровых клеток (отсутствие токсического эффекта), что очень важно при выборе лекарственного средства в педиатрической практике.

Противовирусная активность Гроприносина доказана в отношении респираторных вирусов (грипп А и В, парагрипп, респираторно-синцитиальный, адено-, риновирусы), герпесвирусов (вирусов простого герпеса 1, 2 типа, herpes zoster, Эпштейна – Барр и цитомега-

ловируса), вирусов кори, папилломы человека и др.

Влияние инозина пранобекса на иммунологические процессы в организме происходит в виде стимуляции дифференцировки Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы, увеличения продукции лимфокинов, выработки интерлейкинов, интерферонов и потенцирования функциональной активности естественных киллеров. Гроприносин способствует активизации нейтрофилов и моноцитов, усиливая хемотаксис и фагоцитоз, что приводит к нормализации клеточного иммунитета. Кроме того, инозин пранобекс стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, повышая выработку антител, и тем самым нормализует гуморальный иммунитет. Активизируя функцию иммунных клеток, Гроприносин опосредованно угнетает синтез вирусной РНК, что сопровождается снижением вирусной репродукции.

Гроприносин назначают через равные промежутки времени (6 или 8 ч). Рекомендуемая доза взрослым – 6–8 таблеток в день, детям с 1 года – 50 мг/кг массы тела в сутки (при необходимости суточную дозу препарата увеличивают до 100 мг/кг), разделенная на 3–4 приема в течение 5–10 дней. При необходимости курс лечения может быть продолжен до 3–5 недель и более. Максимальная концентрация лекарственного средства достигается через 1 ч, выводится из организма через почки с образованием мочевой кислоты.

Ингибирующее влияние Гроприносина на размножение вирусов гриппа выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении лекарственного средства после инфицирования клеток (терапевтический режим)

Согласно инструкции по применению на фоне приема инозина пранобекса возможно развитие следующих побочных реакций: тошнота, рвота, диарея, гастралгия, обострение подагры, гиперурикемия, головокружение, слабость, головные боли, аллергические реакции и др. Однако, согласно данным медицинской литературы, за весь период применения инозина пранобекса во всем мире не зарегистрированы случаи серьезных побочных реакций.

Проведен анализ публикаций с результатами применения инозина пранобекса в качестве противовирусного и иммуномодулирующего лекарственного средства при лечении ряда инфекционных вирусных заболеваний. Наибольшее количество исследований показывают эффективность Гроприносина при гриппе и других ОРВИ у здоровых детей, а также в группах детей с

хронической бронхо-легочной патологией и часто и длительно болеющих (ЧДБ) [3, 4, 9, 12, 15, 24, 26, 27].

Так, совместно с сотрудниками лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний РНПЦ «Эпидемиологии и микробиологии» в Республике Беларусь были проведены исследования по изучению влияния Гроприносина на репродукцию вирусов гриппа А и В в культуре клеток. Результаты работы показали высокую противовирусную активность инозина пранобекса. Ингибирующее влияние Гроприносина на размножение вирусов гриппа выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении лекарственного средства после инфицирования клеток (терапевтический режим). В данном исследовании был выявлен дозозависимый эффект – увеличение концентрации Гроприносина сопровождалось потенцированием противовирусного действия независимо от типа вируса гриппа. Инозин пранобекс ингибировал репродукцию вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2) и В [1]. Подобные результаты были получены в экспериментальных опытах при изучении влияния Гроприносина на репликацию вирусов парагриппа, респираторно-синцитиального и аденовирусов [3].

В Республике Беларусь также было проведено исследование, целью которого было оценить профилактическую эффективность инозина пранобекса в период подъема заболеваемости ОРВИ. Пациенты

принимали Гроприносин в возрастной дозе 3 раза в неделю в течение 4 недель. Оценка результатов исследования показала, что при использовании Гроприносина продолжительность респираторных заболеваний уменьшилась в 2,4 раза и в 4,1 раза – частота осложнения при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ) [12].

Лечебно-профилактическая эффективность инозина пранобекса показана в многоцентровом исследовании в рамках программы «Здоровый ребенок», проведенном в различных регионах Российской Федерации с участием 2500 детей с симптомами ОРВИ [3, 19]. Согласно результатам исследования, применение инозина пранобекса у детей, включая пациентов с неблагоприятным преморбидным фоном (ЧДБ, пациентов с аллергиями, хроническими инфекциями ЛОР-органов и

респираторного тракта), способствовало уменьшению продолжительности основных симптомов заболевания (лихорадки, интоксикации и катаральных явлений).

В рандомизированном сравнительном исследовании, проведенном у 175 детей с ОРВИ, достоверно доказан терапевтический эффект инозина пранобекса. Было установлено, что применение инозина пранобекса способствовало более быстрому исчезновению основных симптомов заболевания. Продолжительность интоксикации у пациентов, получавших инозин пранобекс, составила 3,3 дня по сравнению с группой контроля – 5,2, интенсивность и длительность катарального синдрома значительно уменьшались по сравнению с контрольной группой и составляли 4,4 и 6,7 дня соответственно. Бактериальные осложнения со стороны ЛОР-органов (отит, синусит) у детей, получавших Гроприносин, регистрировались достоверно реже, чем в контрольной группе (5% против 10,7%) [4].

Имеются данные о применении Гроприносина для лечения подростков с гриппом, осложненным пневмонией. Данное исследование позволило выявить статистически значимое сокращение продолжительности симптомов болезни (лихорадки, интоксикационного и респираторного синдромов) и тем самым продолжительности койко-дней. Кроме того, в работе было установлено, что клинический эффект инозина пранобекса сопровождался повышением синтеза эндогенных интерферонов, то есть отмечалось восстановление резервных возможностей иммунной системы организма в виде синтеза цитокинов, обладающих выраженной противовирусной и иммуномоделирующей активностью [9].

Профилактический эффект инозина пранобекса также продемонстрирован у пациентов с бронхиальной астмой, страдающих частыми острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [2, 5, 11]. В одном из исследований под наблюдением находились дети с атопической бронхиальной астмой среднетяжелого персистирующего течения. В ходе проведенной работы было установлено, что в группе детей, получавших Гроприносин в профилактической дозе, в 89% было выявлено снижение частоты ОРВИ, длительности эпизодов ОРИ в 1,5 раза и обострений бронхиальной астмы в 1,7 раза [11]. Полученные результаты позволили авторам утверждать об эффективности профилактики ОРИ инозином пранобексом у детей с бронхиальной астмой. В другом исследовании было выявлено улучшение показателей секреторного иммунитета за счет нарас-

тания уровня IgA у пациентов с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом, в комплексной терапии ОРВИ у которых применяли Гроприносин [2, 5, 11].

Как известно, ЧДБ – это достаточно «сложная» группа пациентов, требующая от педиатра индивидуального подхода при назначении противовирусных и иммуномодулирующих лекарственных средств. Обзор литературы и полученные результаты анализа клинической и лечебно-профилактической эффективности инозина пранобекса при ОРВИ у ЧДБ свидетельствуют о значительном снижении частоты эпизодов ОРВИ, особенно у иммунокомпрометированных детей, и позволяют делать выводы о целесообразности терапии Гроприносином у данной категории пациентов [3, 8, 10, 17, 20]. Похожие результаты были представлены в 2005 г. и зарубежными авторами. В ходе исследования в течение 12 месяцев наблюдались дети с неблагоприятным преморбидным фоном и рецидивирующими ОРЗ, которым назначался Гроприносин [14]. Авторами было отмечено снижение количества эпизодов ОРВИ в течение года в 5,3 раза (по сравнению с тем, что было до лечения инозином пранобексом), снижение частоты использования антибиотиков в течение года – в 15,3 раза, лекарственных средств из других групп – в 4,5 раза, продолжительность заболеваний снизилась в 8,4 раза, выраженность клинических симптомов уменьшилась в 3,6 раза [23, 25].

Имеются данные по применению Гроприносина для лечения ОРВИ у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Согласно результатам исследования включение инозина пранобекса в комплексную терапию ОРВИ достоверно сокращает продолжительность эпизодов респираторных инфекций и предотвращает развитие осложнений при ОРВИ [6].

На сегодняшний день достаточно значимыми и распространенными заболеваниями у детей являются инфекции, вызываемые герпесвирусами, при лечении которых врачи нередко испытывают определенные трудности. В литературе имеются данные о широком применении инозина пранобекса у данной категории пациентов [7, 13, 14, 16, 18, 21, 22].

Одно из исследований было посвящено сравнительному анализу клинической эффективности противовирусных лекарственных средств (ацикловира, арбидола, инозина пранобекса и циклоферона) у детей с рецидивирующими заболеваниями респираторного тракта, у которых было подтверждено инфицирование различными типами герпесвирусов [15]. Результаты терапии оценивались через 2 месяца по

динамике серологических показателей. Лучший результат был получен при лечении пациентов инозином пранобексом (положительный эффект отмечен у 77% детей); при лечении другими лекарственными средствами эффект был менее выражен: ацикловир – 50%, арбидол – 33%, циклоферон – 30%.

В литературе имеются многочисленные данные о применении инозина пранобекса при лечении инфекций, вызванных *Herpes zoster*. Так, согласно результатам одного исследования включение Гроприносина в терапию ветряной оспы у пациентов способствовало сокращению продолжительности симптомов заболевания (лихорадка, сыпь) и позволило избежать осложнений, что особенно важно у детей из групп риска. Использование инозина пранобекса в комплексной терапии опоясывающего герпеса способствовало быстрому купированию симптомов заболевания и тем самым сокращению сроков госпитализации [18].

В процессе ряда клинических исследований была определена терапевтическая эффективность инозина пранобекса при инфекционном мононуклеозе ВЭБ-этиологии [7, 13, 21]. В одном исследовании детям контрольной группы назначали базовую терапию инфекционного мононуклеоза, а дети основной группы дополнительно получали инозин пранобекс. В ходе исследования были получены следующие результаты: в основной группе отмечено улучшение общего состояния у 59% детей по сравнению с группой контроля – у 35%, полное исчезновение всех клинических симптомов – у 24% (против 19%), ухудшение общего состояния – лишь у 3% детей против 15% группы контроля. На основа-

у которых регистрировались рецидивирующие ОРЗ. Было сформировано 2 группы пациентов: первая группа детей получала стандартную терапию, а второй дополнительно назначался инозин пранобекс в возрастной дозе (три курса лечения по 10 дней с интервалом 10 дней). Критерием эффективности терапии являлась частота эпизодов ОРВИ в течение 12 месяцев наблюдения. В результате применения инозина пранобекса отмечена достоверно более низкая частота (4% против 25%) и длительность ОРВИ (5,6 против 8,8 дня). Кроме того, в группе детей, получавших инозин пранобекс, зафиксировано снижение частоты лимфопролиферативного, артралгического и кардиального синдромов, регистрировалось более быстрое исчезновение серологических маркеров репликации вируса Эпштейна – Барр. Побочные реакции при назначении инозина пранобекса не выявлены. Таким образом, была установлена эффективность и безопасность применения инозина пранобекса в лечении активной формы хронической Эпштейна – Барр-вирусной инфекции у детей с рецидивирующими ОРВИ [22].

Исходя из того, что инозин пранобекс инициирует секрецию интерферонов и стимулирует естественные механизмы иммунной защиты организма, считается патогенетически обоснованным его назначение в качестве противорецидивной терапии при герпетической инфекции. Данное положение подтверждено рядом клинических исследований, в которых показана высокая терапевтическая эффективность инозина пранобекса в комплексном лечении рецидивирующей герпетической инфекции [3, 14, 16, 18].

Как известно, ЧДБ – это достаточно «сложная» группа пациентов, требующая от педиатра индивидуального подхода при назначении противовирусных и иммуномодулирующих лекарственных средств

нии вышеизложенного сделан вывод, что включение инозина пранобекса в схему терапии повышает эффективность базовой терапии инфекционного мононуклеоза ВЭБ-этиологии у детей [21]. Результаты данного исследования подтверждаются другими авторами: В.В. Маврутенков (2008), Г.М. Лагир и совт. (2009) в своих работах доказали, что включение инозина пранобекса в терапию инфекционного мононуклеоза способствует сокращению продолжительности основных симптомов заболевания (лихорадка, аденоидит, тонзиллит, лимфаденопатия, гепатомегалия) [7, 13].

Проводилось изучение эффективности инозина пранобекса при лечении пациентов с активной формой хронической Эпштейна – Барр-вирусной инфекции,

Эффективность применения инозина пранобекса на фоне традиционной терапии изучалась также при остром вирусном гепатите В. По сравнению с группой пациентов, получавших традиционное лечение, установлено сокращение сроков инволюции клинических симптомов и нормализации биохимических показателей, что привело к снижению времени пребывания пациентов в стационаре [20].

В проведенных многочисленных исследованиях авторами не выявлено выраженных побочных реакций при назначении инозина пранобекса [3, 6, 12, 23, 25]. Так, согласно результатам анализа литературных данных, тошнота, боль в эпигастрии, аллергические высыпания, сонливость, повышение трансаминаз и др.

при применении инозина пранобекса были зарегистрированы в 0,04–3,3% случаев. Отсутствовало также и повышение концентрации мочевой кислоты [3]. Полученные результаты позволили сделать авторам вывод, что Гроприносин хорошо переносится и его прием можно сочетать с другими лекарственными средствами (антибиотики, противовирусные средства).

Таким образом, анализ литературных данных об эффективности инозина пранобекса позволяет рекомендовать его для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ у детей как иммунокомпрометированных, так и с сохранной иммунной системой. Рецидивирующие вирусные инфекции респираторного тракта являются серьезной проблемой педиатрии, поэтому применение Гроприносина, обладающего комплексным противовирусным и иммуномодулирующим действием, является весьма перспективным направлением в лечении и реабилитации пациентов, относящихся к группе ЧДБ. Инозин пранобекс, как показано в данной статье, является лекарственным средством многоцелевого влияния. Перспективным также является применение Гроприносина у детей для лечения инфекций, вызванных герпес-вирусами.

В настоящее время накоплен большой опыт и проводится множество исследований по применению Гроприносина не только при вирусных инфекционных заболеваниях, но и других соматических патологиях, учитывая его иммуномодулирующее действие.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сергиенко Е.Н. и др. // Новости медицины и фармации в мире. – 2010. – №3. – С.12–13.
2. Сергеев Ю.В. и др. // Иммунология, аллергология и инфектология. – 1999. – №1. – С.53–57.
3. Осидак Л.В. и др. // Детские инфекции. – 2008. – №4. – С.35–41.
4. Козловский А.А., Пыrkova И.В. // Мед. новости. – 2011. – №4. – С.11–13.
5. Булгакова В.А. и др. // Пед. фармакология. – 2010. – №7 (3). – С.98–105.
6. Крыжановский В.А. и др. // Медицина. – 2006. – №3. – С.74–78.
7. Маврутенков В.В. // Профилактика медицина. – 2008. – №4. – С.56–61.
8. Маркова Т.П. // Фарматека. – 2009. – №6. – С.46–49.
9. Исаков В.А. и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2013. – №1 (12). – С.136–140.
10. Жерносек В.Ф. и др. // Мед. новости. – 2009. – №9. – С.45–47.
11. Булгакова В.А. и др. // Пед. фармакология. – 2010. – №5. – С.30–37.
12. Парамонова Н.С., Волкова О.А. // Здоровье ребенка. – Доступен на сайте www.pediatric.mif-ua.com.
13. Лагир Г.М. и др. // Мед. новости. – 2009. – №14. – С.66–68.

14. Семенов В.М. и др. // Мед. новости. – 2005. – №12. – С.146–148.
15. Савенкова М.С. // Леч. врач. – 2011. – №3. – С.58–64.
16. Савичук Н.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хронічної кандидозно-герпетичної інфекції порожнини рота у дітей: автореф. дис. ... доктора мед. наук. – Київ, 2001. – 24 с.
17. Симованьян Э.Н. // Педиатрия. – 2007. – №86. – С.75–81.
18. Елисеєва М.Ю. и др. // Проблемы репродукции. – 2009. – №1. – С.25–35.
19. Эрман Е.С. Оценка клинико-эпидемиологической эффективности новых средств для профилактики гриппа и ОРВИ другой этиологии у часто болеющих детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 21 с.
20. Елисеєва М.Ю. и др. // РМЖ Инфекция. – 2010. – №5 (18). – С.313–320.
21. Крамарьов С.О. и др. // Здоров'я України. – 2007. – №2. – С.3–13.
22. Денисенко В.Б. и др. // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – №2. – С.16–21.
23. Golebiowska-Wawrzyniak M. et al. // Pol. Merkurisc. Lek. – 2005. – Vol.19. – P.379–382.
24. Ohnishi H. et al. // Infect. Immun. – 1982. – Vol.38, N1. – P.243–250.
25. Golebiowska-Wawrzyniak M. et al. // Pol. J. Food Nutr. Sci. – 2004. – Vol.6 (13/54 SI2). – P.33–36.
26. Khakoo R.A. et al. // J. Antimicrob. Chemother. – 1981. – Vol.7. – P.389–397.
27. Waldman R.H., Ganguly R. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1977. – Vol.284. – P.153–160.

Поступила 11.07.2016 г.

Статья размещена
на сайте www.mednovosti.by (Архив МН)
и может быть скопирована в формате Word.

Оценка эффективности и безопасности лекарственного средства «Эгилок СР» в сравнении с лекарственным средством «Беталок ЗОК» у пациентов с артериальной гипертензией

Булгак А.Г., Бельская М.И., Ковш Е.В., Шибек Н.А., Жизневская Э.Э., Клышевич Н.А., Крушевская Т.В., Затолока Н.В.
Республиканский научно-практический центр «Кардиология», Минск, Беларусь

Bulgak A.G., Belskaya M.I., Koush A.V., Shibeko N.A., Zhiznevskaya E.E., Klyshevich N.A., Krushevskaya T.V., Zatuloka N.V.
Republican Scientific and Practical Centre of Cardiology, Minsk, Belarus

Evaluation of efficacy and safety of the drug «Egilok SR» in comparison with the drug «Betaloc ZOK» in patients with arterial hypertension

Резюме. У 30 пациентов с артериальной гипертензией I–II степени изучены эффективность и безопасность применения кардиоселективного бета-блокатора Эгилока СР (Эгис, Венгрия) в дозах 50 и 100 мг/сутки в течение 3 месяцев терапии. Антигипертензивное действие Эгилока СР наиболее значимо проявилось через месяц терапии, максимальный эффект был получен через 2 месяца от начала лечения. Отмечены отсутствие влияния Эгилока СР на метаболические показатели и отсутствие побочных эффектов при его длительном применении.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эффективность и безопасность антигипертензивной терапии, препарат Эгилок СР.

Медицинские новости. – 2016. – №9. – С. 40–43.

Summary. The efficacy and safety of cardio selective beta-blocker Egilok SR (Egis, Hungary) at doses of 50 and 100 mg per day for 3 months of therapy studied in 30 patients with arterial hypertension I-II degree. Hypotensive action of Egilok SR was significantly manifested in a month of therapy. The maximum effect was obtained within two months after starting treatment. Side effects and influence of Egilok SR on metabolic parameters in long-term use were not revealed.

Keywords: arterial hypertension, the efficacy and safety of antihypertensive therapy, the drug Egilok SR.

Meditsinskie novosti. – 2016. – N9. – P. 40–43.