
Крамарев С.А.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина

Kramarev S., Kiev, Ukraine

P.L. Schupyk National Medical Academy, Kiev, Ukraine

Инозин пранобекс в практике врача-педиатра*

Inosine pranobex in the practice of pediatric physician

Резюме

Более чем в 1500 клинических исследованиях был показан иммуномодулирующий и противовирусный эффект инозина пранобекс. В настоящее время накоплен досточный клинический опыт применения инозина пранобекса при различных вирусных инфекциях, как с целью профилактики, так и с целью терапии. Наибольшее количество исследований посвящено применению препарата для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций, а также герпесвирусных инфекций.

Результаты анализа литературы, посвященной изучению эффективности применения инозина пранобекса в клинической практике, позволяют сделать заключение о целесообразности использования изучаемой молекулы, как в самостоятельной, так и вспомогательной терапии различных вирусных заболеваний.

Ключевые слова: инозин пранобекс, вирусные инфекции, лечение, профилактика

Resume

In more than 1500 clinical trials was shown immunomodulatory and antiviral effect of inosine pranobex. Nowadays dostojny clinical experience of inosine pranobex in various viral infections, as with the purpose of prophylaxis and therapy. The largest number of research posveceno use of the drug for the prevention and treatment of acute respiratory viral infections and herpesvirus infections.

The results of the analysis of literature devoted to the study of efficiency of application of inosine pranobex in clinical practice, allow to make the conclusion about expediency of use the studied molecule as the independent and auxiliary therapy of viral diseases.

Keywords: inosine pranobex, viral infections, treatment, prevention

Более 40 лет назад было показано, что пурины обладают иммуномодулирующими свойствами и являются одним из основополагающих веществ, необходимых для нормальной жизнедеятельности клеток человека. Пурины постоянно присутствуют в организме, они ежедневно

* На правах рекламы.

поступают с пищей и принимают участие во многих физиологических жизненно важных процессах в ядре клеток.

Наиболее известным представителем веществ этого класса является нуклеозид аденозин. Аденозин может расщепляться ферментом диаминазой, в результате чего образуется новый метаболит – инозин.

Синтетическим аналогом инозина является инозин пранобекс. Он состоит из двух компонентов: инозина (метаболита пурина) и вспомогательного компонента пранобекса, который увеличивает тропность препарата к лимфоцитам, тем самым усиливая его иммуномодулирующее действие. В США инозин пранобекс был зарегистрирован в 80-х гг. XX в. под названием Methisoprinol. В настоящее время инозин пранобекс есть на фармацевтических рынках 70 стран мира под различными торговыми названиями (Inosine Pranodex, Inosinum Pranodexum, Methisoprinolum, Ацидобен, Виридум, Вируксан, Гроприносин, Делимум, Димепранол, Изопринозин, Иммуновир, Инозиплекс, Метизопринол, Модимумал, Принозин) [12]. В Украине препарат отечественного производства зарегистрирован под торговым названием Новирин.

Более чем в 1500 клинических исследованиях были доказаны иммуномодулирующий и противовирусный эффекты инозина пранобекса. Было показано, что инозин пранобекс способствует функциональной активации NK-клеток, усилению хемотаксической и фагоцитарной активности моноцитов, макрофагов, повышению продукции эндогенных цитокинов (интерферонов, интерлейкинов) [10].

Инозин пранобекс стимулирует дифференцировку Т-лимфоцитов в цитотоксические Т-клетки и Т-хелперы. В то же время, стимулируя дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и повышая продукцию антител, препарат модулирует гуморальный иммунитет. При этом происходит повышение концентрации иммуноглобулинов G, A и M, а также поверхностных маркеров комплемента и вируснейтрализующих антител. Инозин пранобекс предохраняет пораженные клетки от поствирусного снижения синтеза белка [21].

Активизируя функцию иммунокомпетентных клеток, инозин пранобекс опосредованно подавляет синтез вирусной РНК, что сопровождается ингибированием вирусной репродукции. Препарат обладает прямым противовирусным действием. Он угнетает репликацию вирусов путем встраивания инозин-оротовой кислоты в рибосомы пораженной вирусом клетки, препятствуя присоединению адениловой кислоты к вирусной нуклеиновой кислоте [4].

Инозин пранобекс обладает и противовоспалительным эффектом за счет выборочного ингибирования провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкина (IL-1 β). Инозин пранобекс также ингибирует продукцию радикалов супероксида стимулированными нейтрофилами, проявляя антиоксидантное действие [10].

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании на волонтерах убедительно было показано профилактическое действие инозина пранобекса при риновирусной инфекции. Инозин пранобекс или плацебо давали либо непосредственно в момент заражения вирусом, либо спустя 48 ч после этого. Было установлено, что в группе больных, получавших инозин пранобекс, заболело 26,3% добровольцев, тогда

В настоящее время накоплен досточный клинический опыт применения инозина пранобекса при различных вирусных инфекциях, как с целью профилактики, так и с целью терапии. Наибольшее количество исследований посвящено применению препарата для профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ).

как в группе плацебо – 70% добровольцев ($p < 0,01$) [23]. Аналогичный результат был получен при использовании инозина пранобекса для профилактики гриппа. Причем он был эффективен в отношении всех штаммов вируса гриппа [22].

В экспериментальном исследовании на культуре клеток было показано, что инозин пранобекс обладает противовирусным действием в отношении вирусов гриппа А и В. Ингибирующее влияние препарата на репродукцию вирусов гриппа выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток (терапевтический режим). При этом был выявлен дозозависимый эффект: увеличение концентрации препарата сопровождалось потенцированием противовирусного действия независимо от типа вируса. Инозин пранобекс ингибировал репродукцию как вирусов гриппа типа А (H1N1 и H3N2), так и гриппа типа В. Следует отметить, что ингибирующее влияние инозина пранобекса на репродукцию вирусов гриппа типа А было выражено сильнее, чем на репродукцию вируса гриппа типа В [18].

Инозин пранобекс оказался эффективным не только для послеконтактной профилактики гриппа и ОРВИ, но и для их сезонной профилактики. Препарат назначали в дозе 50 мг/кг в 3 приема 3 раза в неделю в течение 4 недель. При контакте с больным гриппом дозу препарата увеличивали до 100 мг/кг в течение 5 дней. В результате проведенного исследования было показано, что применение указанных схем лечения инозином пранобексом способствовало существенному снижению частоты развития ОРВИ, а также уменьшению их продолжительности в 2,4 раза и в 4,1 раза – уменьшению количества осложнений [14].

Профилактический эффект инозина пранобекса показан у детей с бронхиальной астмой, страдающих частыми респираторными инфекциями. Под наблюдением было обследовано 37 детей с atopической бронхиальной астмой среднетяжелого персистирующего течения в возрасте от 4 до 15 лет, 26 из которых получали инозин пранобекс внутрь в профилактической дозе из расчета 50 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 14 дней. Группу сравнения составили 11 детей, не получавшие химиопрофилактики. В основной группе у 23 детей (88,5%) было отмечено снижение частоты и длительности интеркуррентных острых респираторных вирусных инфекций в 1,5 раза ($p < 0,05$) и обострений бронхиальной астмы в 1,7 раза ($p < 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют об эффективности профилактики респираторных инфекций инозином пранобексом у детей с бронхиальной астмой [1].

Инозин пранобекс может быть также использован у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. Так, M. Golebiowska-Wawrzyniak и соавт. (2005), провели исследование, в которое было включено 40 детей в возрасте 3–15 лет с рецидивирующими респираторными инфекциями. Из них 30 детям был назначен инозин пранобекс (50 мг/кг массы тела, курс лечения – 10 дней, остальные 10 детей получали плацебо). Наблюдение за детьми проводилось в течение 12 месяцев. В результате наблюдения выявлено снижение количества эпизодов респираторных инфекций в течение года на 81,2 % (или в 5,31 раза по сравнению с тем, что было до лечения инозином пранобексом), уменьшение средней тяжести обострений на 60,3 % (в 2,52 раза), снижение

частоты использования антибиотиков в течение года на 93,5 % (в 15,3 раза), препаратов из других групп – на 78,3 % (в 4,51 раза). Продолжительность заболеваний снизилась на 88,2 % (в 8,44 раза), выраженность клинических симптомов уменьшилась на 72,5 % (в 3,64 раза) [20].

Достоверно установлен терапевтический эффект инозина пранобекса при ОРВИ. В рандомизированном сравнительном исследовании, проведенном у 175 детей в возрасте от 2 до 16 лет, больных ОРВИ, было показано, что применение инозина пранобекса в дозе 50 мг/кг в 3 приема в течение 5–7 дней способствовало более быстрой инволюции симптомов заболевания по сравнению с контролем. Длительность интоксикации у больных, получавших инозин пранобекс, составляла $3,26 \pm 0,09$ дня по сравнению с группой контроля – $5,20 \pm 0,21$ дней ($p < 0,001$), интенсивность и длительность катарального синдрома (заложенность носа, кашель) значительно уменьшались по сравнению с контрольной группой и составляли $4,41 \pm 0,15$ дня и $6,71 \pm 0,40$ дней соответственно ($p < 0,001$). Бактериальные осложнения со стороны ЛОР-органов (отит; гайморит, этмоидит) у детей, получавших инозин пранобекс, при прочих равных условиях регистрировались достоверно реже, чем в контрольной группе (5,0% против 10,7%, $p < 0,05$) [7].

В России было проведено многоцентровое постмаркетинговое исследование по изучению терапевтической эффективности инозина пранобекса у детей с ОРВИ с участием 121 врача в 13 городах страны. В работе использовался инозин пранобекс в таблетках по 500 мг. Препарат назначали согласно инструкции по 50 (100) мг/кг массы тела в сутки в 2–3 приема. Под наблюдением находилось 2503 ребенка больных ОРВИ. У большинства детей, получавших инозин пранобекс, имел место неблагоприятный преморбидный фон (63,6%), в основном – в виде рецидивирующих инфекций ЛОР-органов или органов дыхания, а также хронических инфекций, аллергозов (кожных и респираторных), бронхиальной астмы.

Сравнительный анализ данных, отраженных в амбулаторных картах пациентов, показал, что применение инозина пранобекса у детей всех возрастных групп, независимо от преморбидного фона, способствовало сокращению продолжительности практически всех симптомов заболевания: лихорадочной реакции, интоксикации и катаральных проявлений в носоглотке. Имело место сокращение общей продолжительности заболевания, в том числе у детей с осложненным преморбидным фоном, которая у большинства детей, получавших инозин пранобекс, не превышала 6–8 дней (63,72% и 70,14% соответственно) в сравнении с детьми контрольной группы (25,0% и 4,2% случаев соответственно). Следует отметить, что продолжительность заболевания менее 5 дней наблюдалась только у детей основной группы (20–22% случаев у лиц с неосложненным и осложненным преморбидным фоном соответственно) [13].

В процессе клинического применения нами была показана терапевтическая эффективность инозина пранобекса (препарат отечественного производства Новирин) при инфекционном мононуклеозе Эпштейн–Барр-вирусной этиологии. Так же нами были проведены исследования, в которые были включены 60 детей в возрасте от 1 до 15 лет. С помощью рандомизации пациентов разделили на две группы: основ-

ную (n=34) и контрольную (n=26). Детям контрольной группы назначали базовую терапию инфекционного мононуклеоза, в то время как дети основной группы дополнительно получали инозин пранобекс в дозе 50 (100) мг/кг в течение 10 дней. По окончании исследования было обнаружено, что в контрольной группе улучшение общего состояния наблюдалось у 34,6% детей, полное исчезновение всех клинических симптомов – у 19,2% детей, ухудшение общего состояния – у 15,4% детей. В то же самое время в основной группе, получавшей инозин пранобекс, улучшение общего состояния наблюдалось у 58,8% детей ($p<0,05$), а полное исчезновение всех клинических симптомов – у 23,5 % детей, ухудшение общего состояния – лишь у 3% детей ($p<0,05$). Таким образом, был сделан вывод, что дополнительное назначение инозина пранобекса повышает эффективность базовой терапии инфекционного мононуклеоза у детей [8].

Результаты нашего исследования в последующем были подтверждены данными других работ. Так, В.В. Маврутенков (2008), Г.М. Лагир и соавт. (2009) показали, что включение инозина пранобекса в комплексную терапию инфекционного мононуклеоза способствует сокращению длительности основных симптомов заболевания (лихорадка, аденоидит, тонзиллит, лимфаденопатия, гепатомегалия) [9, 11].

Проведено изучение эффективности инозина пранобекс в лечении активной формы хронической Эпштейна – Барр-вирусной инфекции у детей с рецидивирующими ОРИ. Пациентов рандомизировали в группы стандартной терапии (n=24) и стандартной терапии + инозин пранобекс в дозе 50 мг/кг массы тела в сутки в 3–4 приема внутрь (три курса лечения по 10 дней с интервалом 10 дней). Первичным критерием эффективности авторы считали частоту эпизодов ОРИ в течение 12 месяцев наблюдения. В результате применения инозина пранобекса отмечена более низкая частота (4 и 25%) и длительность ОРИ ($5,6 \pm 1,2$ и $8,8 \pm 3,3$ дней) по сравнению со стандартной терапией. Кроме того, в группе детей, получавших инозина пранобекс, зафиксировано снижение частоты лимфопролиферативного, артралгического и кардиального синдромов, регистрировалось более быстрое исчезновение серологических маркеров репликации вируса Эпштейна – Барр и восстановление содержания в крови интерферона – гамма и интерлейкина 4. Нежелательные явления при назначении инозина пранобекса не отмечались. Было сделано заключение: установлена высокая эффективность и безопасность применения инозина пранобекса в лечении активной формы хронической Эпштейна – Барр-вирусной инфекции у детей с рецидивирующими ОРИ [2].

Исходя из того, что инозин пранобекс инициирует секрецию IFN- α и стимулирует естественные механизмы иммунной защиты организма с привлечением таких клеточных компонентов, как Т-лимфоциты, Т-хелперы, НК-клетки и макрофаги, считается, что применение инозина пранобекса можно считать патогенетически обоснованным в качестве противорецидивной терапии при герпетической инфекции [3].

Данное положение подтверждено рядом клинических исследований. Было показано, что при использовании инозина пранобекса у больных рецидивирующим генитальным герпесом отмечено быстрое и выраженное уменьшение субъективных ощущений (жжения, болез-

ненности, психологического дискомфорта). На 3–4-й день лечения наблюдалось отторжение корочек, на 4–5-й день – полная эпителизация эрозий, к 7–8-му дню в очагах сохранялась лишь легкая гиперемия. При рецидивах лабиального герпеса полное заживление зон поражения уменьшалось на 2–3 дня раньше по сравнению с применением традиционных средств (мази ацикловир, алпизарин и др.) [17].

Высокая терапевтическая эффективность инозина пранобекса показана в комплексном лечении рецидивирующего герпеса слизистой оболочки полости рта. Кроме этого, использование в комплексе терапии заболевания инозина пранобекса имело благоприятное влияние на иммунный ответ. Положительная динамика заключалась в восстановлении показателей клеточного иммунитета, киллерной активности лимфоцитов и фагоцитоза до уровня здоровых детей на фоне активизации гуморального звена иммунитета и гипосенсибилизации организма ребенка [16].

Эффективность инозина пранобекса также изучена и подтверждена при других вирусных инфекциях: цитомегаловирусной, папилломавирусной, хламидиозе, уреаплазмозе, вирусных гепатитах, энтеровирусной инфекции [5, 6, 15, 19].

Результаты анализа литературы, посвященной изучению эффективности применения инозина пранобекса в клинической практике, позволяют сделать заключение о целесообразности использования изучаемой молекулы (Новирин отечественного производителя «Киевский витаминный завод») как в самостоятельной, так и вспомогательной терапии различных острых, рецидивирующих и хронических вирусных заболеваний.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Булгакова, В.А., Балаболкин, И.И., Катосова, Л.К. и соавт. Оценка эффективности применения иммуномодулятора комбинированного действия инозин пранобекса для профилактики респираторных инфекций у детей с аллергией // Педиатрическая фармакология. – 2010. – № 5. – С. 30–37.
2. Денисенко, В.Б., Симованьян, Э.Н., Григорян, А.В. Эффективность применения инозина пранобекс у часто болеющих детей с хронической Эпштейна – Барр вирусной инфекцией: результаты рандомизированного исследования // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 2. – С. 16–21.
3. Елисеева, М.Ю., Мынбаев, О.А, Масихи, К.Н. и соавт. Современные взгляды на герпетическую инфекцию (Гроприносин в комплексе противогерпетических лечебно-профилактических мер) // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 25–35.
4. Ершов, Ф.И. Антивирусные препараты. – М.: Медицина, 1998. – 192 с.
5. Земсков, В.М. Иммуномодулирующие свойства препаратов инозина и их аналогов // Успехи современной биологии. – 1989. – Т. 1. – С. 69–78.
6. Кишкурно, Е.П., Амвросьева, Т.В., Карпов, И.А. и соавт. К вопросу о терапии энтеровирусных инфекций (гроприносин) // Медицина. – 2007. – № 2. – С. 79–82.
7. Козловский, А.А., Пыркова, И.В. Опыт применения препарата Гроприносин при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей // Медицинские новости. – 2011. – №4. – С. 11–13.

8. Крамарьов, С.О., Виговська, О.В., Палатна, Л.О., Шпак, І.В. Ефективність застосування препарату Гроприносин у комплексному лікуванні хворих на інфекційний мононуклеоз // Здоров'я України. – 2007. – № 2/1. – С. 3–13.
9. Лагир, Г.М., Сташкевич, Е.В., Жербицкая, Ж.М. и соавт. Применение Гроприносина в лечении инфекционного мононуклеоза у детей // Медицинские новости. – 2009. – № 14. – С. 66–68.
10. Леваков, С.А., Кедрова, А.Г., Кажурина, Е.В., Ванке, Н.С. Синтетические аналоги инозина в современном лечении фоновых и предракowych заболеваний шейки матки // Клиническая практика. – 2010. – № 3. – С. 43–50.
11. Маврутенков, В.В. Порівняння терапевтичної ефективності деяких імуномодуючих препаратів при інфекційному мононуклеозі // Профілактична медицина. – 2008. – № 4. – С. 56–61.
12. Мынбаев, О.А., Манухин, И.Б., Царев, В.Н. Инозин, производный пуринов — натуральный высокоэффективный иммуномодулирующий агент у трудных больных с нарушениями в иммунной системе // Новости медицины и фармации.- 2010. – № 19 (http://www.mif-ua.com/archive/article_print/14715).
13. Осидак, Л.В., Зарубаев, В.В., Образцова, Е.В., Эрман, Е.С., Дриневский, В.П. Изопринозин в терапии ОРВИ у часто болеющих детей // Дет. Инф. – 2008. – № 4. – С. 35–41.
14. Парамонова, Н.С., Волкова, О.А. Проблемы острых респираторных вирусных заболеваний в педиатрии. – Здоровье ребенка. www.pediatric.mif-ua.com/
15. Прилуцкий, А.С., Майлян, Э.А., Резниченко, Н.А. Использование Гроприносина в лечении женщин с генитальными проявлениями папилломавирусной инфекции // Здоров'я України. – 2003. – № 79 (<http://www.health-ua.com/articles/356.html>)
16. Савичук, Н.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексного лікування хронічної кандидозно-герпетичної інфекції порожнини рота у дітей. Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук. – Київ, 2001. – 24 с.
17. Семёнов, В.М., Карелин, Д.В., Семёнов, Д.М., Акулич, Н.Ф. Принципы и методы лечения больных рецидивирующей герпетической инфекцией // Медицинские новости. – 2005. – № 12. – С. 146–148.
18. Сергиенко, Е.Н., Шмелева, Е.П., Германенко, И.Г, Грибкова, Н.В. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии // Новости медицины и фармации в мире. – 2010. – № 3. – С.12–13.
19. Davidson-Parker, J., Dinsmore, W., Khan, M.H. et al. Immunotherapy of genital warts with inosine pranobex and conventional treatment: double blind placebo controlled study // Genitourin Med. – 1988. – V. 64(6). – P. 383–386.
20. Golebiowska-Wawrzyniak, M., Markiewicz, K., Kozar, A., Derentowicz P, Siwinska-Golebiowska, H. The study on therapeutic efficacy of inosine pranobex in children // Pol. J. Food. Nutr. Sci. – 2004. – V.6 (13/54 S12). – P. 33–36.
21. Golebiowska-Wawrzyniak, M., Markiewicz, K., Kozar, A. et al. Immunological and clinical study on therapeutic efficacy of inosine pranobex // Pol. Merkurisc. Lek. – 2005. – V. 19. – P. 379–382.
22. Khakoo, R.A., Watson, G.W., Waldman, R.H., Ganguly, R. Effect of inosiplex (Isoprinosine®) on induced human influenza A infection // J. Antimicrob. Chemother. – 1981. – V. 7. – P. 389–397.
23. Waldman, R.H., Ganguly, R. Therapeutic efficacy of inosiplex (Isoprinosine) in rhinovirus infection // Ann. N.-Y. Acad. Sci. – 1977. – V. 284. – P. 153–160.