

Гропівірін: універсальний протівірусний та імуномодулюючий засіб

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) призводять приблизно до 3,9 млн смертей на рік і вважаються однією з провідних причин захворюваності та смертності в цілому світі (World Health Organization, 2013). ГРВІ розподіляють на інфекції верхніх та нижніх дихальних шляхів. Ці захворювання спричиняються такими патогенами, як вірус грипу (типу А та В), парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус, метаневмовірус (типу А та В), коронавірус, риновірус, ентеровірус, реовірус, бокавірус, аденовірус (Osidak L.V., Obratsova E.V., 2012; Chavan R.D. et al., 2015).

Однією з найбільш небезпечних ГРВІ вважається грип, який щорічно уражає 5-15% дорослого населення світу та стає причиною 250-500 тис. летальних випадків і 3-5 млн важких випадків захворювання (World Health Organization, 2014; Otomaru H. et al., 2015). Особливо зазначаються також грипоподібні хвороби – низка гострих респіраторних інфекцій, що характеризуються гострим початком таких симптомів, як гарячка ($>38^{\circ}\text{C}$), кашель та біль у горлі (Otomaru H. et al., 2015). Лікування грипоподібних інфекцій зазвичай є досить складним, оскільки неспецифічна клінічна картина не дозволяє точно визначити етіологію процесу.

Одним з провідних підходів до контролю сезонних спалахів грипу є вакцинація. Однак частка вакцинованих осіб у Єврозоні є досить незначною, незважаючи на те, що у багатьох країнах імунізація проти грипу є складовою національних програм обов'язкових щеплень (Palache A., 2011). Крім того, вакцинація ефективна лише у випадках, коли більшість циркулюючих у цьому сезоні вірусів відповідають таким, що входять до складу вакцини. Стосовно будь-яких інших патогенів вірусної чи навіть бактерійної природи імунізація не є дієвою (Osterholm M.T. et al., 2012).

Значна розповсюдженість тяжких інфекційних процесів вірусної природи як в імунокомпетентних, так і в імунокомпрометованих осіб, а також незначна кількість наявних протівірусних засобів обумовлюють потребу в активному пошуку інших видів лікування, нових показань до вже впроваджених в обіг ліків та нових комбінацій різних препаратів в одному режимі лікування для досягнення адитивного чи навіть синергетичного ефекту. Однак винайдення інноваційних медикаментів є надзвичайно тривалим і витратним процесом, який додатково ускладнюється тим, що більшість антивірусних препаратів є високоспецифічними, тобто застосовуються лише при одній лабораторно підтвердженій інфекції (De Clercq E., 2002; Kumar V. et al., 2014; Majewska A. et al., 2016; Mlynarczyk-Bonikowska B. et al., 2013). Дана ситуація зміщує акценти у бік активного застосування надійних і досконало вивчених засобів.

Один з таких препаратів – інозин пранобекс (ІП), що являє собою комбінацію р-ацетамідобензоату N, N-диметиламіно-2-пропанолу та інозину в молярному співвідношенні 3:1. Цей протівірусний та імуномодулюючий засіб застосовується для лікування вірусних інфекцій ще з 1971 року (Osidak L.V., Obratsova E.V., 2012; You Y. et al., 2015). Доведено ефективність ІП при таких вірусних захворюваннях, як простий герпес, оперізуючий герпес, риновірусна інфекція, грип, генітальні бородавки, хвороби, опосередковані вірусом Епштейна-Барр, тощо (Campoli-Richards D.M. et al., 2012; Majewska A. et al., 2015). За своєю хімічною природою ІП є пуриновим нуклеотидом, що бере участь у великій кількості внутрішньоклітинних біохімічних процесів. Численні дослідження довели, що ІП гальмує реплікацію вірусів та викликає низку сприятливих плейотропних ефектів (Mohamed T.A., 2014; Campoli-Richards D.M. et al., 2012). Пряма протівірусна дія ІП реалізується через зв'язування цього агента з рибосомами клітин патогену зі зміною їхньої стереохімічної будови, гальмуванням реплікації ДНК та РНК вірусу, порушенням синтезу вірусних білків, зниженням інтенсивності реплікації вірусу. На відміну від більшості стандартних антивірусних засобів, ІП однаково ефективний і на початкових стадіях захворювання, і надалі (Golebiowska-Wawrzyniak M. et al., 2015). Треба зазначити, що, блокуючи синтез матричних РНК у вірусах, ІП, навпаки, активує формування РНК у здорових імунокомпетентних клітинах організму-господаря (Ohnishi H. et al., 1982; Rhodes J., 2002).

Крім потужного протівірусного впливу, ІП стимулює неспецифічну імунну відповідь, яка не залежить від виду та особливостей вірусного антигена. У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що ІП

індукує клітинну імунну відповідь Т-хелперів 1 типу у мітоген- чи антиген-активованих клітинах. Ця відповідь ініціює дозрівання та диференціацію Т-лімфоцитів і посилює лімфопроліферацію. Також ІП посилює цитотоксичність Т-лімфоцитів і NK-клітин, активує CD8+-супресорні та CD4+-хелперні клітини, стимулює перетворення В-лімфоцитів на плазматичні клітини і виробіток ними імуноглобулінів G, індукує синтез інтерферону- γ . Важливо, що ІП підвищує продукцію інтерлейкінів-1 та -2, а також збільшує експресію рецептора до останнього на тлі зменшення виробітку інтерлейкінів-3 та -4. Отже, ІП потенціює і клітинну, і гуморальну ланки імунітету (Petrova M. et al., 2010; Lasek W. et al., 2015; Yakupova R.S. et al., 2012; Campoli-Richards D.M. et al., 1986). Критерії профілю безпеки ІП було визначено у багатьох клінічних дослідженнях за участю різних популяцій хворих з різними патологічними станами (Osidak L.V., Obratsova E.V., 2012; Lasek W. et al., 2015; Yakupova R.S. et al., 2012; Majewska A. et al., 2015). У кількох випробуваннях швидко зростання кількості моноклеарних клітин вже після першої дози ІП спостерігалось приблизно у 75% учасників, що клінічно супроводжувалося швидким зникненням симптомів застуди (Yakupova R.S. et al., 2012; Krastev Z. et al., 2015). У дослідженні за участю здорових добровольців ІП також продемонстрував імуномодулюючі властивості, а саме: підвищення сироваткових рівнів інтерферону- γ , інтерлейкінів-2 та -10, фактора некрозу пухлин- α вже через 7-10 днів прийому препарату (Petrova M. et al., 2010).

У рандомізованому подвійному сліпому мультицентровому дослідженні J. Beran та співавт. (2016) 463 особи з грипоподібним респіраторним вірусним захворюванням віком 18-75 р. були рандомізовані в групи ІП (по 500 мг 3 р/добу упродовж 7 днів) та плацебо. Критеріями грипоподібного ГРВІ були температура щонайменше 38°C (при пероральному вимірюванні), наявність щонайменше одного респіраторного симптому (кашель, біль у горлі, закладеність носа) та щонайменше одного загального симптому (втомлюваність, головний біль, міалгія, озноб). Після встановлення клінічного діагнозу проводилася його лабораторна верифікація. У групі лікування спостерігалось ймовірніше зменшення вираженості симптомів (на тлі ІП частка хворих з усіма симптомами грипоподібного ГРВІ достовірно знизилась через 9 днів, на тлі плацебо – через 11 днів). Це дуже важливо, оскільки ІП не є суто симптоматичним засобом для зменшення проявів хвороби, а впливає на вірусний патоген та імунну відповідь, тобто чинить етіопатогенетичну дію. Автори відзначили відмінну переносимість лікування: кількість побічних випадків у групі ІП була нижче, ніж у групі плацебо (55 випадків проти 72). Основна частина цих явищ була незначною або помірно виражена і, на думку науковців, не пов'язана з прийомом досліджуваного засобу. У підгрупі осіб віком до 50 років ІП виявився більш дієвим, ніж у підгрупі віком від 50 років. Автори пояснюють цей феномен явищем імуностаріння – погіршенням роботи імунної системи з віком (Stervbo U. et al., 2015; Sheridan P.U. et al., 2012).

Колектив польських авторів досліджував дію ІП у дітей віком 3-15 років з клітинним імунодефіцитом (Golebiowska-Warzyniak M. et al., 2005). Було встановлено, що прийом ІП (50 мг/кг маси тіла/добу, 3 десятиденні курси раз на місяць) супроводжувався статистично достовірним збільшенням CD3T- та CD4T-лімфоцитів (обидва $p=0,02$), покращенням функцій цих клітин, визначеної за методом бластної трансформації ($p=0,005$). Паралельно дослідники спостерігали і клінічне покращення. Л.В. Осідак і співавт. підкреслюють, що включення ІП у комплексну терапію ГРВІ у дітей сприяє скороченню тривалості всіх симптомів захворювання, зменшенню вираженості температурної реакції, інтоксикації та катаральних явищ у носоглотці. Крім того, лікування ІП зменшує загальну частоту випадків ГРВІ та кількість

ускладнень (Осідак Л.В. і співавт., 2008). У дослідженні В.А. Булгакової та співавт. (2010) у 90% дітей-учасників за умов застосування ІП тривалість лихоманки не перевищувала двох днів, що вказує на важливість активного протівірусного впливу для ліквідації симптоматики ГРВІ. На думку білоруських науковців Н.С. Парамоніної та О.А. Волкової (2010), ІП можна застосовувати не тільки для лікування, а й для профілактики ГРВІ, оскільки прийом цього препарату суттєво знижує частоту випадків захворювань і надалі. У дослідженні цих авторів ІП призначали у дозі 50 мг/кг маси тіла 3 р/тиж упродовж 4 тиж; за умов контакту з хворим на грип чи ГРВІ – 100 мг/кг маси тіла упродовж 5 днів. За умов проведення повного профілактичного курсу загальна частота первинних та вторинних випадків ГРВІ виявилася у 3,5 рази меншою, ніж у групі, що не отримувала ІП. Частота загострень на одну людину у групі ІП знизилась з $4,6\pm 0,3$ до $1,0\pm 0,1$ ($p=0,002$), водночас як у контрольній групі жодних сприятливих змін зазначено не було. Загальна тривалість загострень також була достовірно меншою.

Y. You і співавт. (2015) порівнювали ефективність та безпечність ІП з показниками ацикловіру у лікуванні рецидивуючого лабіального та генітального герпесу. У рандомізованому багатоцентровому подвійному сліпому контрольованому дослідженні прийняли участь 288 хворих, розподілених у групи ІП (1 г 4 р/добу) та ацикловіру (200 мг 5 р/добу). Треба зазначити, що пацієнти групи ІП приймали плацебо ацикловіру, яке не містило діючої речовини, і навпаки. На 3-й та 7-й день лікування рівень зменшення клінічних симптомів між групами не відрізнявся. Через 3 міс спостереження у групі ІП визначалась значно менша частота рецидивів генітального герпесу, ніж у групі ацикловіру. Автори стверджують, що за ефективністю у лікуванні лабіального та генітального герпесу ІП не поступається ацикловіру.

Гропівірін (ПАТ «Фармак», Україна) являє собою вітчизняний препарат ІП, що містить 500 мг діючої речовини в одній таблетці. Гропівірін показаний при різноманітних вірусних інфекціях, зокрема простому герпесі, вітряній віспі, цитомегаловірусній інфекції, хворобах, спричинених вірусом Епштейна-Барр, кору, паротиті, ГРВІ, папіломавірусних інфекціях, гострому вірусному енцефаліті тощо. Вплив і на РНК-віруси робить Гропівірін універсальним засобом, що не потребує точного вірусологічного визначення етіології хвороби, яке не завжди можливе у зв'язку з недостатньою матеріально-технічною базою медичного закладу, фінансовими можливостями пацієнта чи невідкладною потребою одразу розпочати лікування.

Гропівірін може застосовуватися у хворих з імунодефіцитними станами та дітей віком від 1 року. Останнє особливо варте уваги, оскільки велика кількість засобів у цьому віці протипоказана, а значна частина дітей, передусім тих, що відвідують дошкільні заклади та школи, належать до категорій тих, що часто хворіють, тобто страждають на 6 та більше гострих респіраторних захворювань на рік. Відомо, що часті епізоди хвороб дихальної системи не тільки небезпечні самі по собі, а й підвищують ймовірність формування бронхоспастичних патологій у майбутньому (Іванова Н.А., 2008; Самсигіна Г.А., Коваль Г.С., 2008). Застосування Гропівіріну у цього контингенту здатне запобігти рецидивуванню ГРВІ та зменшити тривалість випадків захворювання (Савенкова М.С., 2012; Крючкова Т.А. і співавт., 2014).

Подвійна дія Гропівіріну, тобто безпосередня протівірусна та багатофакторна імуномодулююча, робить цей засіб важливою складовою терапії інфекційних хвороб вірусної етіології, зокрема ГРВІ, особливо актуальних у зв'язку з настанням осінньо-зимового періоду.

Отже, призначення Гропівіріну дозволяє не тільки зменшити інтенсивність симптомів та прискорити одужання, а й запобігти ускладненням та подальшому рецидивуванню хвороби. Формування повноцінної імунної відповіді під впливом Гропівіріну є наслідком впливу цього засобу на декілька ланок імунітету (Т- та В-лімфоцити, природні кілери, баланс про- та протизапальних цитокінів, система комплементу тощо). Тривалий клінічний досвід застосування інозину пранобексу у світовій медицині є додатковим підтвердженням його значної ефективності та високої безпечності.

Підготувала **Лариса Стрільчук**





УНІВЕРСАЛЬНИЙ ІНСТРУМЕНТ

У БОРОТЬБІ З ВІРУСАМИ¹

ПОДВІЙНА ДІЯ¹
ПРИ ГРВІ

ДЛЯ ДОРОСЛИХ
ТА ДІТЕЙ З 1 РОКУ¹

Склад: 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу;

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Противірусні препарати для системного застосування.

Код АТХ J05A X05.

Фармакологічні властивості. Гропівірін – противірусний засіб з імуномодулюючими властивостями. Препарат нормалізує (до індивідуальної норми) дефіцит або дисфункцію клітинного імунітету. Гропівірін суттєво збільшує секрецію ендogenous гамма-інтерферону та зменшує продукування інтерлейкіну-4 в організмі. Гропівірін пригнічує синтез вірусу шляхом вбудовування інозин-оротової кислоти у полірибосоми ураженої вірусом клітини та пригнічує приєднання аденовірусної кислоти до вірусної і-РНК.

Показання. Вірусні інфекції, спричинені вірусом простого герпесу типу 1 і 2, вірусом вітряної віспи, цитомегаловірусом, вірусом Епштейна – Барр, вірусом кору, вірусом паротиту, в тому числі у хворих з імунодефіцитними станами; вірусні респіраторні інфекції; папіломавірусні інфекції шкіри та слизових оболонок: гострокінцеві кондиломи, папіломавірусна інфекція вульви, вагіни та шийки матки (у складі комплексної терапії); гострий вірусний енцефаліт (у складі комплексної терапії); вірусні гепатити (у складі комплексної терапії); підгострий склерозивний паненцефаліт (у складі комплексної терапії).

Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, подагра, гіперурикемія.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі та діти віком від 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 6 – 8 таблеток, розподілених на 3 – 4 прийоми), максимальна добова доза – 4 г.

Діти віком від 1 до 12 років: 50 мг/кг маси тіла (зазвичай 1 таблетка на 10 кг маси тіла для дитини з масою тіла 10 – 20 кг, при масі тіла більше 20 кг призначати дозу, як для дорослих) за 3 – 4 прийоми на день, максимальна добова доза – 4 г.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

1 - інструкція для медичного застосування лікарського засобу

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для лікарів та медичних установ, а також для розміщення на конференціях, семінарах та симпозиумах з медичної тематики.

Для більш детальної інформації дивіться інструкцію для медичного застосування РП UA/15404/01/01 наказ №1570 від 08.12.2017.

Виробник:

ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, 04080, Україна.

Додаткова інформація за телефоном:

+38 (044) 496-87-87,

e-mail: info@farmak.ua

Фармак