

Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике

М.С.Савенкова^{✉1,2}, Г.М.Балакирева², И.Г.Румянцева²

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;

²ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф.Войно-Ясенецкого» Департамента здравоохранения г. Москвы. 119620, Россия, Москва, ул. Авиаторов, д. 22.

✉mpsavenkov@mail.ru

Известно, что от правильного и своевременного выбора противовирусных препаратов зависит эффективность лечения детей, в том числе часто болеющих. В статье представлены данные литературы и собственный опыт по применению инозина пранобекса (Гроприносина) в педиатрической практике.

Ключевые слова: дети, острые респираторные инфекции, заболевания герпес-вирусной этиологии, Гроприносин.

Для цитирования: Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Румянцева И.Г. Показания и опыт применения инозина пранобекса в педиатрической практике. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2017; 4: 52–55.

Indications and experience in the use of inosine pranobex in pediatric practice

M.S.Savenkova^{✉1,2}, G.M.Balakireva², I.G.Rumyantseva²

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

¹117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;

²St.Luka's Clinical Research Center for Children. 119620, Russian Federation, Moscow, ul. Aviatorov, d. 22

✉mpsavenkov@mail.ru

It is known that the correct and timely choice of antiviral drugs depends on the effectiveness of treatment of children, including those who are often ill. The article presents the literature data and own experience on the use of inosine pranobex (Groprinosin) in pediatric practice.

Key words: children, acute respiratory infections, herpes-viral etiology, Groprinosin.

For citation: Savenkova M.S., Balakireva G.M., Rumyantseva I.G. Indications and experience in the use of inosine pranobex in pediatric practice. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2017; 4: 52–55.

На сегодняшний день появление препарата инозин пранобекс (Гроприносин), обладающего выраженным противовирусным и иммуномодулирующим действием, открывает важные перспективы его применения в разных областях медицины, как у детей, так и у взрослых.

Известно, что описанные 40 лет назад пурины обладают иммуномодулирующими свойствами и являются одним из основополагающих веществ, необходимых для нормальной жизнедеятельности клеток человека. Пурины постоянно присутствуют в организме, они ежедневно поступают с пищей и принимают участие во многих физиологических жизненно важных процессах в ядре клеток. Пурины широко распространены в природе, входят в структуру клеток всех живых организмов на нашей планете. Именно этот структурный компонент является основой для построения жизненно необходимых человеку нуклеиновых кислот (РНК, ДНК), а также целого ряда ферментов, нормализует энергетический обмен в организме, улучшает усвоение витаминов, полезных микро- и макроэлементов, предотвращает возникновение обменных сбоев и выполняет массу иных биологически значимых функций. В момент гибели клеток происходит разрушение пурина, сопровождающееся активным выделением мочевой кислоты. Этот процесс является естественным для человеческого организма и приносит ему существенную пользу. Мочевая кислота считается антиоксидантом и веществом, благотворно влияющим на состояние кровеносных сосудов. Однако полезные свойства данное соединение проявляет лишь в тех случаях, когда его концентрация в органах и тканях не превышает допустимую норму.

Инозин пранобекс (метизопринол) был запатентован в США в 1969 г. компанией Newport Pharmaceuticals International*. Выпускается в разных странах под различными торговыми наименованиями. В 2008 г. в России появился Гроприносин компании «Гедеон Рихтер». В настоящем обзоре будет целесообразно рассмотреть опыт применения данного препарата в разных странах постсоветского пространства, а также зарубежного.

Рассмотрим механизм действия данного препарата, основные аспекты его применения в педиатрической практике.

Инозин пранобекс по своим иммуномодулирующим свойствам относится (условно) к группе нуклеиновых кислот. Основной фармакологически активной субстанцией препарата является производное пурина – инозин. Второй компонент – соль 4-ацетамидобензойной кислоты и N,N-деметиламино-2-пропанола – повышает проницаемость биологических мембран для структуры инозина.

В основе действия препаратов данного класса лежит способность стимулировать лейкопоэз, процессы регенерации, репарации, способствующие усилению функциональной активности клеток иммунной системы. Наиболее выражен эффект стимуляции клеток фагоцитов крови – нейтрофилов, моноцитов (макрофагов), повышается антиинфекционная устойчивость, нормализуется соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, а также повышается активность Т-хелперов. Это, в свою очередь, способствует угнетению секреции провоспалительных цитокинов, в том числе фактора некроза опухоли α и интерлейкина-1 β , продуцируемых активированными моноцитами и эпителиальными клетками. Иммуномодулирующий эффект обеспечивается за счет

*В России не зарегистрирована.

ГРОПРИНОСИН

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 20, № 30 и № 50

**Борется с вирусами
в любое время года!¹**

выработки интерферона, который, в свою очередь, справляется с вирусно-бактериальными ассоциациями.

Инозин пранобекс проявляет выраженную прямую противовирусную активность в отношении большого количества ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Механизм противовирусного действия препарата связан с прямым ингибированием вирусов и усилением специфического и неспецифического иммунитета. Инозин пранобекс нарушает синтез вирусной РНК на стадии транскрипции, что делает невозможным полноценный процесс репликации вируса [2], потенцирует противовирусный эффект интерферона, ацикловира и других противовирусных препаратов [2].

На сегодняшний день изучено действие Гропринозина при гриппе и других острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ), герпес-вирусных заболеваниях, в группе часто болеющих детей (ЧБД).

В группу острых респираторных инфекций (ОРИ) входят следующие вирусы: грипп, парагрипп, риновирусная инфекция, аденовирусная, респираторно-синциальная инфекция, реовирусная, коронавирусная, метанемовирусная (HMPV), бокавирусная (HBoV). Известно, что клиническая симптоматика респираторных инфекций во многом зависит от биологических свойств вирусов, их тропизма к слизистой оболочке дыхательного тракта. Для окружающих эпидемиологическую опасность определяют два фактора: количество вируса в слизи верхних дыхательных путей и выраженность катарального синдрома у больного человека. В среднем продолжительность инкубационного периода определяется типом вируса и составляет от нескольких часов (например, при гриппе), до нескольких дней – при других ОРИ.

Анализ известных сайтов, отражающих динамику заболеваемости респираторными инфекциями, в частности, Роспотребнадзор, показал, что подъем респираторных заболеваний в 2015–2017 гг. начинается в декабре–январе и продолжается фактически по апрель. Однако четкая статистика по гриппу и гриппоподобным заболеваниям в России практически отсутствует.

В эпидемическом сезоне 2016–2017 гг. циркулировали следующие разновидности вируса гриппа:

- А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09.
- В/Брисбен/60/2008.
- А/Тонконг/4801/2014(H3N2).

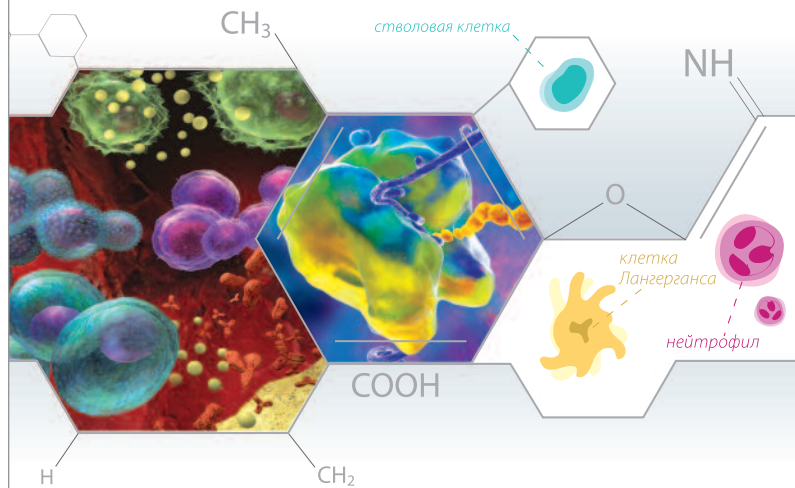
В разных странах мира, в частности, в Китае, Корее, Вьетнаме, Юго-Восточной Азии, США выявлены новые подтипы вирусов птичьего гриппа и отдельные случаи заболевания: H7N9, H10N8, H5N8, H5N6, H5N1.

При респираторных заболеваниях изменяются защитные механизмы, составляющие основу мукозального иммунитета. У ЧБД выявляются разные нарушения в местном иммунитете, способности к выработке интерферона, снижению содержания секреторного иммуноглобулина (Ig) А. При детальном обследовании выявляются признаки вторичного иммунодефицита либо иммунного дисбаланса, которые могут проявляться количественным и функциональным дефицитом Т-лимфоцитов, изменением синтеза цитокинов, транзитным дефицитом IgG и IgA; дефицитом гранулоцитарного хемотаксиса, дефицитом антимикробной активности и др. [3].

Лечение гриппа и других респираторных инфекций

Во многом эффективность лечения ОРИ зависит от индивидуальной чувствительности к противовирусным препаратам и средствам, содержащим интерферон. К примеру, амантадин и римантадин – препараты, относящиеся к классу адамантанов, в отношении гриппа А и В – неэффективны и не рекомендованы для противогриппозного лечения.

Ингибиторы нейраминидаз для перорального применения (осельтамивир и занамивир) сохраняют свою эффективность при лечении гриппа А и В разной степени тяжести. Резистентных штаммов крайне мало: 1–2% (для осельтамивира) и 0,001% (для занамивира) [4]. За рубе-



**Иммуностимулирующий препарат
с противовирусной активностью
для комплексной терапии вирусных инфекций
у взрослых и детей¹**

- Блокирует размножение вирусов¹
- Активирует противовирусный иммунитет¹



П N005951/01



ГЕДЕОН РИХТЕР

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия): г. Москва
119049, 4-й Добрынинский пер., д. 8
Тел.: (495) 987-15-55, Факс: (495) 987-15-56 e-mail:
centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин

жом существует еще один противогриппозный препарат – перамивир – для внутривенного введения при тяжелых формах, однако у нас в стране он пока не зарегистрирован. При лечении других ОРВИ используются препараты, содержащие интерферон, в разных формах (свечи, таблетки), которые применяются в детской практике в разные возрастные периоды.

Биодоступность инозина пранобекса высокая (более 90%), а полная элиминация его метаболита – мочевой кислоты – из организма происходит в течение 48 ч, следовательно, кумуляции его в организме не происходит. Гроприносин может применяться как у взрослых, так и у детей с 3-летнего возраста при гриппе и других ОРВИ. Рекомендуемая доза 50 мг/кг в сутки, разделенная на 3–4 приема в течение 5–10 дней (при необходимости суточную дозу препарата увеличивают до 100 мг/кг). При тяжелых клинических проявлениях доза подбирается индивидуально и может увеличиваться. Схемы лечения при разных инфекциях могут быть разными также и по продолжительности.

Поскольку инозин пранобекс выделяется в форме мочевой кислоты, при длительном его применении целесообразно проверять уровень мочевой кислоты в сыворотке крови.

С 2008 г. у нас в стране был накоплен опыт применения эффективности Гроприносина у детей и взрослых при ОРВИ, герпес-вирусных инфекциях, вирусно-бактериальных инфекциях, ангине, у детей с частыми респираторными заболеваниями.

Установлено, что Гроприносин обладает выраженным противогриппозным действием, снижая продукцию вирусов гриппа А и В [5]. Инозин пранобекс обладает противовирусным действием в отношении гриппа А и В. Ингибирующее действие препарата на репродукцию вирусов гриппа было выявлено как при предварительной обработке культуры клеток (профилактический режим), так и при внесении препарата непосредственно после инфицирования клеток (терапевтический режим).

Особая актуальность Гроприносина связана с его применением в период эпидемии гриппа и ОРВИ, а также у больных с обострением герпетических инфекций. По результатам собственного сравнительного исследования эффективности противовирусных препаратов (ацикловир, умифеновир, инозин пранобекс, меглюмина акридонацетат) у ЧБД (n=58) с подтвержденным герпес-вирусным инфицированием лучший результат был получен при лечении препаратом инозин пранобекс (эффект отмечен в 77% случаев). При лечении другими препаратами эффективность была значительно ниже: ацикловиром – 50%, умифеновиром – 33%, меглюмином акридонацетатом – 30%. При лечении герпес-вирусных смешанных инфекций в настоящее время препаратом выбора считается инозин пранобекс [6].

Высокая клиническая эффективность Гроприносина была доказана у ЧБД с диагностированной цитомегаловирусной инфекцией (ЦМВ) [7].

Гроприносин сокращал продолжительность клинических проявлений аденовирусной и герпес-вирусной инфекции, причем отмечено, что эффект более выражен при раннем его назначении [8].

Известно, что инфекционный мононуклеоз (ИМ) – актуальная проблема современности. В Республике Беларусь был проведен сравнительный анализ динамики клинической картины заболевания ИМ в двух группах – у получавших и не получавших Гроприносин. Механизм противовирусного эффекта обусловлен прямым ингибированием вирусов, а также процессами усиления специфического и неспецифического иммунитета. Прямой противовирусный иммунитет объясняется нарушением синтеза вирусной РНК. В результате был сделан вывод, что включение Гроприносина в комплексную терапию детей с ИМ приводит к сокращению продолжительности клинических симптомов: лихорадки, аденоидита, тонзиллита, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии [9].

Аналогичное исследование было проведено в отношении лечения ветряной оспы и опоясывающего герпеса [10].

В 2016 г. было опубликовано многоцентровое клинико-эпидемиологическое исследование ГОРИЗОНТ (Сравнительная оценка эффективности Гроприносина и общепринятой терапии у часто и длительно болеющих респираторно-вирусными Заболеваниями пациентов). Целью исследования было сравнение эффективности, переносимости и долгосрочного противорецидивного эффекта препарата Гроприносин и общепринятой терапии у взрослых пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными инфекциями. В проспективном сравнительном рандомизированном многоцентровом открытом наблюдательном исследовании принимали участие 103 практикующих врача, 92 лечебных учреждения в 19 городах России. В исследование были включены 1047 пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными инфекциями с ОРВИ и/или герпес-вирусной инфекцией [11]. В 1-й группе пациентов получали Гроприносин, а во 2-й контрольной группе – разные противовирусные препараты – ацикловир, валацикловир, имидазолилэтанамид, умифеновир, римантадин). В основной группе эффективность лечения была выше 97,7%, в контрольной – 79,6% [11].

В итоге большого исследования было сделано заключение, что в подавляющем большинстве случаев терапия Гроприносином характеризовалась высокой безопасностью, нежелательные явления были отмечены у 0,4% пациентов основной группы и у 0,7% пациентов группы сравнения. Назначение Гроприносина позволило снизить частоту рецидивов респираторных и герпес-вирусных инфекций, избежать осложнений [11].

Отличительной особенностью препарата является его высокая безопасность. Вероятность побочных эффектов достаточно низкая.

Приводим клинический пример течения заболевания и лечения у ребенка из группы ЧБД.

Мальчик 4 лет 6 мес. Со слов мамы у ребенка отмечаются частые, практически ежемесячные, респираторные заболевания (бронхиты, отиты), по поводу которых он неоднократно получал антибиотикотерапию.

Из анамнеза: ребенок от второй беременности, вторых срочных родов, родился доношенным, масса тела при рождении – 3600 г, длина 53 см. Грудное вскармливание до 3 лет. Не вакцинирован – из-за отказа родителей. Наблюдался у ЛОР-врача, в 2016 г. была проведена аденомотомия.

Ребенок был госпитализирован в НПЦ специализированной помощи детям им. В.Ф.Войно-Ясенецкого 17.11.2016.

При поступлении состояние средней тяжести, не лихорадит. Отмечаются гиперемия зева, увеличение лимфоузлов шейной и других групп размерами до 1,0×1,0 см, до 3–4 штук в группе. Со стороны сердца – выслушивается систолический шум вдоль левого края грудины. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см, селезенка не пальпируется. Мочеиспускание безболезненное, стул нормальный.

В общем анализе крови от 18.11.2016 преобладает лимфоцитоз (до 65%), со стороны других показателей изменений нет. Лейкоциты – $9,2 \times 10^9/\text{л}$.

Биохимический анализ крови, анализ мочи – без патологии.

Электрокардиография от 21.11.16 – миграция водителя ритма, частота сердечных сокращений – 85 уд/мин, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. Синдром ранней реполяризации желудочков.

В посевах из зева и носа – *Staphylococcus aureus* 10^6 КОЕ/мл, чувствительный к стафилококковому бактериофагу и многим антибиотикам.

При серологическом исследовании крови выявлена персистирующая ЦМВ-инфекция – IgG>5,0 (норма до

0,25), персистирующий вирус Эпштейна–Барр и вирус герпеса 6-го типа; внутриклеточные инфекции – *Chlamydia pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae* – отрицательные. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в зеве выявила положительные результаты к ЦМВ, вирусу Эпштейна–Барр, вирусу герпеса человека 6-го типа, в моче – положительный ЦМВ.

Принимая во внимание основной диагноз – смешанную герпес-вирусную инфекцию, а также наличие дисбиоза зева с преобладанием золотистого стафилококка, было назначено лечение:

- инозин пранобекс (Гроприносин) по 500 мг 2 раза в день – 10 дней;
- стафилококковый бактериофаг по 5 мл – 3 раза в день в течение 3 нед.

От антибактериальной терапии в данном случае воздержались.

Рекомендовано прийти с контрольными анализами и данными ПЦР – через 2,5–3 мес. Однако родители привезли ребенка на контрольное обследование спустя 6 мес, 12.05.2017. За этот период времени ребенок не болел. Самочувствие удовлетворительное, жалоб не предъявлял, зев не гиперемирован. Лимфоузлы пальпировались безболезненные, тонзиллярные – до 1,0 см, остальные – не пальпировались. При взятии контрольных анализов отмечалась положительная динамика – отрицательные серологические результаты относительно вируса Эпштейна–Барр и вируса герпеса человека 6-го типа. ПЦР-диагностика у всех отрицательная, кроме ЦМВ (ПЦР – зев – отрицательно, ПЦР – моча – положительно). Выявлена *Haemophilus parainfluenzae* 10⁶ КОЕ/мл (зев).

Принимая во внимание положительную клиническую и лабораторную динамику, рекомендовано продолжить лечение – назначен повторный курс Гроприносина (10 дней), в сочетании с бактериальными лизатами, интерфероном человеческого рекомбинантным α2β. Ребенок находится под наблюдением с рекомендациями контрольного обследования через 3 мес.

Таким образом, группа ЧБД – это дети, требующие обязательного этиотропного подхода, с индивидуальным подбором лекарственных препаратов – противовирусных, интерферонсодержащих, иммунозаместительных. В данном случае курсами нами был применен Гроприносин с позитивным эффектом. Несмотря на наличие патогенных бактериальных возбудителей, антибиотикотерапия не потребовалась.

В заключение следует подчеркнуть, что спектр антигерпетических препаратов ограничен. Не все иммуномодулирующие препараты эффективны в педиатрической практике – имеется индивидуальная чувствительность. Гроприносин выгодно отличается от других препаратов своим широким спектром действия на вирусы разных групп (ОРИ, герпес-вирусы, кори, энтеровирусы и другие), показал свой положительный лечебный эффект при смешанной вирусно-бактериальной инфекции. Может сочетаться с другими противовирусными препаратами, усиливая противовирусный эффект.

Сведения об авторах

Савенкова Марина Сергеевна – д-р мед. наук, проф., зав. курсов функциональной диагностики в педиатрии при кафедре клинической функциональной диагностики ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф.Войно-Ясенецкого». E-mail: mpsavenkov@mail.ru

Балакирева Галина Михайловна – канд. мед. наук, врач высшей квалификации, зав. педиатрическим отд-нием, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Румянцова Ирина Геннадьевна – врач-педиатр педиатрического отд-ния, ГБУЗ «НПЦ специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф.Войно-Ясенецкого»

Литература/References

1. Беляева Л.М. Гроприносин в комплексном лечении часто болеющих детей. Мед. новости 2007; 8: 43–6. / Belyaeva L.M. Groprinosin v kompleksnom lechenii chasto boleiushchikh detei. Med. novosti 2007; 8: 43–6. [in Russian]
2. 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). / Mynbaev O.A., Manukhin I.B., Tsarev V.N. Inozin, proizvodnyi purinov – natural'nyi vysokoefektivnyi immunomoduliruiushchii agent u trudnykh bol'nykh s narusheniami v immunnoi sisteme. Novosti meditsiny i farmatsii. 2010; 19 (http://www.mif-ua.com/archive/article_print/14715). [in Russian]
3. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. Фарматека. 2012; 1: 10–3. / Karaulov A.V. Immunomodulatory v profilaktike i lechenii respiratornykh infektsii u detei. Farmateka. 2012; 1: 10–3. [in Russian]
4. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Рычкова С.В., Чернова Т.М. Грипп у детей в современных условиях (Методические рекомендации для врачей всех специальностей). СПб: СпецЛит, 2017. / Timchenko V.N., Pavlova E.B., Rychkova S.V., Chernova T.M. Gripp u detei v sovremennykh usloviakh (Metodicheskie rekomendatsii dlia vrachei vsekh spetsial'nostei). SPb: SpetsLit, 2017. [in Russian]
5. Сергиенко Е.Н., Шмелева Н.П., Германенко И.Г., Грибкова Н.В. Грипп у детей: клинико-эпидемиологические особенности и новые возможности терапии. Новости медицины и фармации. 2010; 3 (308): 12–3. / Sergienko E.N., Shmeleva N.P., Germanenko I.G., Gribova N.V. Gripp u detei: kliniko-epidemiologicheskie osobennosti i novye vozmozhnosti terapii. Novosti meditsiny i farmatsii. 2010; 3 (308): 12–3. [in Russian]
6. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов. Лечащий врач. 2011; 3: 58–64. / Savenkova M.S. Mnogolikaia ostraiia respiratornaia infektsiia: ot osnovnykh vozбудителей k vyboru preparatov. Lechashchii vrach. 2011; 3: 58–64. [in Russian]
7. Петрова Т.И., Андреева Н.П., Леженина С.В. и др. Возможности иммуноотропной терапии часто болеющего ребенка в практике врача педиатра. В сб. научных статей VIII Российской научно-практической конференции с международным участием. Казань, 2016; с. 430–3. / Petrova T.I., Andreeva N.P., Lezhnina S.V. i dr. Vozmozhnosti immunotropnoi terapii chasto boleiushchego rebenka v praktike vracha peditra. V sb. nauchnykh statei VIII Rossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem. Kazan', 2016; s. 430–3. [in Russian]
8. Акулич Н.Ф., Кривенко Н.А., Хныков А.М. и др. Опыт применения Гроприносина при лечении социально значимых вирусных инфекций. Мед. новости. 2009; 6: 51–3. / Akulich N.F., Krivenko N.A., Khnykov A.M. i dr. Opyt primeneniia Groprinosina pri lechenii sotsial'no znachimykh virusnykh infektsii. Med. novosti. 2009; 6: 51–3. [in Russian]
9. Лагир Г.М., Сташкевич Е.В., Щербицкая Ж.М., Кудрин А.П. Применение Гроприносина при лечении инфекционного мононуклеоза у детей. Мед. новости. 2009; 14: 1–2. / Lagir G.M., Stashkevich E.V., Shcherbitskaia Zh.M., Kudrin A.P. Primenenie Groprinosina pri lechenii infektsionnogo mononukleozu u detei. Med. novosti. 2009; 14: 1–2. [in Russian]
10. Германенко И.Г. Ветряная оспа: новые подходы в лечении «старых» детских инфекций. Мед. новости. 2009; 2: 15–7. / Germanenko I.G. Vetrynnaia ospa: novye podkhody v lechenii «starykh» detskikh infektsii. Med. novosti. 2009; 2: 15–7. [in Russian]
11. Латышева Т.В., Павлова К.С. Сравнительная оценка эффективности Гроприносина и общепринятой терапии у пациентов, часто и длительно болеющих респираторными вирусными заболеваниями. Клиническая фармакология и терапия. 2016; 26 (4): 36–40. / Latysheva T.V., Pavlova K.S. Sravnitel'naiia otsenka effektivnosti Groprinosina i obshchepriinatoi terapii u patsientov, chasto i dlitel'no boleiushchikh respiratornymi virusnymi zabolevaniami. Klin. farmakologiya i terapiia. 2016; 26 (4): 36–40. [in Russian]