

Комбинированные растительные препараты в лечении респираторных заболеваний верхних дыхательных путей у детей

Н.П. Гяделова, кафедра педиатрии № 2 Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – наиболее распространенные в мире инфекционные заболевания, которые ассоциируются со значительными социальными, медицинскими, экономическими потерями и остаются серьезной проблемой здравоохранения практически во всех странах мира (В.В. Бережной, 2006).

→ В глобальном масштабе почти 90% населения как минимум один раз в год переносят одну из респираторных инфекций вирусной этиологии, что в целом предопределяет высокую заболеваемость и даже влияет на показатель смертности (А.А. Руденко, 2006). По данным ВОЗ, ежегодно регистрируется почти 4,5 млн летальных исходов вследствие ОРВИ и их осложнений. В Украине гриппом и другими ОРВИ ежегодно болеют от 9 до 16 млн лиц (О.С. Голубка, 2011). ОРВИ составляют около 80-90% всех инфекций дыхательных путей у детей (N. Roncevic et al., 2002).

Широкая распространенность острых респираторных инфекций (ОРИ) обусловлена их полиэтиологичностью (установлено более 200 (!) вирусных и бактериальных возбудителей (табл. 1), изменчивостью вируса гриппа, значительной активностью механизма передачи инфекционного агента, ограниченной потенциальной эффективностью способов профилактики, а также особенностью эпидемического процесса: выделение вируса от переболевших гриппом А отмечается до 22-25 дней, гриппом В – до 30 дней,

парагриппом – до 36 дней, риносинцитиальной (РС) инфекцией – до 26-44 дней от начала заболевания, аденовирусной инфекцией – до 40 дней, энтеровирусной инфекцией – до 5-15 мес; «здоровое» носительство (школьники – до 9%) при респираторном микоплазмозе и выделение микоплазмы имеют место до 2-3 мес после выздоровления (В.П. Дринецкий и соавт., 2003; R.F. Jacobs, 2000). Многие из этих возбудителей циркулируют в общей популяции круглогодично и вызывают



Н.П. Гяделова,
кафедра педиатрии № 2
Национальной медицинской академии
последипломного образования
им. П.Л. Шупика, г. Киев



Не
С

У
П
З



ПАНАЦ
ПРЕПА
РОКУ/20

1. Сучасна
2. Сучасна
3. Препарат
Доцільні

Синупрет®
Синупрет®

ТОВ "Біон
Матеріал п

Таблица 1. Этиология ОРВИ

| Респираторные вирусы | Другие вирусы | Бактериальные агенты | Грибковые агенты | Другие возбудители |
|---|---|---|-------------------------|---------------------------------------|
| Ортомиксовирусы: <i>вирусы гриппа</i> Парамиксовирусы: <i>вирусы парагриппа, РС-вирус, метаневмовирус человека</i> Коронавирусы Пикорнавирусы: <i>риновирусы, вирусы Коксаки, вирусы ЕСНО</i> Реовирусы: <i>орторевовирусы</i> Аденовирусы Парвовирусы: <i>бокавирус человека</i> Полиомавирусы: <i>KI-и WU-вирусы</i> | Вирус простого герпеса Цитомегаловирус Вирус кори | <i>S. pyogenes</i> <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> <i>K. pneumoniae</i> | <i>Candida albicans</i> | Хламидия Микоплазма Пневмоциста |

заболевания вне зависимости от сезона, некоторые способны формировать эпидемическую ситуацию (что происходит практически ежегодно с вирусом гриппа). Но даже в неэпидемический период частота ОРВИ во много раз превышает таковую любой другой инфекционной патологии.

Нередко врач имеет дело с инфекцией смешанного генеза, поскольку вирусная инфекция может осложняться бактериальной. Присоединение бактериальной инфекции приводит к нарастанию тяжести заболевания и повышению риска развития осложнений. Чем младше ребенок, тем больше вероятность возникновения у него осложнений. Эта вероятность уменьшается на 20% каждые последующие 6 лет жизни ребенка (R.J. Whitley, F.G. Hayden, K.S. Reisinger et al., 2001).

Среди основных групп пациентов, часто болеющих ОРВИ, – дети младшего возраста (Heikkinen et al., 2003) (рис.).

Причинами частых заболеваний детей раннего возраста могут являться как анатомо-физиологические особенности респираторного тракта, так и транзиторная возрастная специфика иммунной системы данной группы пациентов – незрелость

и неэффективность иммунных механизмов. Формирование иммунитета у детей завершается в основном к 12-14 годам, к этому возрасту количественные и функциональные характеристики иммунной системы соответствуют показателям у взрослых.

Среди анатомо-физиологических особенностей органов дыхания детей младшего возраста, которые существенно влияют на формирование клинической картины и тяжесть течения ОРВИ/ОРВИ, следует отметить наиболее значимые.

- Узкие носовые ходы, нежная, тонкая, хорошо васкуляризированная на всем протяжении дыхательного тракта слизистая оболочка, что способствует быстрому развитию отека, нарушению носового дыхания. У детей младшего возраста незначительное воспаление слизистой оболочки носа вызывает резко выраженное затруднение носового дыхания.

- Евстахиева труба короткая, широкая, прямая, расположена горизонтально, что способствует распространению инфекционно-воспалительного процесса на среднее и внутреннее ухо (частые отиты и отомитриты).

- Анатомо-физиологические особенности детской гортани и трахеи

(форма, слизистая оболочка, подслизистая основа, особенности хрящевого скелета и др.) объясняют частые ларингиты/ларинготрахеиты с явлениями стенозирования.

- Бронхи имеют относительно и абсолютно узкий просвет, движение в бронхиолах более медленное, чем в бронхах, что обуславливает частые закупорки слизистыми пробками и частые бронхолиты; слабость и неэффективность кашлевых точек у детей младшего возраста вследствие слабого развития мышечных и эластичных волокон.

- Обильная васкуляризация легких, хорошее кровенаполнение способствуют увеличению частоты гипостатических (застойных) пневмоний.

- Обилие интерстициальной ткани в легких повышает риск развития интерстициальных (немых) пневмоний.

- Недостаточное развитие эластической ткани объясняет частоту ателектазов, эмфизем.

Клиническая картина ОРВИ у детей многообразна и характеризуется поражением практически всех отделов дыхательного тракта. Наиболее характерные клинические проявления ОРВИ в зависимости от этиологии заболевания представлены в таблице 2.

| Таблица 2. Характерные клинические проявления ОРВИ в зависимости от этиологии заболевания | |
|---|--|
| Характерные клинические проявления | Возбудитель |
| Ринит, риносинусит, ринофарингит | Все респираторные вирусы |
| Бронхит, бронхиолит | РС-вирусы, вирусы парагриппа, аденовирусы, бокавирусы, коронавирусы, полиомавирусы, метапневмовирусы |
| Трахеит, ларинготрахеит, стенозирующий ларингит (ложный круп) | Вирусы парагриппа, гриппа, аденовирусы, РС-вирусы |
| Фаринготонзиллит | Аденовирусы, вирусы Коксаки А, В |
| Герпетическая ангина | Вирусы Коксаки А, В |
| Фарингоконъюнктивальная лихорадка | Аденовирусы |

В практике педиатра наиболее часто приходится сталкиваться с такими клиническими вариантами течения ОРВИ/ОРИ, как ринит, риносинусит, ринофарингит, бронхит.

Подбор эффективной и безопасной этиотропной и патогенетической терапии ОРВИ/ОРИ у детей является сложной задачей. Лечебная тактика ОРВИ у детей включает противовирусные препараты или, по показаниям, антибиотики, муколитики и отхаркивающие средства, иммуномодулирующую, симптоматическую терапию (жаропонижающие, бронхолитики, деконгестанты и др.), немедикаментозные методы, профилактику повторного заражения (Л.В. Заплатникова, 2009; приказ МЗ Украины от 13.01.2005 г. № 18).

В настоящее время для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ используются противовирусные препараты нескольких групп (приказ МЗ Украины от 13.01.2005 г. № 18):

- блокаторы М₂-каналов;
- ингибиторы нейраминидазы;
- интерфероны и индукторы интерферонов.

Из препаратов первой группы в Украине рекомендовано применение римантадина и римантадин-полисахаридного комплекса. Недостатком производных римантадина являются узкий спектр действия (неэффективность при гриппе В), возрастные ограничения, наличие

ряда противопоказаний (заболевания печени, почек, щитовидной железы и др.), высокая вероятность развития нежелательных реакций (А.И. Синопальников, 2009). Кроме того, широкое использование ингибиторов М₂-каналов привело к появлению большого числа устойчивых штаммов вирусов гриппа. В США уровень резистентности вирусов сезонного гриппа А к адамантанам значительно возрос – с 1,9% в эпидемическом сезоне 2003-2004 гг. до 92% в сезоне 2005-2006 гг. (А. Rick et al., 2006). Это послужило основанием для запрета использования препаратов адамантанового ряда в сезоне 2005-2006 гг. (CDC Prevention and Control of Influenza. – MMWR. 2006, Vol. 55. P. 44-46). По данным российских исследований, резистентность эпидемических вирусов гриппа к римантадину выросла с 9,5% в сезоне 2002-2003 гг. до 44% в сезоне 2005-2006 гг. (М. Ротанов, 2007) и 49% в сезоне 2006-2007 гг. (Роспотребнадзор, 2008). В НИИ гриппа РАМН (г. Санкт-Петербург, РФ) за эпидсезон 2010-2011 гг. на устойчивость к римантадину при помощи теста на подавление вирусной продукции были исследованы 82 вируса гриппа типа А. Все они оказались устойчивыми к указанному препарату.

Ингибиторы нейраминидазы озелтамивир и занамивир эффективны

для лечения гриппа А (в том числе пандемического) и В, но не используются для лечения других ОРВИ, т. к. обладают селективным действием только на нейраминидазу вируса гриппа. К недостаткам этой группы противогриппозных препаратов следует отнести частые побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта и рост резистентности к ним вирусов гриппа. Так, по данным ВОЗ, в сезоне 2007-2008 гг. на территории Европейского региона было выявлено 25% резистентных к озелтамивиру штаммов вируса гриппа А/Н1N1. Максимальный уровень резистентности к ингибиторам нейраминидазы был зарегистрирован в Норвегии (67%). Высокий уровень резистентности был отмечен в России (45%), Франции (47%), Бельгии (53%), Украине (34%) (ВОЗ, 2008). Данные исследования резистентности к противовирусным препаратам, собранные за период с 01.10.2008 г. по 01.10.2009 г. в США (<http://cdc.gov/flu/weekly/weekly-archives2008-2009/weekly39.htm>), свидетельствуют о росте устойчивости сезонного гриппа А/Н1N1 (кроме пандемического) к озелтамивиру до 99,6%.

На сегодня нормативными документами МЗ Украины для лечения и профилактики гриппа и других ОРВИ у детей (приказ МЗ Украины

от 13.01.2005 г. № 18) рекомендуется применение рекомбинантных интерферонов и индукторов интерферонов. Выработка интерферонов – первая линия защиты клетки от вирусной инфекции, значительно опережающая синтез специфических антител и другие факторы иммунитета (Р.М. Хаитов, 2000). Механизм действия и спектр активности индукторов интерферона и интерферонов аналогичны, однако первые имеют целый ряд преимуществ перед экзогенными интерферонами. В частности, образование эндогенного интерферона при введении индукторов интерферона является более физиологичным процессом, чем постоянное введение больших доз интерферона, которые быстро выводятся из организма и угнетают образование собственных аутологических интерферонов по принципу отрицательной обратной связи. Индукторы интерферона в отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных интерферонов не приводят к образованию в организме пациента антител к интерферону, слабоаллергенны, вызывают пролонгированную продукцию эндогенного интерферона в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтического и профилактического эффектов (Р.М. Хаитов, 2000; Ф.И. Ершов, 1997; А.М. Печінка, 2010; Е.Р. Selkova et al., 2001). Существенным недостатком индукторов эндогенного интерферона является наличие возрастных ограничений к их применению.

Несомненно, специфическая иммуностимуляция является наиболее эффективным методом профилактики инфекционных заболеваний. Однако возможности вакцинопрофилактики ОРВИ ограничены лишь иммунизацией против гриппа. Статистика МЗ Украины свидетельствует, что доля населения, вакцинированного против гриппа, крайне мала: за эпидемический сезон 2012-2013 гг.

этот показатель составил всего лишь 0,73% от общей численности населения. К сожалению, вакцины против аденовирусной инфекции, парагриппа, РС-инфекции, риновирусной инфекции и др. на сегодняшний день не разработаны.

Неоправданно часто с первых дней ОРВИ детям назначают антибактериальную терапию с целью предупреждения бактериальных осложнений, что усугубляет проблему резистентности микроорганизмов, обусловленную избыточным или неадекватным применением антибиотиков. ОРИ в 90% случаев имеют вирусную этиологию. С учетом этого в подавляющем большинстве случаев при неосложненных ОРВИ у детей назначение антибактериальных препаратов не показано (R.F. Jacobs, 2000; V. Snow, 2001). При этом частота необоснованного назначения антибактериальных препаратов при ОРИ у детей достигает 70-90%. Профилактическое назначение антибиотиков при ОРВИ неоправданно, так как не приводит к снижению частоты бактериальных осложнений.

По данным В.К. Таточенко (2003), антибиотики не показаны и в ситуации, когда заболевание сопровождается ринитом, конъюнктивитом, затемнением синусов, ларингитом, крупом, бронхитом или обструкцией в первые 10-14 дней. Тем не менее в перечисленных случаях педиатры редко удерживаются от соблазна назначить антибактериальный препарат как амбулаторно, так и в стационаре.

Принципы назначения антибактериальной терапии при ОРВИ четко сформулированы в протоколах лечения, утвержденных МЗ Украины:

- повышение температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$ в течение 3 дней и/или лейкоцитоз $>15 \times 10^9/\text{л}$ без четко установленной причины;
- повышение температуры тела до 38°C на 3-5-й день после ее нормализации;

- наличие одышки без признаков обструкции и асимметрии хрипов;
- наличие бактериальных осложнений, обострение хронических очагов инфекции, подозрение на микоплазменную инфекцию;
- у детей, больных гриппом, с повышенным риском возникновения бактериальных осложнений (наличие хронических заболеваний бронхолегочной и сердечно-сосудистой систем; иммунодефицитных состояний, ВИЧ-инфекции, гемолитических анемий, гемоглобинопатий, асплении; на фоне иммуносупрессивной терапии).

Патогенетически обоснованной является противовоспалительная и мукоактивная терапия, направленная на устранение отека, восстановление дренажной функции дыхательных путей и трофики слизистых оболочек. С позиции токсикологической безопасности, отсутствия возрастных ограничений, спектра фармакологической активности среди многих методов лечения респираторных заболеваний у детей особое место принадлежит патогенетической терапии препаратами растительного происхождения.

Преимуществами фитотерапии являются (А.Е. Абатуров, 2011):

- биологическое сродство между действующими компонентами растений и физиологически активными веществами организма;
- поливалентность действия;
- возможность длительного и безопасного применения;
- эффективность в качестве монотерапии при легком течении заболевания;
- совместимость с синтетическими лекарственными препаратами;
- повышение эффективности медикаментозной терапии при использовании в качестве поддерживающего лечения.

Несомненным преимуществом фитопрепаратов является возможность минимизировать медикаментозную

нагрузку на детский организм благодаря разнонаправленности действия активных фитокомпонентов. Однако необходимо отметить, что растительное происхождение лекарственного средства еще не означает его полной безопасности для ребенка, особенно раннего возраста. К недостаткам терапии традиционными фитосборами следует отнести возможность загрязнения растительного сырья экологическими поллютантами (пестицидами, солями тяжелых металлов), часто непредсказуемый клинический эффект, обусловленный сложностью стандартизации условий выращивания сырья, несовершенством методов получения экстрактов, а также низкую эффективность, отсутствие научной доказательной базы в отношении эффективности и безопасности.

Благодаря фитонирингу – инновационной разработке в фитотерапии – в настоящее время в арсенале практического врача имеются фитопрепараты с доказанной клинической эффективностью, не только не уступающие по эффективности синтетическим препаратам, но часто обладающие и явными преимуществами.

Широкий спектр фармакологических эффектов, разнообразие лекарственных форм, наличие доказательной базы относительно эффективности и безопасности позволяет,

избегая полипрагмазии, широко использовать в терапии ОРВИ/ОРЗ у детей комплексные стандартизованные фитониринговые препараты Синупрет® и Бронхипрет®.

Растительный препарат Синупрет® компании Bionorica SE применяется в Германии более 80 лет. В состав препарата входит специальный экстракт BNO 101, стандартизованный по содержанию биологически активных веществ лекарственных растений.

Активные компоненты растений, входящих в состав Синупрета, дополняют друг друга по своим фармакологическим свойствам и клиническим эффектам. Секретолитические свойства Синупрета реализуются с помощью 2 механизмов – прямого секретолитического и рефлекторного отхаркивающего действия. Непрямой секретолитический эффект обусловлен эффектами сапонинов и рефлекторным секретолитическим действием (активация n. vagus). В 2011 г. американским исследователям Wirgin и соавт. удалось раскрыть второй механизм секретолитического действия Синупрета, который заключается в повышении трансэпителиального транспорта ионов хлора в слой фазы золя секрета дыхательных путей. Этот эффект приводит к повышению гидратации золя, улучшению его реологических свойств и ускорению колебаний ресничек мерцательного

эпителия. Помимо реактивации мукоцилиарного транспорта Синупрет® обнаруживает достаточно выраженный противовирусный эффект, реализуемый за счет двух механизмов: индукции синтеза интерферона и обнаруженной в 2012 г. группой немецких ученых способности дозозависимо ингибировать нейраминидазу у широкого спектра вирусов гриппа, парагриппа, а также РС-вируса. Указанные 3 вируса являются частыми возбудителями инфекций придаточных пазух носа, особенно у детей (А.С. Лопатин, 2002). В исследовании В. Glatthaar и соавт. *in vitro* на клетках-мишенях было показано, что Синупрет® в виде капель, экстракт цветков первоцвета и экстракт травы вербены в нетоксичных для тканевых культур концентрациях подавляет образование колоний вирусов гриппа А, парагриппа 1 типа, РС-вируса. В качестве веществ сравнения использовались амантадин и рибавирин (В. Glatthaar et al., 1995). Экстракты ингибировали образование колоний вирусов в клеточной культуре с дозозависимым эффектом.

Сравнительные исследования *in vivo* подтвердили прямое антибактериальное действие Синупрета, в большей степени по отношению к грамположительным возбудителям (С. Ismail, 2005). Препарат потенцирует действие антибиотиков, причем этот эффект был доказан в контролируемых исследованиях (М. Zimmer, 1985; R.W. Marz, 1999). Результаты двойного слепого плацебо контролируемого рандомизированного исследования, проведенного в Германии, подтвердили, что в случае острого или обострения хронического синусита добавление Синупрета к стандартной антибиотикотерапии повышает ее эффективность примерно на 35% (N. Neubauer, R.W. Maerz, 1994; P. Stierna et al., 2002).

Как показано в исследовании Т. Ziska (1995), противовоспалительное

| Синупрет. Фармакологические эффекты | | | | | | |
|-------------------------------------|--------------------|-------------------|------------------|------------------|-----------------|-----------|
| Фармакологические эффекты | Корень Генцианы | Цветки примулы | Трава вербены | Цветки бузины | Трава щавеля | Синупрет® |
| | Секретолитическое | + | + | + | + | |
| Противовоспалительное | | + | | | + | + |
| Противовирусное | | + | + | | | + |
| Антибактериальное | | + | | | + | + |
| Иммуномодулирующее | | | + | | + | + |

и противоотечное действие Синупрета сопоставимы с таковым фенилбутазона. Синупрет® в форме капель дозозависимо ингибирует циклооксигеназу и, следовательно, снижает образование медиатора воспаления простагландин Е₂ (Н. Wagner et al., 1997).

Синупрет® стимулирует неспецифическую защиту организма, увеличивая количество фагоцитов, индуцирует гранулоцитарный фагоцитоз, активность нейтрофильных гранулоцитов и тканевых макрофагов, различных популяций лимфоцитов (Н. Ito et al., 1982; U. Schwenk, 1997), усиливает противовирусный иммунитет (увеличивая продукцию α- и особенно γ-интерферонов), повышает высвобождение интерлейкинов 1, 6 и простагландинов, изменяет соотношение CD4/CD8 в сторону увеличения количества Т-хелперов (P.F. Curie et al., 1993; А.С. Лопатин, 2002).

Результаты многочисленных исследований ученых и клиницистов по изучению эффективности применения Синупрета в детской практике при лечении ОРВИ (В.С. Дергачева и соавт., 1999; Н.А. Карпухина и соавт., 2000, 2002; Г.Д. Тарасова, 2000; Г.А. Смирнова, 2001; Т.Н. Гарашенко и соавт., 2001, 2002; Л.В. Вашенко, Л.И. Вакуленко, 2006; Н.В. Нагорная, 2008; Н.Л. Аряев, 2009; Ф.Б. Юрочко, 2010) свидетельствуют о хорошей динамике основных симптомов заболевания и подтверждают достоверное преимущество терапии ОРВИ с включением данного фитопрепарата.

Под руководством профессора Ю.В. Митина (2004) проводилось открытое контролируемое исследование эффективности Синупрета при острых и хронических гнойных

синуситах. Было показано, что Синупрет® значительно сокращает сроки нормализации функции носового дыхания (по данным ринопневмометрии), функции мерцательного эпителия, состава назального секрета и санации околоносовых пазух.

В 2006 г. были опубликованы результаты еще одного открытого контролируемого исследования Ю.В. Митина и соавт., в котором изучалась эффективность Синупрета в лечении пациентов с ОРВИ и симптомами острого риносинусита или с острым гнойным синуситом. Авторы сделали вывод о том, что применение Синупрета ускоряет выздоровление пациентов с синуситами, предотвращает возникновение осложнений ОРВИ, а также хронизацию процесса. Эффективность и безопасность Синупрета у детей раннего возраста (начиная с 2 лет) были показаны в многоцентровом исследовании К. Viebach и А. Kramer (2005). В это испытание были включены 3109 пациентов. Эффективность препарата как хорошую и очень хорошую оценили 88% врачей.

Таким образом, результаты многочисленных экспериментальных и клинических исследований позволяют рассматривать Синупрет® как эффективное и безопасное средство для лечения ринита и синусита вирусного и бактериального генеза, а также профилактики их осложнений. Установлено, что Синупрет® повышает эффективность антибиотикотерапии при бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей. Благодаря секретолитическому эффекту этот препарат показан при заболеваниях, сопровождающихся образованием вязкой мокроты.

По данным многочисленных исследований, Синупрет® зарекомендовал себя как препарат с хорошим профилем безопасности. В эксперименте (1998) были установлены максимальные дозы, превышающие рекомендуемые в 60-70 раз, при которых не наблюдался токсический эффект. После 14-дневного курса не отмечено каких-либо изменений.

В исследовании с участием более 3 тыс. пациентов с острыми и хроническими заболеваниями верхних отделов респираторного тракта побочные эффекты отмечены только у 0,8% больных (для синтетических муколитиков аналогичные показатели в несколько раз выше и достигают 5%).

Таким образом, к настоящему времени имеются полученные в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях доказательства того, что комбинированный фитониринговый препарат Синупрет®, характеризующийся хорошей переносимостью и безопасностью, может успешно использоваться для лечения таких клинических вариантов течения ОРВИ/ОРИ, как риниты, риносинуситы, а также для терапии других заболеваний дыхательного тракта у детей старше 2 лет. Своевременное назначение Синупрета при ОРВИ позволяет предупредить развитие осложнений.

Использование Синупрета позволяет уменьшить лекарственную нагрузку на организм (в первые дни ОРВИ оправданна монотерапия Синупретом), снизить стоимость лечения, предупредить рецидивирование заболевания у часто болеющих детей. ■