

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

В ЛЕЧЕНИИ ОРИ У ДЕТЕЙ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) сохраняют ведущие позиции в детской патологии всех возрастов, достигая 66% в структуре общей заболеваемости [1]. Основными задачами терапии являются элиминация вирусной и/или бактериальной инфекции, уменьшение воспаления, разжижение и облегчение отхождения мокроты, восстановление мукоцилиарного клиренса, стимуляция регенерации слизистой оболочки дыхательных путей, ликвидация воспаления в области лимфоидного кольца.

Ключевые слова: острые респираторные инфекции, дети, терапия, растительный антибактериальный препарат, Умкалор.

I.N. Zakharova, MD, Prof., I.N. Kholodova, MD, Prof.

Russian National Research Medical University named after N.I. Russia's Ministry of Health, Moscow
NEW TECHNOLOGIES IN THE TREATMENT OF ARI IN CHILDREN

Acute respiratory infections (ARI) maintain their prevalence in paediatric pathology of all ages accounting for up to 66% in the overall morbidity. [1] The primary goals of treatment are elimination of viral and/or bacterial infection, decreasing inflammation, liquefying sputum and facilitating its discharge, restoring mucociliary clearance, stimulating regeneration of the mucous membranes of the respiratory tract, and eradication of inflammation in the pharyngeal lymphoid tissue ring.

Keywords: acute respiratory infections, children, therapy, herbal antibacterial drug, Umckalor.

В настоящее время имеется множество препаратов растительного и синтетического происхождения, применяемых при лечении ОРИ. За 70 лет было предложено более 100 препаратов, обладающих противогриппозной активностью, но специалисты так и не научились контролировать эту инфекцию. Сегодня врачи всего мира все чаще и чаще обращают свое внимание на средства природного происхождения. При использовании растительных средств необходим строжайший контроль сбора сырья, его хранения и способа приготовления. Безопасными и эффективными могут считаться только растения, выращенные в экологически чистых условиях, прошедшие специальную обработку при соблюдении технологии производства [2].

Одним из препаратов, вызывающих пристальное внимание клиницистов, является современный растительный препарат Умкалор, жидкий экстракт корней пеларгонии сидовидной EPs® 7630 (производство компании Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Германия), отвечающий мировым стандартам:

1. Good Agricultural Practice GAP (Надлежащая Сельскохозяйственная Практика)
2. Good Manufacturing Practice GMP (Надлежащая Производственная Практика)
3. Good Clinical Practice GCP (Качественная Клиническая Практика).

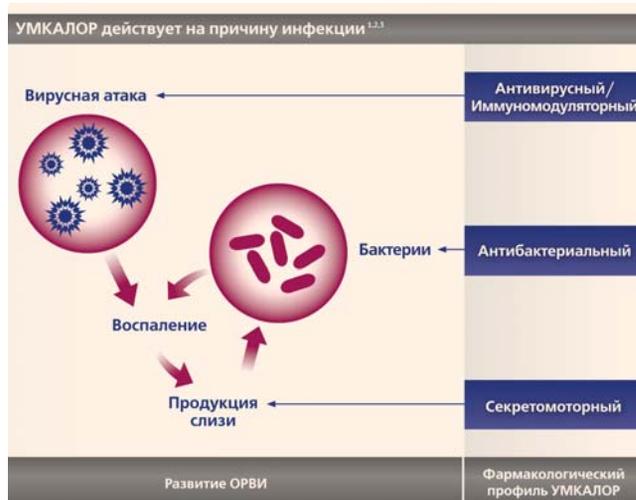
Показаниями к применению препарата Умкалор являются острые и хронические инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей и ЛОР-органов. Все эти заболевания имеют бактериальную и/или вирусную этиологию, вследствие чего терапия должна быть направлена в первую очередь на подавление соответствующей патогенной флоры.

Препарат Умкалор обладает уникальным тройным механизмом действия: противовирусным/иммуномодулирующим, антибактериальным и секретомоторным (рис. 1).

Механизм действия препарата опосредован содержанием различных полифенолов [3]:

- Флавоны-3-олы (афзелицин, катехин, галлокатехол) – 40%
- Кумарины (умкалин и др.)

Рисунок 1. Уникальный тройной механизм действия Умкалор



¹ Kolodziej H, Schulz. Umckaloabo® From Traditional application to modern phytodrug. Deutsche Apotheker Zeitung, 2003 (143/12): 55-64.

² Dorfmüller A, Jung I, Tioua DL, Engels I, Daschner FD, Frunk U. Indirect antibacterial mechanisms of action of Pelargonium sidoides root extract EPs® 7630: Inhibition of the interaction between A-streptococci and Hep-2 cells. Abstract from the Congress for Phytopharmaceuticals and Phytotherapy, Berlin, 2005.

³ Neugebauer P et al. «A new approach to pharmacological effects on ciliary beat frequency in cell cultures – exemplary measurements under Pelargonium sidoides extract (EPs® 7630)». Phytomedicine, 2005, 12: 47-52.

Таблица 1. Противовирусные эффекты препарата Умкалор. Влияние на цитопатическое действие (ЦПД) «респираторных» вирусов (исследование под микроскопом) и на жизнеспособность клеток

Вирус	IC ₅₀ (µg/ml)*	CC ₅₀ (µg/ml)**	Терапевтический индекс***
Вирус гриппа H1N1	9,45 ± 2,94	>100	>10,6
H3N2	8,66 ± 1,06	>100	>11,5
H5N1 (avian)	>100	>100	n.d.
РС-вирус	19,65 ± 1,77	>100	>5,1
Аденовирусы 3 и 7	>100	>100	n.d.
Парагрипп 3	74,35 ± 17,89	>100	>1,3
Вирус Коксаки А9	14,80 ± 3,39	>100	>6,8
Риновирус	>100	>100	n.d.
Корона-вирус 229E (HCo-229E)	44,50 ± 15,84	>100	>2,3

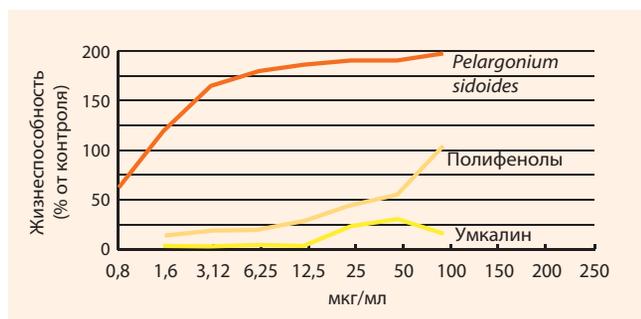
* Концентрация, подавляющая ЦПД вируса на 50%.
 ** Концентрация, уменьшающая жизнеспособность клеток на 50%.
 *** Терапевтический индекс = CC₅₀/IC₅₀.
 Michaelis M. et al. Phytomedicine 18 (2011): 384-386.

- Галловая кислота и ее производные
- Флавоноиды (кверцетин, кемферол)
- Фитостеролы
- Танины
- Микроэлементы (железо, цинк, марганец, медь)

Высокий терапевтический эффект обеспечивается сбалансированным природным составом, в котором компоненты усиливают действие друг друга.

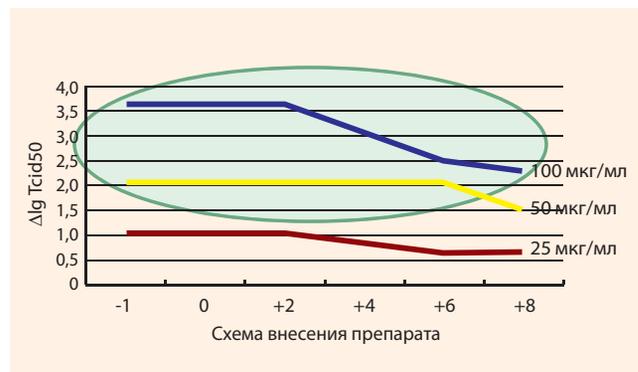
Противовирусная активность препарата в условиях *in vitro* ранее была установлена на модели различных штаммов вируса гриппа и других респираторных вирусных инфекций (табл. 1) в культуре клеток MDCK, Vero и A549, L929, а также *in vivo* в рандомизированных клинических испытаниях у детей и взрослых при острых респираторных инфекциях [3–11]. Умкалор вызывает индукцию интерферонов альфа/бета, гамма, ФНО альфа/бета, ИЛ-1, -2, -12, т. е. обладает также иммуномодулиру-

Рисунок 2. Цитопротективное действие препарата и его компонентов



ющим и стимулирующим врожденный иммунный ответ действием [4, 6]. Необходимо отметить, что препарат способен защитить клетку от воздействия вируса, т. е. обладает цитопротективным эффектом, причем наиболее выраженный данный эффект отмечен у препарата в целом (рис. 2). В работах С.С. Григорян с соавт. [12] было показано, что при низкой множественности заражения препарат Умкалор в дозах 50–100 мкг/мл оказывает как профилактическое, так и лечебное противовирусное действие на репродукцию вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) в культуре фибробластов клеток человека (рис. 3). При высокой степени инфицирования тестируется слабо выраженное профилактическое и лечебное действие. Полученные результаты являются убедительным дополнительным критерием для положительной оценки эффективности противогриппозного действия препарата. Совокупность антивирусного и иммуномодулирующего действия обуславливает бифункциональность препарата Умкалор, которая способствует как подавлению и элиминации вируса гриппа из органа-мишени и организма в целом, так повышению его неспецифической врожденной резистентности.

Рисунок 3. Подавление продукции вируса гриппа A/Aichi/1/68 (H3N2) препаратом Умкалор



Препарат также обладает и антибактериальным действием, предупреждает присоединение вторичной инфекции [5, 13, 14, 16]. Умкалор действует в отношении следующих бактерий: грамположительных (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pneumonia*, β-гемолитический *Streptococcus*) и грамотрицательных микроорганизмов (*E.Coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Proteus mirabilis*, *Haemophilus influenzae*). Антибактериальное действие препарата:

- Прямой бактериостатический эффект (меньше, чем у антибиотиков)
- Ингибирует адгезию бактерий к здоровым клеткам слизистой
- Подавляет пенетрацию бактерий в клетки слизистой (уменьшает рецидивы)
- Увеличивает адгезию бактерий к мертвым клеткам слизистой
- Усиливает фагоцитоз, оксидативный взрыв и внутриклеточный лизис [16].

Таблица 2. Результаты исследований по эффективности препарата Умкалор при острых бронхитах.**Постмаркетинговые исследования**

Haidvogel and Heger, 2007 Phytomedicine; 14 (Suppl. VI): 60–64	14 дней 742 ребенка (0–12 лет)	Параметр: шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести у 80% пациентов, прекрасная переносимость как при острых, так и при хронических бронхитах
Matthys et al., 2007 Phytomedicine; 14 (Suppl. VI): 69–73	14 дней 2 099 пациентов (0–93 года) 78 младенцев (возраст < 3), 420 детей (возраст 3–18)	Параметр: шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести, прекрасная пере- носимость во всех возрастных группах
Dome & Schuster, 1996 Ärzte Zeitschr Naturheilverf; 37: 216–222	14 дней 259 детей (0–12 лет)	Параметр: шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести в 80% случаях, прекрасная переносимость
Haidvogel et al., 1996 Phytoth; 17: 300-313	14 дней 742 ребенка (0–12 лет)	Параметр: шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести в 80% случаях, прекрасная переносимость
König et al., 1995 Therapiewoche; 45: 1123-1126	7 дней 641 пациент (средний: 35 лет)	Параметр: шкала изменения тяжести бронхита	Доза в соответствии с возрастом	Достоверное уменьшение тяжести, прекрасная переносимость

PD Dr. Andreas Schapoval. Moscow. 01.11.2014.

Рисунок 4. Секретомоторный эффект препарата

Кроме этого, у препарата обнаружен секретомоторный эффект [8, 15, 17], связанный с усилением биения ресничек, причем данное действие препарата дозозависимое, чем выше концентрация препарата, тем больше скорость биения ресничек (рис. 4).

Многочисленные клинические исследования препарата Умкалор, проведенные в разных странах мира, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата при лечении ОРВИ, бронхитов и заболеваний ЛОР-органов [8–11, 13–15, 18, 19].

Экстракт EPs® 7630 подвергался интенсивному изучению начиная с 1974 г. Эффективность, безопасность и переносимость препарата Умкалор систематически исследуются и документируются. К настоящему моменту проведено 27 клинических исследований по всему миру, в них приняли участие более 10 тыс. пациентов (65% взрослых и 35% детей до 12 лет), было использовано 180 млн доз экстракта EPs® 7630 (табл. 2, 3).

Целесообразность применения Умкалор при ОРВИ, острым бронхите и острым синусите подтверждена независимым сотрудничеством Кокрейн. Благодаря имеющейся

доказательной базе Умкалор вошел в Европейские стандарты (EPOS 2012) и Российские рекомендации лечения острого риносинусита [21].

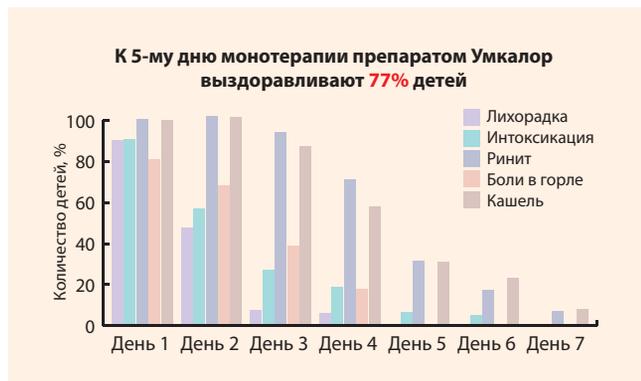
Остановимся на некоторых клинических исследованиях, в которых были показаны различные действия препарата. На рисунке 5 представлены результаты российского исследования [18], в котором участвовали 30 детей (15 мальчиков и 15 девочек) в возрасте от 1 года до 6 лет с острыми респираторными заболеваниями длительностью не более 2 суток. Лечение проводилось препаратом Умкалор (монотерапия). К 5-м суткам у 77% детей купировались все симптомы ОРЗ (лихорадка, интоксикация, ринит, кашель и боль в горле), и лишь у 33% детей оставались симптомы ринита и кашель, которые исчезли к 7-му дню монотерапии. Другими сло-

Таблица 3. Результаты исследований по эффективности препарата Умкалор при респираторных заболеваниях. Плацебо-контролируемые рандомизированные двойные слепые исследования

Heger und Bereznoy, 2002 In: Schulz et al. (ed.) Phytopharmaka VII. Darmstadt: Steinkopff, S. 13–25 Нестрептококковый тонзиллофарингит	6 дней 143 ребенка (6–10 лет)	3 × 20 капель
Bachert et al., 2009 Rhinology; 47: 51–58 Острый риносинусит	21 день 103 взрослых	3 × 60 капель
Lizogub et al., 2007 Explore 2007; 3: 573–584 ОРВИ	10 дней 103 взрослых	3 × 30 капель
Matthys et al., 2013 Respir Med; 107: 691–701 ХОБЛ	24 нед. 200 взрослых	3 × 30 капель

PD Dr. Andreas Schapoval. Moscow. 01.11.2014.

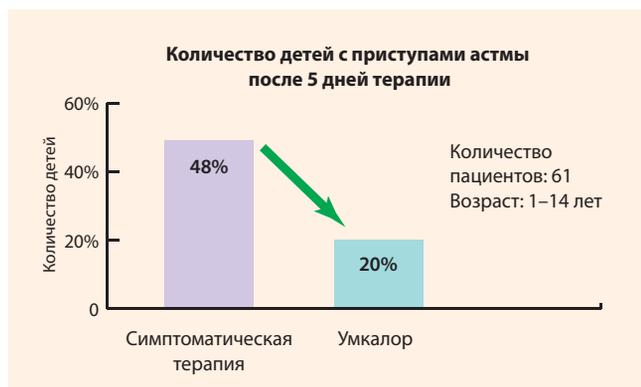
Рисунок 5. Умкалор уменьшает продолжительность симптомов ОРЗ и ускоряет выздоровление



вами, Умкалор сокращает продолжительность ОРЗ и ускоряет выздоровление. Хотелось бы также подчеркнуть, что в данном исследовании 56,7% детей имели аллергические заболевания (атопический дерматит, респираторный аллергоз). Как правило, все эти дети на фоне ОРЗ имели обострение аллергического процесса. При лечении Умкалор обострений не было ни у одного ребенка.

Особый интерес представляет пилотное исследование зарубежных авторов по профилактике приступов бронхиальной астмы у детей при лечении препаратом Умкалор ОРИ [20]. Изучению подвергались 61 ребенок (1–14 лет), страдающие бронхиальной астмой и переносящие ОРВИ (исключались случаи средней и тяжелой степени астмы, инфекции нижних дыхательных путей, другие системные заболевания, применение системных стероидов). Исследование было рандомизированным: 30 детей получали Умкалор, 31 ребенок получал стандартную терапию. Курс лечения составил 5 дней. Критерии эффективности: частота приступов астмы, назальные симптомы, частота кашля, другие симптомы (лихорадка, сон, мышечная боль). В результате лечения было обнаружено, что происходило значительное уменьшение назальных симптомов и частоты кашля ($p < 0,05$), не было выявлено различий в регрессии лихо-

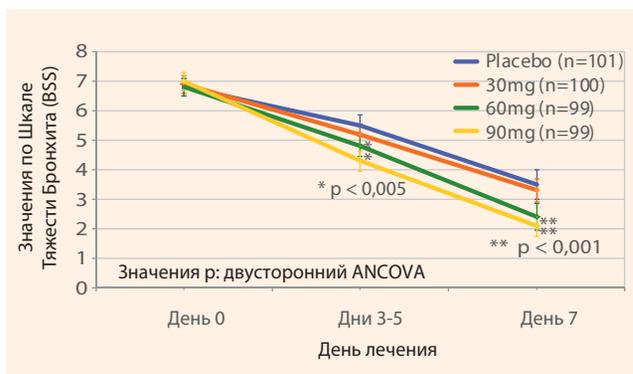
Рисунок 6. Эффективность применения препарата Умкалор при лечении детей с бронхиальной астмой



радки, нарушениях сна, мышечных болях ($p > 0,05$), отмечено достоверное уменьшение частоты приступов астмы ($p < 0,05$). Таким образом, было показано, что Умкалор снижает выраженность и длительность симптомов ОРВИ, обладает обнадеживающим эффектом по предупреждению возникновения приступов бронхиальной астмы при ОРВИ (рис. 6).

Большое количество работ было посвящено лечению острого и хронического бронхита у детей препаратом Умкалор. На рисунке 7 показаны результаты одной из этих работ [20]. Из рисунка 7 видно, что достоверное изменение тяжести симптомов бронхита, определенное по международной шкале, происходило уже на 3–5-е сутки, к 7-му дню терапии у всех детей исчезали практически все симптомы бронхита.

Рисунок 7. Изменение значений Шкалы Тяжести Бронхита (BSS) (ITT – анализ; n = 399)



Имеются работы, посвященные лечению острых и хронических тонзиллитов и риносинуситов [9, 13, 14], в которых было показано, что полная регрессия симптомов тонзиллита происходит к 6-му дню от начала терапии, а риносинусита – к 21-му дню.

Во всех доступных работах отмечено, что лечение препаратом Умкалор сопровождается не только высоким клиническим эффектом, но и отличается благоприятным профилем безопасности и переносимости: каких-либо серьезных побочных эффектов при терапии данным препаратом отмечено не было. Препарат имеет хорошие органолептические свойства и хорошую переносимость как у детей, так и у взрослых.

Многочисленные клинические исследования препарата Умкалор, проведенные в разных странах мира, продемонстрировали высокую эффективность и безопасность препарата при лечении ОРИ, бронхитов и заболеваний ЛОР-органов

Препарат может назначаться на любой стадии ОРИ, при первых признаках ОРИ он борется с инфекцией и облегчает симптомы; совместно с симптоматическими

противопростудными средствами используется в качестве базовой терапии, предотвращает присоединение бактериальной инфекции; совместно с антибиотиками повышает эффективность лечения, сокращает сроки заболевания. Назначается детям с 1 года до 5 лет по 5–10 капель на прием; с 6 до 12 лет – по 10–20 капель; старше 12 лет – по 20–30 капель на прием 3 раза в день в небольшом количестве воды. Курс лечения: 7–10 дней. При риносинуситах – 21 день.

Раннее включение (первые двое суток заболевания) препарата в схему лечения позволяет:

- существенно снизить риск развития бактериальных суперинфекций и избежать осложнений;
- сократить длительность заболевания;
- уменьшить частоту назначения других антибактериальных препаратов;
- избежать развития резистентности и токсических явлений;
- избежать полипрагмазии.

Причем необходимо подчеркнуть, что Умкалор может назначаться при ОРИ и ее осложнениях детям, страдающим аллергическими заболеваниями, при этом, как правило, не происходит обострения аллергического процесса.

Лечение препаратом Умкалор сопровождается не только высоким клиническим эффектом, но и отличается благоприятным профилем безопасности и переносимости: каких-либо серьезных побочных эффектов при терапии данным препаратом отмечено не было

Таким образом, комбинированное противовирусное, антибактериальное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, муколитическое и секретомоторное действия Умкалор делают его привлекательным для терапии проявлений ОРИ и ее осложнений (бронхитов, тонзиллитов и риносинуситов).



ЛИТЕРАТУРА

1. Официальный сайт МЗ РФ.
2. Привалова Т.Е., Шадрин С.А., Шадрин Э.М. Новые фитопрепараты при лечении кашля у детей младших возрастных групп с острыми респираторными инфекциями. *Вопросы современной медицины*, 2007, 6(4): 128-131.
3. Theisen LL, Muller CP. EPs 7630 (Umckaloabo), an extract from *Pelargonium sidoides* roots, exerts antiinfluenza virus activity in vitro and in vivo. *Antiviral research*, 2012, 94: 147-156.
4. Brendler T, van Wyk BE. A historical, scientific and commercial perspective on the medical use of *Pelargonium sidoides* (Geraniaceae). *J. Ethnopharmacol.*, 2008, 119: 420-433.
5. Kolodziej H, Kiderlen AF. In vitro evaluation of antibacterial and immunomodulatory activities of *Pelargonium reniforme*, *Pelargonium sidoides* and related herbal drug preparation EPs 7630. *Phytomedicine*, 2007, 14: 18-26.
6. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr. Investigation of the influence of EPs 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of brodrpanel of respiratory viruses. *Phytomedicine*, 2010, 18: 384-386.
7. Kolodziej H. Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory activity studies of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in context of health promotion. *Pharmaceuticals*, 2011, 4: 1295-1314.
8. Matthys H, Heger M. Treatment of acute bronchitis with liquid herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* (EPs 7630): A randomized, double-blind, placebo-controlled multicentre study. *Curr. Res. Opin.*, 2007, 23: 323-331.
9. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Keiser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*, 2009, 47: 51-55.
10. Kamin W, Maydannik VG, Malek FA, Keiser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents bronchitis: A randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, 2010, 48: 184-191.
11. Чучалин А.Г., Берман Б., Лемакер В. Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*) (EPs® 7630): рандомизированное, двойное-слепое, плацебо контролируемое исследование. *Пульмонология*, 2007, 6: 49-55.
12. Григорян С.С., Гаращенко Т.И., Исаева Е.К., Притчина Е.К., Бакалов В.В. Противовирусное действие препарата Умкалор на продукцию вируса *in vitro*. *Детская оториноларингология*, 2014, 2: 1-4.
13. Bereznoy V, Riley D, Wassmer G, Heger M. Efficacy of extract of *Pelargonium sidoides* in children with acute non-group A beta-hemolytic *Streptococcus tonsillopharyngitis*; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Alternative Therapies*, 2003, 9(5): 68-79.
14. Daschner F, Bachert C. Press Conference: Common cold today – chronic sinusitis tomorrow. *Forschung und Praxis, Aerzte-Zeitung*, 2005, 24, 417: 14-15.
15. Matthys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M. Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs® 7630) in adults with acute bronchitis. *Phytomedicine*, 2003, 10(Suppl. IV): 7-17.
16. Conrad A et al. *Phytomedicine*, 2007, 14(Suppl. VI): 52-59.
17. Neugebauer P et al. *Phytomedicine*, 2005, 12: 47-52.
18. Ёлкина Т.Н., Грибанова О.А. Монотерапия острых респираторных инфекций препаратом Умкалор. *РМЖ*, 2008, 16(29).
19. Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В. Оптимизация терапии острых бронхитов у детей. *Педиатрия*, 2012, 91(5).
20. Tahan F, Yaman M. *Phytomedicine*, 2013, 20(2): 148-50.
21. Дайхес Н.А., Янов Ю.К. Принципы этиопатогенетической терапии острых риносинуситов. Методические рекомендации, 2015, 8.