

Комбинированный фитопрепарат Синупрет® как средство патогенетической терапии при назальных симптомах острых респираторных инфекций

Основными локальными проявлениями острых респираторных инфекций в большинстве случаев являются назальные симптомы, которые развиваются наиболее рано, буквально с первого дня заболевания и в дальнейшем сохраняются до 5–7 и более суток. При рассмотрении назальных симптомов острых респираторных инфекций следует учитывать, что острый воспалительный процесс зачастую распространяется на слизистую оболочку не только носовой полости, но и околоносовых пазух. По данным компьютерной и магнитно-резонансной томографии, при острых респираторных инфекциях в 90% случаев отмечают катаральное воспаление слизистой оболочки придаточных пазух носа, проявляющееся их отечностью и застоем секрета (Gwaltney J.M.Jr. et al., 1994). В связи с этим в последнее время в зарубежных и отечественных работах используют термин «острый риносинусит» (Криволупстов С.П., 2011; Петрова Л.Г., 2013).

Симптоматическое и патогенетическое лечение при острых респираторных инфекциях

В отношении острых респираторных инфекций (ОРИ) вирусной этиологии речь, как правило, идет о неспецифической профилактике и симптоматической терапии, поскольку специфическая этиотропная терапия, равно как и специфическая иммунопрофилактика ОРИ, на сегодняшний день возможны только в отношении вирусов гриппа, на долю которых приходится



дится лишь 5–15% ОРИ (Zambon M.C. et al., 2001).

Механизм развития основных системных и локальных проявлений ОРИ представлен на рис. 1. С учетом особенностей формирования назальных симптомов ОРИ потенциальными терапевтическими мишенями могут служить:

- гистаминовые рецепторы слизистой оболочки носа (антигистаминные препараты II поколения);
 - центр чихания, расположенный в стволе мозга (**рис. 2**) (антигистаминные препараты I поколения, проникающие через гематоэнцефалический барьер);
 - вегетативное звено регуляции тонуса капилляров слизистой оболочки носа (местные адреномиметики, антихолинергические препараты) и др.

Счетом вовлеченности рефлекторной дуги блуждающего нерва в процесс развития кашля при ОРИ (рис. 3) для уменьшения выраженности непродуктивного мучительного кашля применяют противокашлевые препараты центрального (подавление кашлевого центра) и периферического (местноанестезирующего) дей-



ствия. Для купирования боли в проекции синусов, головной боли можно применять анальгетики (нестероидные противовоспалительные препараты). В этих случаях речь идет о симптоматическом лечении, уменьшающем выраженность конкретного проявления ОРИ, но не ускоряющем выздоровление в целом.

Однако попытки копировать все проявления ОРИ симптоматическими средствами чреваты полипрагмазией: одновременное назначение назальных деконгестантов, антигистаминных препаратов, местных антисептиков (чья эффективность при вирусных инфекциях в целом весьма спорна), жаропонижающих и противовоспалительных препаратов, а также иммуномодулирующих средств является очевидно избыточной тактикой при банаальной ОРИ. Кроме того, необходимость применения одновременно 4–6 различных препаратов существенно снижает приверженность пациентов лечению.

Вследствие широкой распространенности, высокой заболеваемости и сравнительно редкого развития неблагоприятных исходов взрослые пациенты традиционно



осуществляют самодиагностику и самолечение ОРИ, обращаясь за медицинской помощью лишь в случае появления осложнений. При этом зачастую самолечение может нанести не меньший вред, чем отсутствие лечения: при попытке самостоятельно подобрать средства для облегчения каждого из симптомов ОРИ, больной неизбежно приходит к той же полипрагмазии. Опасность такой тактики состоит не только в возрастании риска нежелательных реакций и возможности передозировки препарата, входящего в состав нескольких комбинированных средств, но также в недостаточной изученности аспектов лекарственного взаимодействия всего представленного на фармацевтическом рынке множества доступных безрецептурных препаратов.

Возможности фитотерапии при ОРИ

Для облегчения симптомов ОРИ хороший эффект может дать применение фитопрепаратов: растительные экстракты содержат несколько активных компонентов, оказывающих синергичное патогенетическое влияние. Как лечебные, так и нежелательные эффекты растительных средств и их комбинаций хорошо известны благодаря опыту их применения в течение многих столетий. Кроме того, для растительных средств, в отличие от синтетических, характерно более широкое терапевтическое окно, а следовательно — риск передозировки при их применении значи-

тельно ниже (Tapsell L.C. et al., 2006; Ernst E., 2007). Это особенно актуально при купировании назальных симптомов ОРИ (острого риносинусита — ОР): среднетерапевтическая доза некоторых синтетических сосудосуживающих препаратов приближается к токсической, в связи с чем высока вероятность передозировки и получения системных токсических эффектов со стороны других органов, имеющих выраженную адренергическую иннервацию сосудов (головной мозг, сердце, пищеварительный тракт и др.) (Морозова С.В., Митюк А.М., 2011). Важными преимуществами фитопрепаратов являются сравнительно низкая частота побочных реакций, в том числе аллергических, а также комплексность эффектов, направленных на устранение патологического процесса (Ernst E., 2007; Сергиенко О.М., Жигунова А.К., 2013).

Врачебная практика подтверждает, что применение комбинированных фитопрепаратов является верной тактикой при ОРИ, позволяющей избежать полипрагмазии и повысить комплаенс.

Камнями преткновения при применении фитопрепаратов являются качество растительного сырья (загрязненность солями тяжелых металлов, пестицидами и др.) и трудности стандартизации биологически активных веществ в сырье из дикорастущих лекарственных растений (Ernst E., 2007). Устранив эти проблемы помогло внедрение фитониринга — концепции, объединившей знания в области

фитотерапии с возможностями, предоставляемыми научно-техническим прогрессом, и подразумевающей:

- тщательную селекцию растительного сырья;
- использование собственных плантаций в экологически благоприятной местности;
- точное соблюдение технологии выращивания сырья и экстракции;
- стандартизацию экстрактов с точным дозированием действующего вещества;
- контроль качества на всех этапах производства;
- создание обширной доказательной базы путем проведения экспериментальных и клинических исследований надлежащего качества (Юдин В., 2010).

Комбинированный фитопрепарат Синупрет® как средство патогенетического лечения при ОР

В полном соответствии с основными принципами фитониринга создан препарат Синупрет® («Бионорика SE», Германия), в состав которого входят экстракты корня генцианы желтой (*Gentiana lutea*), цветков с чашечками первоцвета весеннего (*Primulae veris*), травы щавеля обыкновенного (*Rumex acetosa*), цветков бузины черной (*Sambucus nigra*) и травы вер-


Bionorica®

Нежить? Синусит?

Синупрет®

-  усуває нежить¹
-  полегшує носове дихання¹
-  запобігає ускладненням





Розкриваючи силу рослин

1. Синупрет®, Показання до застосування. Гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусит, гайморит). Спосіб застосування та дози. Дорослі та діти у віці 6–11 років — 1 таблетка або 25 крапель 3 рази на добу. Діти у віці 2–5 років — 15 крапель 3 рази на добу. Протипоказання. Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів фітотерапевтическої формулі, алгінатів, реофілів.

Синупрет® скріпки Рп. № UA/4373/04/01 від 01.09.2010. Синупрет® форте Рп. № UA/4373/04/01 від 01.09.2010. Синупрет® краплі Рп. № UA/4373/02/01 від 18.05.2011.

Синупрет® таблетки Рп. № UA/4373/01/01 від 20.04.2011.

Жигунова Ю.В., Кравченко Л.Н., Островська О.Л. (2006) Современная фармакотерапия простудных заболеваний и их самых частых осложнений. Медична газета «Здоров'я України» №10 ст. 56–57.

Шевченко В.Г. (2011) Препарат Синупрет в лечении и профилактике острой респираторной инфекции у детей. Русский медицинский журнал, 9(19): 1–4.

Чиличинова С.О. (2013) Целесообразность применения фитопрепарата Синупрет при лечении острых респираторных вирусных инфекций у детей. Medical Nature, 4(12): 24–26.

ТОВ «Бионорика», 02095, Київ, вул. Кочубея Запідн., 9. Тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтических працівників.
З кожною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного виступника.

бены аптечной (*Verbena officinalis*). Этому препарату свойственно патогенетическое терапевтическое действие в отношении чихания, ринореи, заложенности носа и боли в околоносовых пазухах за счет влияния на реологические свойства назального и параназального секрета, интенсивность локального воспалительного процесса в верхних дыхательных путях, а также иммуномодулирующего эффекта. Синупрет® оказывает и общее действие — как прямое, благодаря иммуномодулирующему и противовоспалительному эффекту, так и опосредованное.

Подтверждена также противовирусная и антимикробная активность препарата, что дает возможность говорить об этиотропной терапии ОРИ.

Секретолитическое действие

Эффективность фитопрепарата Синупрет® как секретолитика продемонстрирована в экспериментах *in vitro* на культуре эпителия носовой перегородки мыши. Препарат вызывал существенное ускорение транспорта хлоридов через апикальную мембрану эпителиоцитов путем активации регулятора трансмембранный проводимости, что способствовало улучшению реологических свойств продуцируемого ими секрета (Virgin F. et al., 2011).

Противовоспалительное действие

В экспериментальных исследованиях показана способность препарата Синупрет® при пероральном введении оказывать противовоспалительное действие на модели острого воспаления каррагинан-индуцированного плеврита у крыс, что проявлялось в уменьшении объема выпота и числа лейкоцитов, снижении концентрации простагландинов Е₂ в экссудате и циклооксигеназы-2 в ткани легких. Это обуславливает широкие возможности применения препарата Синупрет® при риносинусите и прочих вирусных/микробных назальных инфекциях, связанных с развитием воспаления (Rossi A. et al., 2012).

В исследовании Chkhaidze и соавторов (2007) при применении препарата Синупрет® у пациентов с острым средним отитом отмечено снижение изначально повышенного, по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц, уровня провоспалительных цитокинов — интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли-α.

Иммуномодулирующее и противовирусное действие

В экспериментальном исследовании *in vivo* установлено, что Синупрет® обладает иммуномодулирующей активностью, значимо повышая устойчивость экспериментальных животных к заражению вирусом семейства *Paramyxoviridae*. Отмечено, что этот эффект препарата достоверно превосходил таковой синтетического секретолитика амброксола и эталонного иммуномодулятора мурамилдипептида (Schmolz M. et al., 2001).

Показана также способность препарата Синупрет® оказывать иммуномодулирую-

щее действие в отношении нейтрофилов крови, регулируя их адгезию и продукцию супeroxидов (Farinacci M. et al., 2008).

Проведена работа по изучению противовирусного действия препарата Синупрет® в отношении РНК- и ДНК-содержащих патогенных для человека вирусов: вирусов гриппа А (Chile 1/83 — H1N1); свиного гриппа (A/California/07/2009 — H1N1); парагриппа типа 3; респираторно-синцитиального вируса (штамм Long); человеческого риновируса В (подтип 14); вируса Коксаки (подтип A9); аденоовириуса С (подтип 5). Активность препарата оценивали по динамике цитопатогенного эффекта и общего числа вирусных частиц. Зависимая от концентрации препарата противовирусная активность отмечена против широкого спектра как РНК-, так и ДНК-содержащих вирусов, независимо от наличия суперкапсида. Наиболее значительный эффект продемонстрирован в отношении риновирусов (наиболее частых возбудителей ОРИ у человека), аденоовириусов и риносинцитиальных вирусов (Glatthaar B. et al., 2009; Glatthaar-Saalmüller B. et al., 2011).

Антимикробное действие

Не следует забывать, что возбудителями ОРИ нередко являются не только вирусы, но и бактерии, при этом достоверная дифференциальная диагностика вирусного и бактериального воспаления не всегда быстро осуществляется. Это особенно актуально при решении вопроса о необходимости назначения антибиотиков. Как известно, нерациональное применение последних, их безрецептурный отпуск в совокупности с самолечением приводят к росту числа резистентных штаммов микроорганизмов, в первую очередь тех, которые являются наиболее частыми возбудителями ОРИ. В то же время создание принципиально новых классов антибиотиков, несмотря на колossalные усилия фармацевтической промышленности, задерживается. По этой причине в последние годы интерес мировой медицинской общественности прикован к поиску альтернативных antimикробных субстанций, в том числе среди известных растительных средств. Резистентность возбудителей к растительным антибактериальным компонентам отмечают реже, чем к классическим антибиотикам (Münch G., 2012).

Средства, изготовленные из различных частей растений, применяют в медицине уже в течение многих сотен лет, однако лишь в последние десятилетия проведены работы по выявлению конкретных компонентов, ответственных за противомикробное действие. Антибактериальными свойствами обладают такие группы веществ растительного происхождения, как фенолы и полифенолы; терпеноиды и эфирные масла; алкалоиды; лектины и полипептиды (Cowan M.M., 1999).

Антимикробные свойства препарата Синупрет® продемонстрированы в экспериментальных исследованиях. Показана его активность в отношении пневмококкового ОР у кроликов, индуцированного путем интраназального введения *Streptococ-*

s pneumoniae (Stierna P. et al., 1991). Антибактериальное действие препарата Синупрет® в отношении пневмококкового ОР сравнимо с таковым ампициллина, что подтверждено результатами бактериологических и гистопатологических исследований (Ismail C., 2005).

Согласно данным, полученным при исследовании антибактериальной активности препарата Синупрет® и его отдельных компонентов, такие типичные возбудители инфекционных заболеваний дыхательных путей, как *Staphylococcus aureus* (в том числе метициллинрезистентные штаммы), *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mutans*, *Enterococcus faecalis* и некоторые штаммы *Haemophilus influenzae*, чувствительны к комплексному воздействию активных компонентов препарата при эталонной минимальной бактерицидной концентрации <4% (Münch G., 2012).

Закономерно, что указанный фитокомплекс демонстрирует высокую (почти 100%) эффективность в отношении грамположительных возбудителей, однако сравнительно невысокую (12,5%) — в отношении грамотрицательных (особенность, свойственная всем растительным antimикробным субстанциям и связанная с особенностями строения клеточной стенки грамотрицательных микроорганизмов) (Nikaido H., 1994; Shan B. et al., 2007).

Заслуживает внимания тот факт, что Синупрет® обладает бактерицидным действием, в том числе в отношении метициллинрезистентных штаммов *Staphylococcus aureus*, что, очевидно, может указывать на вовлечение дополнительных механизмов повышения чувствительности при применении комплекса растительных экстрактов по сравнению с изолированными моноэкстрактами. Все пять входящих в состав препарата экстрактов по отдельности продемонстрировали не настолько высокую эффективность, как комплексный препарат в целом, что также подтверждает синергичность действия его активных компонентов (Münch G., 2012).

Выводы

Комбинированный фитопрепарат Синупрет® является эффективным с точки зрения доказательной медицины средством патогенетической терапии при назальных симптомах ОРИ (ОР). В первые дни заболевания наиболее важное значение имеют подтвержденные результатами многочисленных исследований *in vivo* и *in vitro* противовоспалительное, иммуномодулирующее и противовирусное действие препарата. При затяжном или хроническом процессе, развитии бактериальных осложнений особое значение приобретают секретолитический и бронходилатирующий эффекты. Комплексность воздействия позволяет применять Синупрет® как в качестве средства монотерапии (при острых процессах легкой и средней степени тяжести), так и в составе комплексной терапии (в том числе сочетанно с антибактериальной терапией).

Список использованной литературы

- Кривопустов С.П. (2011) Синупрет в практике педиатрии: с позиции доказательной медицины. Совр. педиатр., 2(36): 52–57.
- Морозова С.В., Митюк А.М. (2011) Физиологические и клинические аспекты носового дыхания. РМЖ (Русский медицинский журнал), 19(23): 1405–1412.
- Петрова Л.Г. (2013) Современные принципы лечения острых риносинуситов у детей. Оториноларингология. Восточная Европа, 2(11): 97–102.
- Сергиенко О.М., Жигунова А.К. (2013) Роль и место фитотерапии в лечении состояний, сопровождающихся продуктивным кашлем. Укр. мед. часопис, 1(93): 76–80 (<http://www.umj.com.ua/article/53537>).
- Юдин В. (2010) Фитотерапия: прошлое, настоящее и будущее. Укр. мед. часопис, 2(76): 13–17 (<http://www.umj.com.ua/article/3022>).
- Chkhaidze I., Nemsadze K., Gotsadze K. et al. (2007) Systemic inflammatory responses in patients with acute otitis media and the impact of treatment with sinupret. Georgian Med. News, 151: 40–44.
- Cowan M.M. (1999) Plant products as antimicrobial agents. Clin. Microbiol. Rev., 12(4): 564–582.
- Eccles R. (2005) Understanding the symptoms of the common cold and influenza. Lancet Infect. Dis., 5(11): 718–725.
- Eccles R., Weber O. (Eds.) (2009) Common Cold. Springer, Biomedicine, p. 25–45.
- Ernst E. (2007) Herbal medicines: balancing benefits and risks. Novartis Found Symp., 282: 154–167.
- Farinacci M., Colitti M., Sgorlon S., Stefanon B. (2008) Immunomodulatory activity of plant residues on ovine neutrophils. Vet. Immunol. Immunopathol., 126(1–2): 54–63.
- Glatthaar B., Saalmüller A., Haunschmid J., Amon A. (2009) Antiviral activity of a composition of Gentiana lutea L., Primula veris L., Sambucus nigra L., Rumex spec. and Verbena officinalis L. (Sinupret®) against viruses causing respiratory infections. Eur. J. Integr. Med., 1(4): 258.
- Glatthaar-Saalmüller B., Rauchhaus U., Rode S. et al. (2011) Antiviral activity *in vitro* of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. Phytotherapy, 19(1): 1–7.
- Gwaltney J.M. Jr., Phillips C.D., Miller R.D., Riker D.K. (1994) Computed tomographic study of the common cold. N. Engl. J. Med., 330(1): 25–30.
- Ismail C. (2005) Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rational for the Sinupret compound. HNO, 53 Suppl. 1: S38–S42.
- Muether P.S., Gwaltney J.M. Jr. (2001) Variant effect of first- and second-generation antihistamines as clues to their mechanism of action on the sneeze reflex in the common cold. Clin. Infect. Dis., 33(9): 1483–1488.
- Münch G. (2012) Experimentelle Untersuchungen zur Wirksamkeit der Pflanzenextrakte des Phytotherapeutikums Sinupret. Christian-Albrechts-Universität, Kiel, 43 S.
- Nikaido H. (1994) Prevention of drug access to bacterial targets: permeability barriers and active efflux. Science, 264(5157): 382–388.
- Rossi A., Dehm F., Kiesslbach C. et al. (2012) The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness *in vivo*. Fitoterapia, 83(4): 715–720.
- Schmolz M., Ottendorfer D., März R.W., Sieder C. (2001) Enhanced resistance to Sendai virus infection in DBA/2J mice with a botanical drug combination (Sinupret). Int. Immunopharmacol., 1(9–10): 1841–1848.
- Shan B., Cai Y.Z., Brooks J.D., Corke H. (2007) The *In vitro* antibacterial activity of dietary spice and medicinal herb extracts. Int. J. Food Microbiol., 117(1): 112–119.
- Stierna P., Kumlien J., Carlsson B. (1991) Experimental sinusitis in rabbits induced by aerobic and anaerobic bacteria: models for research in sinusitis. J. Otolaryngol., 20(6): 376–378.
- Tapsell L.C., Hemphill I., Cobiac L. et al. (2006) Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future. Med. J. Aust., 185 (4 Suppl.): S4–S24.
- Virgin F., Zhang S., Schuster D. et al. (2011) Биофлавоноиды препарата Синупрет® стимулируют трансепителлярное перемещение хлорида *In vitro* и *In vivo*. РМЖ (Русский медицинский журнал), 21: 1–5.
- Zambon M.C., Stockton J.D., Clewley J.P., Fleming D.M. (2001) Contribution of influenza and respiratory syncytial virus to community cases of influenza-like illness: an observational study. Lancet, 358(9291): 1410–1416.
- Публикация подготовлена по материалам:*
Жигунова А.К. (2014) Острые респираторные инфекции: основные проявления, механизмы развития, симптоматическая и патогенетическая терапия. Укр. мед. часопис, 1(99): 61–66 (<http://www.umj.com.ua/article/71435>).

Реферативна інформація

Особенности клеточных мембран нейронов могут определять риск развития нейродегенеративных заболеваний

В новом исследовании группа ученых из Института больницы del Mar (Hospital del Mar Medical Research Institute) и Университета Помпеу Фабра (Pompeu Fabra University), Барселона, Испания, а также из Университета Тампере (University of Tampere), Финляндия, впервые получила доказательства того, что полиненасыщенные жирные кислоты могут изменять скорость связывания двух типов нейромедиаторов с их рецепторами, которые являются ключевыми в патогенезе развития некоторых заболеваний нервной системы. Результаты работы опубликованы в журнале «Scientific Reports».

В ходе данного исследования ученые, используя последнее поколение молекулярных симуляторов, подобных компьютерным микроскопам, определили, что снижение уровня полиненасыщенных жирных кислот в мембранах нейронов, которое часто отмечают у пациентов с болезнями Паркинсона и Альцгеймера, напрямую влияет на скорость связывания допамина и аденоэзина с рецепторами. Эти рецепторы относятся к группе чувствительных нервных окончаний, связывающихся с G-белком (рецепторы, сопряженные с G-белком), находящихся в клеточной мемbrane и обеспечивающих передачу сигналов внутрь клеток. Данный метод позволил исследователям практически на атомарном уровне наблюдать за биологическими процессами, которые не могут быть описаны с помощью экспериментальных техник. Еще сравнительно недавно не было возможности для проведения молекулярного моделирования такого масштаба, однако за последние несколько лет данный подход, благодаря новым разработкам в аппаратном и программном обеспечении, получил огромное эволюционное развитие. Таким образом, используя преимущества современных технологий с применением биологического компьютера, ученые смогли симулировать динамику связывания двух рецепторов, находящихся на липидной мембране, что является одним из ключевых этапов патогенеза многих нейродегенеративных заболеваний.

В ходе предыдущих работ ученые отметили, что уровни липидов в головном мозгу пациентов с такими патологиями, как болезнь Альцгеймера или Паркинсона, очень отличаются от тех же показателей здоровых людей. В исследовании получены данные о том, что непосредственно снижается уровень полиненасыщенных жирных кислот, входящих в состав мембран нейронов. Вероятно, эти изменения влияют на способ взаимодействия белков между собой, в частности на связывание с рецепторами, сопряженными с G-белком.

Автор данной работы доктор Яна Селент (Jana Selent) резюмировала, что полученные результаты позволяют утверждать, что белковый комплекс, образованный из допамина/аденоэзина и рецептора, содержащего G-белок, может рассматриваться как потенциальная терапевтическая мишень при лечении нейродегенеративных заболеваний, таких как болезни Паркинсона или Альцгеймера. Она отметила, что скорость образования подобных комплексов, а значит и их функциональность, модулируется полиненасыщенными жирными кислотами, такими как докозагексаenoевая кислота. Ученые выразили надежду, что сделанные ими выводы станут основой новых методов лечения, базирующихся на регуляции связывания нейромедиаторов с рецепторами либо путем влияния на липидный мембранный слой, либо разработки новых полиненасыщенных жирных кислот, которые смогут изменять скорость образования изучаемых комплексов. К тому же они полагают, что опубликованные данные будут стимулом к изучению других патологических состояний, при которых специфические мембранные белки способны моделировать течение биохимических процессов, что находит свое отражение на клиническом уровне.

Guixa-González R., Javanainen M., Gómez-Soler M. et al. (2016) Membrane omega-3 fatty acids modulate the oligomerisation kinetics of adenosine A2A and dopamine D2 receptors. Sci. Rep., Jan. 22 [Epub ahead of print].

IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute) (2016) Regulating neuronal membrane lipids could be the key to Alzheimer's, Parkinson's: Work has been carried out using latest-generation molecular simulations. ScienceDaily, March 1 (www.sciencedaily.com/releases/2016/03/160301130915.htm).

Юлия Котикович