

УДК 616-022.6-053.2-084-085+615.281

ЕРШОВА И.Б.

Луганский государственный медицинский университет

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГИПОРАМИНА (ЭРЕБРА) В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ ВИРУСНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Резюме. В статье приведены результаты как экспериментальных, так и клинических исследований препарата Эребра, действующим веществом которого является гипорамин — сухой очищенный экстракт, получаемый из листьев облепихи крушиновидной. Показана эффективность препарата у детей при различных вирусных инфекциях.

Ключевые слова: гипорамин, острые респираторные вирусные заболевания, грипп, герпесвирусные инфекции.

Острые респираторные вирусные заболевания (ОРВЗ) являются одной из значимых проблем в педиатрии. Это связано как с высокой распространенностью данной группы заболеваний и высоким риском развития осложнений, так и с экономическим ущербом, которые они наносят. В настоящее время известно более 200 возбудителей, которые способны вызывать ОРВЗ [1]. У детей младшего школьного возраста ОРВЗ регистрируются 5–6 раз в году и являются причиной около 60 % обращений к педиатру [7]. Установлено, что среди вирусных заболеваний одно из первых мест по количеству людей, вовлеченных в эпидемический процесс, занимает грипп. К группе особого риска, помимо детей, относятся лица старше 65 лет, пациенты с иммунодефицитами, а также больные с хроническими заболеваниями органов дыхания. При несвоевременном начале лечения гриппа высока вероятность развития осложнений. У детей отмечается нередко тяжелое течение, наибольшее количество осложнений и летальных исходов. Кроме того, грипп характеризуется высокой контагиозностью и может принимать характер эпидемий, особенно в детских коллективах [2].

В лечении гриппа и ОРВЗ преимущество принадлежит этиотропным препаратам, обладающим прямым противовирусным действием, нарушающим различные фазы репликативного цикла вирусов. К основным недостаткам антивирусных химиопрепаратов относятся узкий спектр действия и формирование резистентных вирусных штаммов, что приводит к неэффективности терапии. Резистентность обусловлена мутациями в том вирусном белке, который является мишенью действия препарата. Лекарственная устойчивость является результатом изменений наследственных свойств вирусов и развивается при многократном применении препаратов [2]. Высокая

скорость изменчивости позволяет вирусам не только вырабатывать устойчивость к противовирусным препаратам, с одной стороны, но и «ускользнуть» от иммунного ответа хозяина — с другой [1].

В современной литературе имеется значительное количество информации по вопросам лечения и профилактики респираторных инфекций. Однако, несмотря на многочисленные исследования, пути решения данной проблемы остаются актуальными и сегодня. Сложность в решении лечебных вопросов связана не только с большим разнообразием, высокой контагиозностью и скоростью распространения возбудителей, но и с изменчивостью антигенных свойств вирусов, в большинстве случаев смешанным характером инфекции, быстро развивающейся резистентностью к препаратам, возникновением вторичного иммунодефицита и нерациональной фармакотерапией [3, 4]. В детском возрасте особенно важна безопасность назначаемых лекарственных препаратов. Поэтому поиск, разработка, а также внедрение универсальных и перспективных средств терапии и профилактики ОРВЗ представляют важные медицинские и социальные задачи [3, 5, 6].

Перспективным в настоящее время является использование в комплексной терапии ОРВЗ лекарственных средств растительного происхождения, так как главным преимуществом растительных препаратов является их безопасность. Одним из таких средств является препарат Эребра, действующим веществом которого является гипорамин — сухой очищенный экстракт, получаемый из листьев облепихи крушиновидной (*Hippophae rhamnoides* L.).

© Ершова И.Б., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

Исследования лечебных свойств облепихи крушиновидной были начаты в 80-х годах XX века. Результатом проведенной научно-исследовательской работы стало создание гипорамина. Основными веществами, обеспечивающими противовирусное действие, являются гидролизуемые танины [12]. В Украине действующее вещество гипорамин представлено в форме сублингвальных таблеток и имеет название Эребра. Препарат Эребра производится в Украине на мощностях завода «Технолог», подразделении группы заводов «ЛЕКХИМ», и соответствует международным стандартам GMP.

Механизм действия

Противовирусную активность гипорамина первоначально изучали *in vitro*. Основная задача исследований заключалась в установлении на различных экспериментальных моделях вирусных инфекций специфического химиотерапевтического действия гипорамина. Исследования были проведены в отношении различных штаммов, в том числе эпидемических, вируса гриппа А и В, аденовирусов, респираторно-синцитиального вируса, вирусов герпеса [10–13].

Механизм противовирусного действия гипорамина реализуется внутриклеточно, в основе лежит ингибирование вирусной нейраминидазы. Этот фермент, входящий в состав вирионов гриппа, гидролизует гликозидную связь, соединяющую кетогруппу N-ацетилнейраминовой кислоты с сахарами. В результате подавления вирусной нейраминидазы нарушается сборка вириона и тем самым — репродукция вирусов [8, 10, 11, 18]. Кроме того, по данным Института вирусологии, гипорамин способствовал коррекции клеточного иммунитета и повышал содержание сывороточного интерферона [12].

Для определения антимикробного спектра гипорамина использовали тест-микроорганизмы. Антимикробный спектр определяли в трех повторных посевах на питательные среды. Гипорамин в опытах *in vitro* показал бактериостатическое действие в отношении следующих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Microsporium canis*, *Candida albicans* [10, 11]. В исследованиях С.А. Чукаева были установлены способность гипорамина ингибировать реакции свободнорадикального окисления и молекулярно-биохимические механизмы его антиоксидантного действия, состоящие в наличии как прямой радикалперехватывающей активности в отношении липидных радикалов, так и непрямых антиоксидантных свойств (а именно способности «тушить» активные формы кислорода и снижать содержание свободных ионов двухвалентного железа). Указанные виды активности определяют также и способность фитоекстракта тормозить накопление реактивных продуктов тиобарбитуровой кислоты в модельной системе *in vitro*. Антиоксидантные свойства фитоекстракта связывают с наличием в его составе полифенольного комплекса галлоэллаготанинов. Диапазоны концен-

традий, при которых регистрировались указанные выше эффекты, соответствовали диапазону экспериментально-терапевтических доз, в которых данное фармакологическое средство применяется *in vivo*. Таким образом, способность гипорамина к комплексной регуляции процессов свободнорадикального окисления является одним из основных механизмов его фармакологического действия, предопределяющим потенциально широкие показания к применению [7]. Безопасность и переносимость гипорамина изучались в нескольких экспериментальных и клинических исследованиях.

Экспериментальное изучение токсикологических свойств гипорамина проводили в лаборатории токсикологии и исследования побочного действия лекарственных препаратов Всероссийского научно-исследовательского института лекарственных и ароматических сельскохозяйственных растений. Согласно результатам испытаний на некоторых видах животных гипорамин отнесен к малотоксичным веществам. При изучении специфических видов токсичности у гипорамина не обнаружено алергизирующего действия [16]. Он не обладает мутагенным, эмбриотоксическим и тератогенным свойствами. Также препарат не вызвал изменений в иммунном статусе.

В экспериментальном исследовании В.В. Борникова изучали как острую токсичность препарата, так и хроническую. Изучение токсичности проводилось посредством введения субстанции и готовых лекарственных форм препарата (сублингвальные и покрытые кишечнорастворимой оболочкой таблетки по 0,02 г, 0,5% мазь для местного применения, вагинальные и ректальные суппозитории по 0,05 и 0,03 г). В ходе исследования установлено, что гипорамин не проявляет алергизирующие, эмбриотоксические, тератогенные, мутагенные, иммунотоксические и канцерогенные свойства [17].

Таким образом, по результатам доклинических исследований на токсичность, гипорамин относится к категории малотоксичных веществ. В терапевтических дозах не оказывает повреждающего действия на основные органы и системы, не обладает алергизирующими, мутагенными, местнораздражающими, эмбриотоксическими и тератогенными свойствами.

Клиническая эффективность у детей

У детей в качестве лечебно-профилактического противовирусного средства гипорамин применяли при различных острых и хронических заболеваниях вирусной этиологии: ОРВЗ, заболеваниях, вызываемых герпесвирусами (острые и рецидивирующие формы простого герпеса, ветряная оспа, опоясывающий лишай). В многочисленных исследованиях изучали переносимость и терапевтическую эффективность гипорамина при инфекционных заболеваниях различной этиологии, вызванных как отдельными вирусами, так и вирусно-бактериальными ассоциациями.

Эффективность и переносимость гипорамина изучены у детей в возрасте от 2 месяцев до 14 лет с

ОРВЗ (грипп, парагрипп, аденовирусные и респираторно-синцитиальные инфекции, а также микстинфекции), в том числе протекающими с обструктивным синдромом или пневмонией, а также у детей с герпесвирусными инфекциями.

На кафедре детских и инфекционных болезней РГМУ получены положительные результаты при лечении 78 детей с диагнозом ОРВЗ, осложненным стенозом гортани I–II степени или обструктивным бронхитом. Основную группу составили пациенты, которые принимали гипорамин в монотерапии. В контрольную группу вошли пациенты, получавшие симптоматическую, десенсибилизирующую и антибактериальную терапию. При анализе результатов исследования установлено, что прием гипорамин приводит к достоверному сокращению продолжительности основных клинических симптомов, таких как кашель, ринит, лихорадка, стеноз гортани, хрипы в легких. Средние сроки выздоровления детей при монотерапии гипорамином составили $7,0 \pm 0,5$ сут., и это достоверно меньше, чем в контрольной группе ($10,0 \pm 0,5$ сут.) [2, 9].

В Институте вирусологии им. Д.И. Ивановского РАМН проведены клинические исследования гипорамин у 42 больных детского возраста с ОРВЗ и гриппом [9]. При этом установлено, что лечение гипорамином способствует достоверному сокращению длительности основных клинических проявлений, таких как кашель, ринит, лихорадка, стеноз гортани. Также более чем в 3 раза чаще отмечались исчезновение вирусного антигена в клетках цилиндрического эпителия слизистой оболочки носа и сокращение сроков выздоровления детей по сравнению с больными, не получавшими в составе комплексной терапии гипорамин. Применение гипорамин у детей с ОРВЗ позволило снизить частоту возникновения осложнений и в связи с этим — необходимость применения антибиотиков. В два раза сократились сроки пребывания детей в стационаре: $5,80 \pm 0,36$ суток в основной группе и $10,00 \pm 1,22$ суток в контрольной группе (различия достоверны) [9].

При лечении 46 детей с герпесвирусными поражениями кожи, у которых гипорамин применяли в виде суппозиторий, мази и сублингвальных таблеток, у всех пациентов отмечено более быстрое, статистически достоверное исчезновение клинических симптомов: регресс высыпаний, отсутствие «свежих» проявлений, улучшение общего состояния и самочувствия по сравнению с контрольной группой. При этом серологические исследования также показали достоверное снижение противовирусных титров антител в исследуемой группе, в то время как в контрольной группе титр антител продолжал оставаться высоким [9].

В Украине клиническое исследование гипорамин (Эребра) проводилось в 2013–2014 гг. на базе Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого и 4-й городской поликлиники г. Львова. В исследовании С.В. Герасимова и соавт. изучалась эффективность препарата Эребра у детей дошкольного и младшего школьного возраста с ОРВЗ [14]. Критериями включения были:

- возраст 3–12 лет;
- наличие минимум 3 из 9 симптомов ОРВЗ (цефалгия, миалгия, ринорея, заложенность носа, чихание, гиперемия зева, боль в горле, охриплость, кашель).

Критерии исключения:

- длительность симптомов ОРВЗ более 48 часов;
- дефицит сахаразы, изомальтазы;
- непереносимость фруктозы;
- глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- сахарный диабет;
- аллергический ринит;
- бронхиальная астма;
- хроническая адено tonsиллярная патология;
- первичный или вторичный иммунодефицит;
- наличие других тяжелых хронических заболеваний.

После включения в исследование всем пациентам назначалось стандартное симптоматическое лечение. В основной группе кроме стандартного лечения назначали препарат Эребра (сублингвальные таблетки по 20 мг). Дети в возрасте 3–6 лет принимали по 1/2 таблетки 4 раза в день, в возрасте 7–12 лет — по 1 таблетке 4 раза в день. Для предупреждения аспирации прием таблеток назначался исключительно в присутствии взрослых.

Параметрами эффективности препарата Эребра были:

- динамика выздоровления;
- длительность отдельных симптомов заболевания;
- объем симптоматической терапии;
- профиль нежелательных побочных эффектов.

С третьего дня лечения динамика выздоровления в основной и контрольной группах начинала отличаться с тенденцией к более быстрому выздоровлению в группе, в которой применялся препарат Эребра (основная группа). Но эти отличия не были статистически значимыми. К 11-му дню заболевания все пациенты были здоровы. В то же время отдельные симптомы имели статистически достоверную разницу (табл. 1).

В этом исследовании препарат Эребра показал хороший профиль безопасности — частота и характер нежелательных побочных эффектов были одинаковы как в основной, так и в контрольной группах. Это имеет особое значение при лечении детей младших возрастных групп, у которых большинство фармакологических препаратов являются достаточно токсичными на фоне ограниченной клинической эффективности [15].

Авторы сделали вывод об эффективности препарата Эребра при ОРВЗ у детей дошкольного и младшего школьного возраста. Препарат способствует ускорению выздоровления за счет устранения основных симптомов заболевания, уменьшает потребность в приеме местных сосудосуживающих и солевых назальных растворов, а также антисептических, обезболивающих препаратов [14].

Таким образом, гипорамин эффективен и безопасен для лечения детей (в возрасте от 2 месяцев и старше) в качестве лечебно-профилактического средства при гриппе (А и В) и острых респираторных вирусных

Таблиця 1. Длительность симптомов ОРВЗ в основной и контрольной группах детей, дни, медиана (интерквартильный интервал)

Симптом	Основная группа (n = 22)	Контрольная группа (n = 11)	P
Цефалгия	3 (1–4)	4 (1–5)	0,64
Миалгия	2 (1–3)	3 (1–4)	0,59
Ринорея	4 (3–7)	6 (5–8)	< 0,05
Заложенность носа	4 (3–7)	6 (5–9)	< 0,05
Чихание	2 (2–4)	4 (3–7)	< 0,05
Гиперемия зева	4 (3–5)	5 (4–5)	0,49
Боль в горле	3 (2–5)	6 (4–7)	< 0,05
Охриплость	6 (2–6)	5 (4–6)	0,66
Кашель	7 (6–9)	8 (6–9)	0,72

Примечание: P — согласно результату теста Манна — Уитни.

заболеваниях, в том числе сопровождающихся ринитами, ангинами, а также при острых и рецидивирующих формах простого герпеса, цитомегаловирусной инфекции, опоясывающем лишае, ветряной оспе и других инфекциях, вызванных чувствительными к препарату вирусами.

Список литературы

- Юлиш Е.И., Чернышева О.Е. Этиопатогенетическая терапия острых респираторных вирусных инфекций у детей // *Здоровье ребенка*. — 2014. — № 1. — С. 129-133.
- Афанасьева И.А. Гипорамин в лечении ОРВИ у детей // *РМЖ*. — 2005. — Т. 13, № 21. — С. 1404-1405.
- Ершова И.Б., Косенко В.С., Осычнюк Л.М., Осипова Т.Ф., Мочалова А.А. Липосомные формы интерферонов в педиатрической практике при лечении ОРВИ у детей // *Здоровье ребенка*. — 2009. — № 2(17). — С. 20-23.
- Романцов М.Г., Шульдякова О.Г., Коваленко А.Л., Ершов Ф.И. Медикаментозная профилактика респираторной заболеваемости в период неустойчивой эпидемической ситуации по гриппу // *Фундаментальные исследования*. — 2004. — № 4. — С. 14-16.
- Петленко С.В., Романцов М.Г., Шульдякова О.Г., Коваленко А.Л. Снижение респираторной заболеваемости подростков в период неустойчивой эпидемической ситуации по ОРЗ и гриппу // *Клинические исследования лекарственных средств: Материалы IV Международной конф.* — М., 2004. — С. 171-172.
- Шульдякова О.Г. Респираторные инфекции у детей // *Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях / Под ред. М.Г. Романцова, Ф.И. Ершова*. — М., 2007. — С. 233-277.
- Чукаев С.А., Роднаева О.А. Оценка спектра антиоксидантной активности гипорамина in vitro // *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*. — 2009. — № 2. — С. 140-142.
- Anti-viral, anti-microbial and toxicological studies on Seabuckthorn (*Hippophae rhamnoides*) / Shipulina L.D., Tolkachev O.N., Krepkova L.V. [et al.] // *Multipurpose Wonder Plant / Ed. by V. Singh*. — Vol. 9.
- Эффективность гипорамин при вирусных инфекциях у детей / Вичканова С.А., Крутикова Н.М., Вартамян Р.В. [и др.] //

Тез. докл. VII Рос. нац. конгр. «Человек и лекарство» (Москва, 10–14 апреля 2000 г.). — М., 2000. — С. 208.

- Шипулина Л.Д. Исследование антивирусной активности и других биологических свойств гипорамин — нового противовирусного препарата // *Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина*. — М., 2000. — С. 228-239.
- Шипулина Л.Д., Вичканова С.А., Фатеева Т.В., Крутикова Н.М. Экспериментально-клиническое изучение противовирусного препарата гипорамин // *Мат-лы Второго научного конгресса «Традиционная медицина: теоретические и практические аспекты»*. — Чебоксары, 1996. — Ч. 1. — С. 107.
- Шипулина Л.Д., Ленева И.А., Федякина И.Т. К вопросу о механизме действия гипорамин // *Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина*. — М., 2000. — С. 250-257.
- Шипулина Л.Д., Ленева И.А., Федякина И.Т. Экспериментальное изучение активности гипорамин методом иммуноферментного анализа в отношении респираторно-синцитиального вируса // *Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина*. — М., 2000. — С. 258-262.
- Герасимов С.В., Белова Г.А., Павук Г.Л., Сенюк И.М., Стрекалина Ю.И., Цапюк А.А. Нові підходи до лікування гострої респираторної вірусної інфекції у дітей // *Современная педиатрия*. — 2014. — № 4(60). — С. 111-114.
- Fashner J. Treatment of the common cold in children and adults // *J. Fashner, K. Ericson, S. Werner // Am. Fam. Physician*. — 2012. — Vol. 86 (2). — P. 153-159.
- Крепкова Л.В., Шкаренков А.А., Аниканова В.В. и др. Токсикологическое изучение гипорамин // *Тез. докл. Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 21–25 апреля 1998 г.)*. — М., 1998. — С. 580.
- Бортникова В.В. Экспериментальное изучение безопасности гипорамин — нового фитопрепарата противовирусного действия // *Биомедицина*. — 2011. — № 3 — С. 106-108.
- Шипулина Л.Д., Ленева И.А., Федякина И.Т. Изучение влияния гипорамин на активность вирусной нейраминазы // *Тез. докл. VI Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 21–25 апреля 1998 г.)*. — М., 1998. — С. 76.

Получено 25.12.14 ■

Ершова І.Б.
Луганський державний медичний університет

Yershova I.B.
Luhansk State Medical University, Luhansk, Ukraine

ЕФЕКТИВНІСТЬ ГІПОРАМІНУ (ЕРЕБРА) В ЛІКУВАННІ ТА ПРОФІЛАКТИЦІ ВІРУСНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ

EFFICACY OF HIPORHAMIN (EREBRA) IN THE TREATMENT AND PREVENTION OF VIRAL DISEASES IN CHILDREN

Резюме. У статті наведені результати як експериментальних, так і клінічних досліджень препарату Еребра, діючою речовиною якого є гіпорамин — сухий очищений екстракт, який отримують з листя обліпіхи крушиноподібної. Показано ефективність препарату в дітей при різноманітних вірусних інфекціях.

Summary. The article presents the results of both experimental and clinical studies of Erebra, active substance of which is hiporhamin — dry purified extract from the leaves of sea buckthorn. The effectiveness of the drug has been shown in children with various viral infections.

Ключові слова: гіпорамин, гострі респираторні вірусні захворювання, грип, герпесвірусні інфекції.

Key words: hiporhamin, acute respiratory viral diseases, influenza, herpes virus infection.