

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 несвоевременно начатом лечении 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 непрямого 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 гипораминa 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 гипораминa 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.

10. Шипулина Л.Д. Исследование антивирусной активности и других биологических свойств гипораминa — нового противовирусного препарата // *Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина*. — М., 2000. — С. 228–239.

11. Шипулина Л.Д., Вичканова С.А., Фатеева Т.В., Крутикова Н.М. Экспериментально-клиническое изучение противовирусного препарата гипораминa // *Мат-лы Второго научного конгресса «Традиционная медицина: теоретические и практические аспекты»*. — Чебоксары, 1996. — Ч. 1. — С. 107.

12. Шипулина Л.Д., Ленева И.А., Федякина И.Т. К вопросу о механизме действия гипораминa // *Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина*. — М., 2000. — С. 250–257.

13. Шипулина Л.Д., Ленева И.А., Федякина И.Т. Экспериментальное изучение активности гипораминa методом иммуноферментного анализа в отношении респираторно-синцитиального вируса // *Труды ВИЛАР. Химия, технология, медицина*. — М., 2000. — С. 258–262.

14. 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.

15. 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.

16. Крепкова Л.В., Шкаренков А.А., Аниканова В.В. и др. Токсикологическое изучение гипораминa // *Тез. докл. Российского национального конгресса «Человек и лекарство» (Москва, 21–25 апреля 1998 г.)*. — М., 1998. — С. 580.

17. Бортникова В.В. Экспериментальное изучение безопасности гипораминa — нового фитопрепарата противовирусного действия // *Биомедицина*. — 2011. — № 3 — С. 106–108.

18. Шипулина Л.Д., Ленева И.А., Федякина И.Т. Изучение влияния гипораминa 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

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

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

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

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

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

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.

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