

# Круглий стіл «Інфекції верхніх дихальних шляхів та фітоніринг»

Лікування гострих респіраторних інфекцій залишається актуальною та дискусійною темою в сучасній медицині, включаючи дитячу практику. З огляду на доведену ефективність і високий профіль безпеки все більший інтерес становлять стандартизовані фітопрепарати, виготовлені із застосуванням концепції фітонірингу. Щодо їх застосування при гострих захворюваннях верхніх дихальних шляхів розповіли провідні фахівці в галузі педіатрії, імунології та фармакології — заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор **Сергій Петрович Кривоустов** (Київ), заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Олександр Євгенович Абатуров** (Дніпро) та доктор медичних наук, професор **Валентина Іванівна Опришко** (Дніпро). У ході міждисциплінарного круглого столу обговорено сучасні погляди на лікування пацієнтів із гострими вірусними респіраторними інфекціями (тонзиліт, фарингіт, ларингіт) і важливе місце, яке займає препарат Імупрет® при цьому. Сподіваємося, що представлена інформація буде корисною для практикуючих лікарів.

— Відомо, що більшість інфекційних захворювань верхніх дихальних шляхів належить до так званих self-limiting захворювань, тобто таких, що їх природний перебіг має завершитися і без лікування. Яка ж роль лікаря при цьому?

**Професор С.П. Кривоустов:**

Так, дійсно, і це важливо: у дітей інфекції верхніх дихальних шляхів переважно належать до самообмежувальних захворювань, а в їх етіології домінують віруси. При цьому завдання лікаря є важливими. По-перше, при будь-якій респіраторній патології потрібна особлива увага щодо своєчасного виявлення життєзагрозливих станів, ознак небезпеки, виключення гострого стенозуючого ларинготрахеїту, пневмонії тощо, своєчасне виявлення можливих ускладнень хвороби. По-друге, необхідно диференціювати захворювання, які завершуються без специфічного лікування, від тих, які його потребують (наприклад гострий стрептококовий тонзиліт, захворювання, при яких є обґрунтованою протимікробна терапія). По-третє, в лікуванні у разі вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів у фокусі уваги мають бути питання впливу на симптоми, які погіршують якість життя пацієнтів, дуже важливим є консультування осіб, які доглядають за дитиною. По-четверте, обговорюються стратегії, які надають можливість зменшити тривалість респіраторних проявів, і нам відомий приклад використання фітонірингових технологій у лікуванні пацієнтів із гострим вірусним риносинуситом. По-п'яте, окремо підкреслюю — важливо запобігти необґрунтованому застосуванню антибіотиків.

— У педіатрії, з огляду на відому доказовість та профіль безпеки, достатньо широко застосовують фітонірингові засоби. Це, зокрема, препарати Синупрет® при гострому риносинуситі та Бронхипрет® — при гострому бронхіті. Які показання для застосування препарату Імупрет®? В яких випадках у лікуванні захворювань органів дихання Ви надаєте перевагу саме йому?

**Професор С.П. Кривоустов:**

Так, у практиці лікування пацієнтів із гострими респіраторними інфекціями широко застосовують стандартизовані фітопрепарати з доведеною ефективністю, виготовлені за концепцією фітонірингу. І необхідно чітко розуміти, коли показаний який засіб. Для цього принципово важливо встановити точний діагноз гострої респіраторної інфекції за топікою. Чи є критерії встановлення діагнозу «гострий риносинусит»? Чи достатньо наявних клінічних ознак, з урахуванням вимог EPOS 2020\* для дітей та дорослих? Чи є провідним клінічним симптомом саме кашель, і чи наявний у пацієнта гострий бронхіт? Якщо немає зазначеного і, зрозуміло, немає показань для застосування препарату Синупрет® або Бронхипрет® відповідно, а у пацієнта є ознаки гострого захворювання верхніх дихальних шляхів, такі як тонзиліт, фарингіт або ларингіт,

це і є показанням для призначення фітонірингового препарату Імупрет®. Отже, в основі має бути точний діагноз, іншими словами, на що саме у пацієнта спрямоване лікування: на гострий риносинусит, бронхіт чи, наприклад фарингіт. І тоді застосовуємо інструкцію для медичного застосування відповідного препарату та наявну доказову базу.

— З позицій сучасної імунології, на які ефекти розраховує клініцист, коли призначає препарат Імупрет® при зазначених захворюваннях та яка наявна доказова база для цього?

**Професор О.Є. Абатуров:**

Застосування імунотропних препаратів при лікуванні більшості інфекційних захворювань, особливо тих, що супроводжуються ризиком пролонгованого або несприятливого перебігу, на сьогодні вважають необхідним напрямом комплексної терапії. Однак застосування синтетичних препаратів супроводжується різними клінічними ризиками і обмежене в показаннях. Препарати рослинного походження зазвичай характеризуються високим профілем безпеки, займають гідне місце в комплексній терапії та застосовуються протягом століть. Тим більше, що останнім часом нові технології, зокрема фітоніринг, дозволяють створювати лікарські засоби з точно дозованим вмістом біологічно активних речовин. Численні дослідження і метааналізи продемонстрували ефективність і безпеку застосування препаратів рослинного походження у разі гострих респіраторних вірусних інфекцій, зокрема COVID-19 у дітей (Wagner L. et al., 2015; Anhey D. et al., 2018; Petran M. et al., 2020; Ang L. et al., 2020). Особливе значення в педіатричній практиці займають фітопрепарати, які мають імуномодулюючу дію (Del-Rio-Navarro B.E. et al., 2006). Застосування фітопрепаратів запобігає рецидивам інфекції дихальних шляхів. Постулюється, що застосування препаратів рослинного походження у лікуванні пацієнтів із інфекційними захворюваннями достовірно сприяє зниженню частоти призначення антибіотиків (Vaars E.W. et al., 2020).

— Ми розглянули комплексну дію препарату Імупрет®, а саме той ефект, на який розраховує клініцист при його застосуванні. Важливо, що наявна доказова база цього комплексного впливу та безпеки. Однак варту уваги характеристика кожної зі складових цього фітопрепарату.

**Професор В.І. Опришко:**

Імупрет® — комбінований фітопрепарат, що містить спеціальний екстракт BNO 1030, стандартизований за вмістом біологічно активних речовин лікарських рослин: кореня алтеї, квіток ромашки, трави хвоща польового, листя горіха, трави деревію, кори дуба і трави кульбаби.

Компоненти, що входять до складу цього рослинного лікарського засобу, мають комплексну активність. Так, полісахариди ромашки та алтеї стимулюють неспецифічну реакцію імунної системи за рахунок стимуляції «кисневого вибуху» в клітинах, які забезпечують неспецифічний імунний захист. Завдяки цьому підвищується ефективність реакцій клітинного імунітету без зміни

\*EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) — Європейський погджувальний документ щодо лікування риносинуситу та поліпозу носа (Fokkens W.J. et al., 2020).

вектора їх спрямованості (фагоцитоз макрофагів і гранулоцитів, кілерні реакції). Ці активні компоненти також підвищують внутрішньоклітинне руйнування бактерій у процесі фагоцитозу внаслідок підвищення виділення активних метаболітів кисню, що мають бактерицидну властивість. Ефірні олії та полісахариди квіток ромашки, крім м'якої імуностимулювальної дії, зумовлюють проти-запальний, антиоксидантний, антибактеріальний і ранозагоєвальний ефект. Полісахариди, ефірні олії та флавоноїди (ромашки, алтеї та деревію) зменшують набряк слизової оболонки при інфекції дихальних шляхів. Дослідження *in vitro* довели, що кора дуба, яка містить багато танінів, виявляє противірусний ефект також до вірусу грипу, в'яжучий і ранозагоєвальний ефекти. Завдяки великій кількості кремнієвої кислоти, цинку, сапонінам хвощ польовий зумовлює активну імунотулювальну, протизапальну, противірусну дію, стимулює синтез інтерлейкіну-1. У складі ефірної олії трави деревію — полісахариди, алкаміди, апігенін, азулен тощо, які забезпечують протимікробну і протизапальну активність. Трава кульбаби містить тритерпени, глікозиди апигенину і лютеоліну, які проявляють імунотулювальну і протизапальну дію (за рахунок підвищення проліферації лімфоцитів).

Завдяки таким складовим препаратом Імупрет®, окрім імунотулювальної дії, притаманні противірусний, антибактеріальний, протизапальний, антипроліферативний та в'яжучий ефекти.

*— І, все ж таки, чому ці компоненти поєднали в одному препараті? Як це дає переваги? І як дія цього рослинного комплексу відрізняється від дії гомеопатичних засобів, зокрема комплексних гомеопатичних препаратів?*

#### **Професор В.І. Опришко:**

Комбінований препарат рослинного походження містить активні компоненти з різною фармакодинамічною дією, що відповідає концепції комплексної цільової терапії. Застосування комбінованих препаратів забезпечує більш виражений і збалансований клінічний ефект порівняно з монотерапією. Основні фармакологічні властивості рослинних складових препаратом Імупрет®, як зазначено вище, проявляються в імунотулювальному, противірусному, антибактеріальному, протизапальному, ранозагоєвальному, антипроліферативному та в'яжучому ефектах. Тобто ми можемо впливати на різні ланки патогенезу захворювання одним препаратом, який має комплексну дію. А це — дотримання комплаєнсу в лікуванні, зменшення вираженості та частоти побічних ефектів і врешті — економічна складова, яка також важлива для пацієнта.

З приводу гомеопатичних засобів: не важливо, чи мають вони одну складову, чи декілька. Важливо те, що вони не мають доведеної ефективності. Довести їх ефективність не можна, оскільки виміряти її немає можливості: дози немає. Гомеопати стверджують, що використовують засоби в дуже низьких дозах або розведеннях. Скажімо, для отримання засобу у розведенні 30С (найчастіше застосовуване) його 30 разів розводять стократно, та перед кожним розведенням пробірку струшують — це називається потенціювання (посилення). Гомеопати вважають, що при кожному розведенні сила препарату зростає. В епоху засновника гомеопатії Х. Ганемана (Ch. Hahnemann) атморна теорія речовини ще не була загальноприйнятою, тому здавалося цілком природним, що речовину можна розбавляти як завгодно сильно. Зараз зрозуміло, що при розведенні 30С (тобто у  $10^{60}$  разів) у пробірці не залишиться жодної молекули вихідної речовини.

Використання гомеопатичних засобів побудоване на емпіричному досвіді. Вони не включені у жоден із медичних протоколів, і у 12 країнах сьогодні дуже активно обмежене їх використання. Тобто при призначенні гомеопатичного засобу пацієнт ризикує не отримати вчасно лікування, ефективність і безпека якого доведена.

*— Так, це обґрунтовано, але пацієнти з гострою інфекцією верхніх дихальних шляхів різні, деякі діти хворіють набагато частіше і триваліше за однолітків. Чи є якість особливі, індивідуальні підходи для лікування різних пацієнтів? Як особливості застосування препаратом Імупрет® при цьому?*

#### **Професор С.П. Кривопустов:**

Рекурентні респіраторні інфекції у дітей (хоча їх дефініція є дискусійною) — важлива медико-соціальна проблема педіатрії. У цих дітей фітотерапія (індикацією для призначення препара-

ту Імупрет® є профілактика рецидивів при респіраторних вірусних інфекціях) має здійснюватися на тлі консультування родичів за питань, що стосуються способу життя дитини (фізична активність, загартовування, повноцінний сон, запобігання стресам), раціонального харчування (підтримка грудного вигодовування, адекватне споживання з урахуванням віку дитини білка, мікро- та макроелементів, вітамінів), за можливість — уникнення контактів, запобігання скупчення, обговорення характеристик повітря (запобігання тютюнопаління, оптимальні показники вологості й температури повітря), миття рук, догляд за слизовою оболонкою порожнини носа тощо. Вкрай важливою є вакцинація, в тому числі проти *Streptococcus pneumoniae*. Може розглядатися стандартизований ліофілізат бактеріальних лізатів. Доцільно застосовувати для цих дітей препарат Імупрет® з урахуванням його доведеного імунотулювального ефекту. Про це зазначив професор О.Є. Абатуров, зокрема щодо активації механізмів місцевого захисту та превенції виникненню нових епізодів інфекції.

*— Відомі різні лікарські засоби, що застосовують у лікуванні у разі зазначеної патології. А як вони взаємодіють між собою, коли застосовуються поєднано, наприклад місцева терапія пацієнтів із гострим фарингітом та препаратом Імупрет®, антибіотикотерапія у разі стрептококового фарингіту та фітонірингова терапія?*

#### **Професор В.І. Опришко:**

Так, лікар у своїй практиці може застосовувати декілька лікарських засобів водночас. Головне, щоб така поліпрагмазія була корисною для хворого і не призводила до негативних наслідків. З приводу комбінування препаратом Імупрет® з іншими лікарськими засобами: в інструкції для застосування препаратом зазначено, що взаємодія з іншими лікарськими засобами не спостерігали. Але варті уваги дані експериментальних досліджень, проведених на базі ДУ «Інститут отоларингології імені О.С. Коломійченка НАМН України» щодо взаємодії препаратом Імупрет® з антибіотиками (ципрофлоксацин, амоксицилін, азитроміцин, гентаміцин у дозуваннях, рекомендованих фірмою-виробником) при їх одночасному застосуванні. Підкреслимо, що ці дослідження дуже актуальні для нас саме сьогодні, коли антибіотики призначають і застосовують у непомірній кількості. Одним із несприятливих ефектів протимікробної терапії є виражений імуносупресивний вплив більшості антибіотиків на ключові ланки імунного захисту. Результати експерименту продемонстрували, що найбільш пригнічувальний вплив на клітинний імунітет мав цефтріаксон (пригнічення цитолітичної активності Т-лімфоцитів на 63%). Застосування препаратом Імупрет® зменшувало цей вплив у 2 рази.

Амоксицилін переважно впливав на гуморальний імунітет (пригнічення на 78%). Важливо відзначити, що застосування препаратом Імупрет® повністю нівелювало імуносупресивний вплив цього антибіотика. Зроблено висновки, що фітопрепарат Імупрет® реалізує імунореабілітаційний ефект при пригніченні імунних реакцій, викликаних застосуванням антибіотиків (Мельников О.Ф. і соавт., 2016). Слід зазначити, що властивість препаратом Імупрет® відновлювати імунологічний потенціал організму однаково стосується як специфічних, так і вроджених факторів імунітету, що продемонстровано у клініко-імунологічних дослідженнях, проведених раніше (Мельников О.Ф., Рильская О.Г., 2005).

Тобто при комплексному застосуванні з антибіотиками препаратом Імупрет® потенціює їх ефект і запобігає імуносупресивній дії антибіотиків на організм. Тож антибіотикотерапія, наприклад, стрептококового тонзиліту, та зазначена фітонірингова терапія можуть проводитися водночас, і це буде дуже корисною комбінацією!

*— Чи можна та чи потрібно застосовувати препарат Імупрет® поєднано з іншими імунотропними засобами? Чим препарат Імупрет® відрізняється від інших імунотулюючих засобів?*

#### **Професор О.Є. Абатуров:**

Фітоніринговий рослинний препарат Імупрет® характеризується вираженою імунотулюючою дією. Він має здатність модулювати функціональну активність як вродженої, так і адаптивної імунної системи. Препарат Імупрет® сприяє елімінації збудників при респіраторних інфекціях і активації механізмів місцевого за-

хисту респіраторного тракту, перешкоджаючи розвитку інфекції. Препарат сприяє проліферації CD56<sup>+</sup>-клітин, CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів як у тканинах мигдаликів, так і у периферичній крові. Відомо, що CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцити беруть участь у лізисі інфікованих вірусом клітин макроорганізму, тим самим сприяючи елімінації вірусних патогенів з організму хворого. Також Імупрет® індукуює секрецію інтерлейкіну-6, синтез  $\alpha$ - та  $\gamma$ -інтерферону, підсилює активність антилогогенезу. Продемонстровано, що в період відносного клінічного здоров'я препарат Імупрет® пригнічує активність прозапального фактора транскрипції NF- $\kappa$ B, зумовлюючи інгібування надмірної активності запального процесу і сприяючи завершенню запалення. Висока активність імунomodуючої дії препарату Імупрет® практично виключає призначення інших імунотропних препаратів. Особливістю препарату Імупрет®, яка виділяє його з ряду інших імунотропних препаратів, є диференційованість дії: у гострий період захворювання препарат Імупрет® активує механізми елімінації патогенних інфектів, в період реконвалесценції — пригнічує надмірну активність запалення, а в період клінічного здоров'я — сприяє зниженню ризику інфікування.

— *На сьогодні вкрай важливий аспект: чи можна розглядати цю терапію як таку, що зменшує кількість необґрунтованих призначень антибіотиків?*

**Професор С.П. Криволюстов:**

Так, до речі, серед «Десяти заповідей використання антибіотиків практикуючим лікарем в амбулаторних умовах» багатонаціональною робочою групою з питань антибіотикотерапії (International Society of Antimicrobial Chemotherapy — ISAC) підкреслено необхідність навчити пацієнта керувати симптомами небактеріальних інфекцій. Вважаю, що для цього доцільно використовувати можливості фітотерапії з доведеною ефективністю. Однак, незважаючи на те що зазначеному рослинному препарату притаманні, крім імунomodуючого, й інші ефекти, зокрема антибактеріальний, його не варто розглядати як альтернативу антибіотикам. У ситуаціях, де антибіотики дійсно потрібні й обґрунтовані, слід призначати саме їх. Проте раціональне лікування у разі небактеріальних захворювань (наприклад вірусного фарингіту), завдяки етіопатогенетичному комплексному впливу препарату Імупрет®, важливе для своєчасного регресу клінічних ознак і запобігання необґрунтованому застосуванню антибіотиків.

— *Нерідко говорять про важливість своєчасного лікування того чи іншого захворювання. Наскільки це стосується лікування пацієнтів із гострими вірусними захворюваннями верхніх дихальних шляхів? Чи обґрунтоване раннє застосування препарату Імупрет®, і що слід вважати його раннім застосуванням?*

**Професор О.Є. Абатуров:**

З огляду на спектр імунomodуючих ефектів препарату Імупрет®, унікальність його дії, цей препарат рослинного походження можна призначати як в ранній, так і пізній період інфекційного процесу. Раннє застосування препарату як посилює активність елімінації патогенів, зменшуючи вірусне і бактеріальне навантаження, так і перешкоджає розвитку інвазивних форм захворювання. Застосування препарату Імупрет® в ранній період гострих респіраторних інфекцій достовірно знижує необхідність призначення антибіотиків. Застосування препарату в період

реконвалесценції сприяє швидшому завершенню запального процесу, клінічному одужанню і зниженню імовірності розвитку пізніх бактеріальних ускладнень. Тому раннє застосування препарату Імупрет® надає комплексній терапії безсумнівну перевагу. Але, якщо пацієнт звертається в пізні терміни захворювання, призначення цього препарату також патогенетично обґрунтоване і робить свій саногенетичний внесок у процес одужання.

— *Яка має бути тривалість курсу лікування препаратом Імупрет®? Яке обґрунтування цього курсу?*

**Професор О.Є. Абатуров:**

Під час гострих респіраторних інфекцій препарат Імупрет® застосовують протягом усього періоду захворювання. При призначенні препарату як профілактичного засобу рекомендоване його застосування протягом 3–4 тиж. Курс профілактичного застосування препарату Імупрет® можна проводити 2 рази на рік, в осінній та весняний періоди. Згідно з результатами проведеного нами дослідження, висока резистентність до респіраторних збудників зберігається протягом майже 6 міс після профілактичного курсу лікування препаратом Імупрет®. Продемонстрована ефективність препарату в передепідемічний і епідемічний періоди. Зазначу, що профілактичне застосування препарату Імупрет® достовірно знижує ризик виникнення гострих респіраторних інфекцій, але не повністю запобігає їхньому розвитку. Однак перебіг гострих респіраторних інфекцій у дітей після курсу лікування препаратом Імупрет® відбувається значно легше, достовірно рідше вимагає призначення антибіотиків і зазвичай не супроводжується розвитком ускладнень.

## Список використаної літератури

- Мельников О.Ф., Рильская О.Г., Заяц Т.А. и др.** (2016) Экспериментальное исследование иммунореабилитационного действия фитопрепарата Имупрет при применении антибиотиков. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя», 4(377): 73.
- Мельников О.Ф., Рильская О.Г.** (2005) экспериментальное исследование иммуномодулирующих свойств Тонзилгона Н *in vitro*. Журн. вуш., нос. горл. хвороб, 3: 74–76.
- Ang L., Lee H.W., Choi J.Y. et al.** (2020) Herbal medicine and pattern identification for treating COVID-19: a rapid review of guidelines. Integr. Med. Res., 9(2): 100407. doi: 10.1016/j.imr.2020.100407.
- Anhey D., Cramer H., Lauche R. et al.** (2018) Herbal Medicine in Children With Respiratory Tract Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. Acad. Pediatr., 18(1): 8–19. doi: 10.1016/j.acap.2017.06.006.
- Baars E.W., Belt-van Zoen E., Breikreuz Th. et al.** (2019) The Contribution of Complementary and Alternative Medicine to Reduce Antibiotic Use: A Narrative Review of Health Concepts, Prevention, and Treatment Strategies. Evid. Based Complement. Alternat. Med., 2019: 5365608.
- Del-Rio-Navarro B.E., Rosales F.E., Flenady V., Sienra-Monge J.J.L.** (2006) Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database Syst. Rev., 4: CD004974.
- Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al.** (2020) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology, 58(Suppl. S29): 1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
- Petran M., Dragos D., Gilca M.** (2020) Historical ethnobotanical review of medicinal plants used to treat children diseases in Romania (1860s–1970s) (<https://ethnobiomed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13002-020-00364-6>).
- Wagner L., Cramer H., Klose P. et al.** (2015) Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. Forsch. Komplementmed., 22(6): 359–368. doi: 10.1159/000442111.

## Фітоніринг: можливості сучасних технологій у реалізації потенціалу природи

«Bionorica SE» розробляє високоефективні рослинні лікарські препарати, які відповідають сучасним вимогам світових стандартів якості. У продуктах компанії втілені знання з області традиційних методів лікування лікарськими рослинами і прогресивні результати наукових досліджень. Препарати компанії «Bionorica SE» виробляються за технологією, заснованою на концепції фітонірингу (phytoneering). Основне завдання фітонірингу — вирішити проблему стандартизації фітопрепаратів за основними біологічно активними речовинами (БАР) лікарських рослин, що зумовлюють терапевтичний ефект. Ця концепція передбачає ідентифікацію ключових БАР у рослинах, вирощування останніх в оптимальних умовах до отримання власного сировинного фонду, розроблення спеціальних інноваційних виробничих методів, що дозволяють добувати з рослин ключові БАР у щадних умовах. Заключний ланцюг концепції фітонірингу — доказова база: жодний фітоніринговий препарат не виходить на ринок до отримання вичерпних наукових доказів щодо ефективності та високої безпеки рослинного лікарського засобу. Внутрішні стандарти якості фітонірингу від компанії «Bionorica SE» суттєво вищі за стандарти GMP. Компанія має в своєму розпорядженні унікальні лабораторії, де не тільки проводяться випробування, народжуються інноваційні розробки, а й відбувається селекція власного посівного матеріалу. «Bionorica SE» розробляла свою запатентовану продукцію протягом декількох десятиліть і створила строгі правила для стандартизації процесів вирощування та збирання лікарських рослин, а також випуску готової продукції.

Голова правління компанії «Bionorica SE» професор Міхаель А. Попп (Michael A. Popp) зазначає: «Ми поєднуємо краще, на що здатна зараз людина, з кращим з того, що може нам запропонувати природа».