

УДК 616.233-002.1-053.2

ЗАСТОСУВАННЯ ТА ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРЕПАРАТУ РОСЛИННОГО ПОХОДЖЕННЯ ПРИ РЕСПІРАТОРНІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

В.Г. Майданник

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

**The use and efficiency of the herbal original product in respiratory pathology in children
Maidannyk V.G.**

A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

The article summarizes the results of clinical studies of the use of Esberitox® in respiratory pathology. It was established that the drug has a positive effect on the course of acute respiratory viral infections, acute viral rhinosinusitis and bronchitis, as well as chronic bronchitis. Treatment is well tolerated. No serious side effects have been reported. The prospect of its use from the standpoint of evidence-based medicine is shown.

Key words: acute respiratory viral infections, treatment, Esberitox®, children.

Застосування та ефективність препарату рослинного походження при респіраторній патології у дітей

Майданник В.Г.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

У статті узагальнені результати клінічних досліджень застосування препарату Есберітокс (Esberitox®) при респіраторній патології. Встановлено, що препарат має позитивний вплив на перебіг гострих респіраторних вірусних інфекцій, гострих вірусних риносинуситів та бронхітів, а також хронічного бронхіту. Лікування добре переноситься. Жодних серйозних побічних ефектів не було зафіксовано. Показана перспективність його використання з позиції доказової медицини.

Ключові слова: гострі респіраторні вірусні інфекції, лікування, Есберітокс, діти.

Адреса для кореспонденції:

Майданник Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

Гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) це патологія, яка найбільш часто зустрічається серед дитячого населення. Щорічно ГРВІ або як їх часто називають за кордоном «зазудні» захворювання («common cold»), переносять близько 90% людей. Причому ГРВІ є однією з провідних і найпоширеніших причин захворюваності та смертності дітей в усьому світі [25]. Так, ГРВІ в 10% випадків є основною причиною відвідувань лікарів в амбулаторній та невідкладній клінічній практиці, а також є причиною 2,65 млн летальних випадків в усьому світі, тобто близько 20% всіх летальних випадків у дитинстві [15, 25]. Необхідно звернути увагу, що серед дітей, котрі хворіють на ГРВІ, 31% дітей становлять діти першого року життя, 43% – 2-го року і 15% – 3-го року життя [5].

Надзвичайно актуальним питанням в сучасній педіатрії є доцільність та обгрунтованість застосування антибіотиків при лікуванні респіраторних інфекцій. Так, у Європі 80-90% всіх антибіотиків призначають в первинній амбулаторній практиці, а в США принаймні 70% пацієнтів, які відвідують свого сімейного лікаря, отримують антибіотики [26]. Причому основною причиною призначення антибіотиків являються респіраторні інфекційні захворювання, зокрема такі як риніти, отити, синусити, бронхіти та ін. [18, 26]. Але, як відомо, переважна більшість випадків вказаних захворювань обумовлена вірусами. Так, на сьогодні етіологічну структуру ГРВІ складають переважно риновіруси, респіраторно-синтиціальні віруси, віруси грипу та парогрипу та інші, адже проведені спеціальні дослідження свідчать, що 17 типів вірусів були виявлені при ГРВІ [14].

Таким чином, проведений аналіз виконаних раніше досліджень свідчить про необхідність подальшої розробки методів лікування ГРВІ. Одним з перспективних препаратів для лікування гострих респіраторних інфекцій є Есберітокс (Esberitox®) [3]. В якості активних речовин препарат містить природний сухий екстракт чотирьох рослинних компонентів – баптїзії красильної (*Baptisia tinctoriae*), ехінацеї блідої (*Echinaceae pallidae*), ехінацеї пурпурової (*Echinaceae purpureae*) та туї західної (*Thujae occidentalis*), які змішані у встановленій пропорції після процесу екстрагування за технологією змішаної екстракції.

Мета даної роботи – узагальнити результати клінічних досліджень щодо застосування препарату Есберітокс (Esberitox®) при гострій респіраторній патології та оцінити перспективність його використання з позиції доказової медицини.

Як відомо, в препараті виявлено 7 груп біологічно активних речовин: полісахариди, флавоноїди, похідні кофеїнової кислоти, есенціальні ліпіди, алкіламіди, вітаміни і мікроелементи [10]. Зокрема, активні компоненти ехінацеї індукують неспецифічну імунну відповідь – головним чином хемотаксис гранулоцитів і активацію фагоцитозу, чим пояснюється бактеріостатичний (пригнічує ріст стафілококів, стрептококів, кишкової та ін.), бактерецидний та проти-

вірусний ефекти, особливо щодо респіраторних вірусів і герпесу [9]. Відомо, що деревина туї (*Thuja occidentalis*) містить до 0,12% ефірного масла, флавоноїди групи флавани-3-олу, дубильні речовини, велику кількість смоли, туїн, пінін та багато інших. Крім того, туя має виражену імуностимулюючу дію – активує фагоцитоз *Staphylococcus aureus* перитонеальними макрофагами мишей, а також стимулює секрецію лізосомальних ферментів активованими макрофагами [9]. Крім того, вона підсилює активність Т-клітин, збільшує синтез інтерлейкіна-2, прискорює диференціювання В-лімфоцитів [9]. Ефірна олія туї має виражену бактеріостатичну, фунгістатичну дію і противірусну активність [10]. Екстракт з коренів баптїзії (*Baptisia tinctoriae*) головним чином впливає на гуморальний імунітет – прискорює проліферацію і диференціацію В-лімфоцитів в плазматичні клітини і посилює антитілоутворення IgM і IgG класів [11].

Було показано, що імуномодулюючий ефект активних компонентів препарату, зокрема *Baptisia tinctoriae* пов'язаний з полісахаридами і глікопротеїнами, які підвищують рівень бактеріального кліренсу і фагоцитарного індексу. У проведених дослідженнях був показаний хороший імуностимулюючий ефект *Baptisia tinctoria* і *Thujae occidentalis* [6, 7], які сприяють підвищенню активності макрофагів як *in vitro*, так і *in vivo* [12, 13], збільшенню антитілоутворення шляхом підвищення мітогенної активності і проліферації клітин селезінки, збільшення продукції оксиду азоту альвеолярними макрофагами, активності CD4 (Т-хелперів) [16], а також індукують продукцію TNF α , цитокінів IL-1, IL-2, а-і g-інтерферонів у експериментальних тварин [12, 13].

Крім того, було показано, що *Baptisia tinctoria* і *Thujae occidentalis* здатні безпосередньо пригнічувати реплікацію вірусів [17]. Зокрема, проведені дослідження показали, що застосування водно-спиртового екстракту Есберітокс має захисну дію на мишей, які були інфіковані вірусом грипу А. При цьому застосування екстракту відзначалося статистично значимим збільшенням виживання експериментальних тварин, зниженням титрів вірусів і зменшенням патологічних змін з боку легень [12, 13]. *In vitro* введення високих доз екстракту з *Echinaceae pallidae* і *Echinaceae purpureae* до моменту інфікування підвищували стійкість клітин до інвазії вірусом [8, 29, 13]. Аналогічні результати були отримані в експериментах з використанням екстракту *Thujae occidentalis* [10]. Використання перерахованих екстрактів не дозволяє однозначно стверджувати про їх виражену противірусну активність *in vivo*, оскільки терапевтичні дози значно нижчі, ніж ті, які використовувалися в експериментах [13]. Але в подальшому клінічна ефективність препарату при лікуванні ГРВІ була продемонстрована в рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях.

Додатково до вищезазначених експериментальних досліджень, в клінічній практиці було показано, що

Есберітокс значно стимулює секрецію TNF- α , IL-6 та IL-1 *in vitro*. У культурі цільної крові людей препарат викликав секрецію всіх визначених маркерів, особливо що продукуються моноцитами і гранулоцитами *in vitro* (TNF- α та гранулоцитарно-макрофагальний колоніестимулюючий фактор (GM-CSF). Активація синтезу α -інтерферону дозволяє використовувати Есберітокс в комплексній терапії та для профілактики респіраторних захворювань, особливо у дітей, які часто хворіють та у яких має місце значне зниження рівня в крові α -інтерферону (в 1,5 рази) (Barrett et al., 2002). За даними проведеного авторами дослідження виявилось, що у 148 студентів, котрі знаходилися під спостереженням з приводу гострого вірусного респіраторного захворювання («common cold»), за допомогою мультваріантної регресивної моделі змогли виявити лише відсутність статистично значущих відмінностей між групою ехінацеї та плацебо. Хоча деякі показники у хворих, які отримували ехінацею були кращими у порівнянні з групою контролю, але статистично ця різниця виявилася мало значимою [7].

Активні компоненти препарату Esberitox[®] здатні потенціювати дію антибіотиків. Так, використання екстрактів *Baptisia tinctoriae*, *Echinaceae pallidae*, *Echinaceae purpureae* і *Thuja occidentalis* разом з призначеною антибактеріальною терапією у пацієнтів під час загострення хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) дозволило отримати більш швидку позитивну клінічну динаміку захворювання у порівнянні з групою хворих, які одержували тільки антибактеріальні препарати [20]. Синергізм препарату з антибіотиками можливо пояснити стимуляцією неспецифічних факторів резистентності, зокрема активації функцій макрофагів [30]. Також у пацієнтів з ХОЗЛ, які отримували імунomodуючу терапію, значно підвищувалися показники форсованого обсягу видиху [20].

Таким чином, наведені дані свідчать про досить високу клінічну ефективність застосування рослинного препарату Есберітокс в комплексній терапії у пацієнтів з респіраторними захворюваннями.

Для перевірки ефективності препарату Esberitox[®] 90 пацієнтів з ГРС розподілили до однієї з 3 груп [31]: перша група втручання (n=30) приймала 100 мг доксицикліну 2 рази на добу протягом 10 днів та 3 таблетки Esberitox[®] 3 рази на добу протягом 20 днів і парову ванну з ромашкою. Друга група (n=30) приймала 100 мг доксицикліну 2 рази на добу протягом 10 днів, 5 драже з трав'яним секретолітичним агентом 2 рази на добу протягом 20 днів і парову ванну з ромашкою. Контрольна група (n=30) приймала 100 мг доксицикліну 2 рази на добу протягом 10 днів і парову ванну з ромашкою. Кінцеві результати оцінювалися через 10 і 20 днів. Що стосується погіршення загального стану і закладеності носа, пацієнти в групі Esberitox[®] показали значне поліпшення. Група Esberitox[®] і секретолітична група продемонстрували значне поліпшення з урахуванням рентгенологічних результатів в порівнянні з групою докси-

цикліну. Це дослідження має ряд обмежень, в тому числі високий ризик неадекватного сліпого методу і вибіркової звітності, тому що, незважаючи на те, що вони були оголошені, про жодні результати щодо ускладнення дихання, головного болю, чутливого до тиску пазухи і характеру/кількості носових секретій не повідомлялось. Крім того, це було одне сліпе дослідження, не згадувалося жодного вікового діапазону, інгредієнти секретолітичного лікарського засобу не були зазначені, були відсутні результати ультрасонографії, вводилися антибіотики і парові ванни з ромашкою, і неясно, чи влаштувало це дослідження дану компанію. Повідомлялося, що інформація про побічні ефекти не була вказана.

Пізніше в літературі з'явилися результати дослідження, яке було проведене Henneicke-von Zepelin et al. [21]. Але, перш ніж представити результати зазначеного дослідження, необхідно пояснити спеціальні терміни, які були використані авторами для оцінки ефективності препарату. У вказаній роботі, а в подальшому і в інших роботах, використаний термін «intention-to-treat» (ІТТ). Не рідко цей термін часто залишають не перекладеним, оскільки «намір лікувати» звучить дуже дивно і ніяк не відображає суть терміну. Зазвичай при першій згадці цього терміну приводять в дужках найбільш вдалий переклад (наприклад, «аналіз результатів дослідження виходячи з початково призначеного препарату», або «аналіз результатів дослідження виходячи з розподілу по групах на етапі рандомізації»). Що це означає? Спробуємо дати пояснення. Наприклад, проводиться клінічне дослідження, набирають пацієнтів. Цих пацієнтів випадковим чином (рандомізація) або якимось іншим методом розподіляють на групи, кожна з груп отримує якийсь певний вплив, що відрізняється від інших груп. При цьому цілком природньо, що не всі пацієнти отримують все передбачене лікування (наприклад, повний курс препарату) – хтось із пацієнтів вибуває завчасно, хтось відмовляється, у деякого треба знизити дозу або зробити перерву через небажані явища. Так ось, аналіз «intention-to-treat» має на увазі статистичний облік результатів виходячи з того, який вплив було призначено початково, а не виходячи з того, що пацієнт отримав насправді [1]. Слід також відзначити, що для збереження впізнаності терміна його часто доводиться залишати не переведеним або у вигляді англійської аббревіатури.

Ще одним важливим показником ефективності лікування є показник «number needed to treat» (NNT), який визначається як число хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного сприятливого або попередження одного несприятливого результату [24]. Ідеальний показник NNT дорівнює 1, коли всі хворі одужують від лікування, а в контрольній групі ніхто не видужує. Чим вищий показник NNT, тим менш ефективно лікування.

Henneicke-von Zepelin et al. [21] у дослідженні використали фіксовану комбінацію трав, яка включала *Radix echinaceae*, *Radix baptisiae* та *Herba thujae*. Під спостере-

женням перебували 263 пацієнтів, але для оцінки ефективності при аналізі (ІТТ) були включені результати 238 дійсних випадків (valid cases – VCs). Пацієнти, які відвідали один з 15 практикуючих центрів в результаті ГРВІ («common cold» за термінологією авторів), були рандомізовані у подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження. Хворі були розподілені на дві групи: одна група (131 хворий) отримували по три таблетки досліджуваного препарату тричі на день протягом 7-9 днів, а друга (132 хворих) – отримували плацебо. Пацієнти щоденно документували інтенсивність 18 симптомів застуди, а також загальний стан, використовуючи 10-бальну шкалу, а також клінічну симптоматику. Крім того, документували негативні події, загальну переносимість, життєво важливі ознаки та лабораторні показники. Для оцінки ефективності лікування використовували показники ІТТ та NNT. Крім того, пацієнти, що мають принаймні помірну інтенсивність симптомів у вихідному дослідженні, були оцінені для аналізу відповідей. Відповідь визначалася як «принаймні 50% покращення глобальної оцінки».

Результати дослідження свідчать, що первинні показники ефективності показали перевагу рослинного лікарського засобу порівняно з плацебо ($P < 0,05$). Розмір ефекту становив 20,6% від стандартного відхилення (90% ДІ: 0,04-41,1%; ІТТ) та 23,1% (1,7-44,5%; VCs). Що стосується загального стану, то ефект був 33,9% стандартного відхилення (12,5-55,3%; VCs) [21]. Пацієнти, які перенесли принаймні помірну інтенсивність симптомів на початковому етапі, показали рівень відповіді (щонайменше на 50% поліпшення загальної оцінки на 5-й день) в 55,4% у групі лікарського засобу і 27,3% у групі плацебо ($P_{\text{день 5}} = 0,009$). Звертає увагу, що статистично значимі відмінності відзначаються, починаючи з 3-го дня спостереження і зберігаються протягом всього періоду спостереження ($P_{\text{заг}} = 0,022$; NNT = 3,5) (рис.1). У підгрупі пацієнтів, які почали терапію на ранній фазі їх захворювання, ефективність терапії була найвищою ($P = 0,014$ для первинної ефективності).

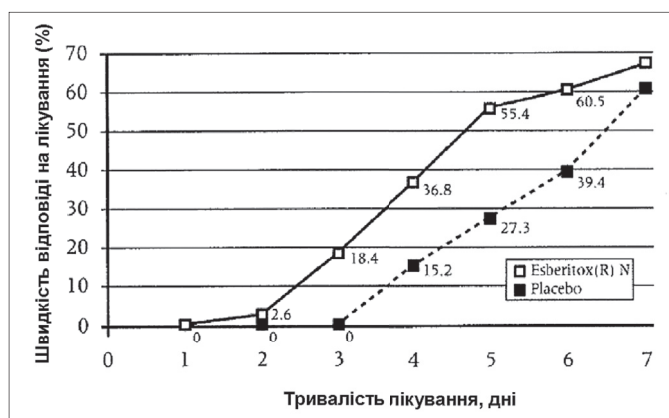


Рис. 1. Час до позитивної відповіді на лікування визначається, як мінімум, на 50% поліпшення загальної оцінки стану пацієнтів [21].

Примітка: Різниця між групами лікування: $P_{\text{день 3}} = 0,005$; $P_{\text{день 4}} = 0,033$; $P_{\text{день 5}} = 0,009$; $P_{\text{заг}} = 0,022$.

Терапевтична перевага рослинного лікарського засобу Есберітокс, за загальним балом вираженості симптомів «застуди», спостерігалася вже на 2-й день і досягла значущості ($P < 0,05$) на 4-й день і тривала до кінця лікування (рис. 2), а також за оцінкою симптомів риніту. В цій групі покращення стану було досягнуто на 3-й день раніше в групі дітей, які отримували рослинний препарат, ніж у групі плацебо. Звертає увагу, що за частотою відповіді у групі плацебо спостерігалася лише на 3-й день, тоді як у 18,4% пацієнтів в цей час спостерігався позитивний ефект ($P = 0,009$) [21]. Про переваги лікування рослинним препаратом свідчить також показник NNT. Так, кількість потрібної групи лікування показала відповідь на лікування (NNT) 5,4 для ранньої відповіді на відміну від 0 пацієнтів у групі плацебо та 3,5 для відповіді протягом 5 днів. При цьому середній час відповіді на лікування становив 4,8 дні, тоді як у групі плацебо відповідне значення було на 46% довше (7,0 днів).

У 26 пацієнтів, які отримували рослинний засіб, і у 23 пацієнтів, які отримували плацебо, було повідомлено про побічні ефекти, але вказані реакції були запідозрені у двох хворих у групі лікування рослинним засобом та у чотирьох пацієнтів у групі плацебо, як такі що мали відношення до лікування. Серйозні побічні реакції не спостерігалися [21].

Отже, це дослідження показує, що рослинний засіб, який містив Radix echinaceae, Radix baptisiae та Herba thujae, ефективний і безпечний. Терапевтична перевага полягає у швидкому настанні поліпшення симптомів ГРВІ. Якщо пацієнти з застудою здатні розпочати застосування рослинного лікарського засобу Есберітокс якнайшвидше після настання початкових симптомів, очікується, що користь буде вищою.

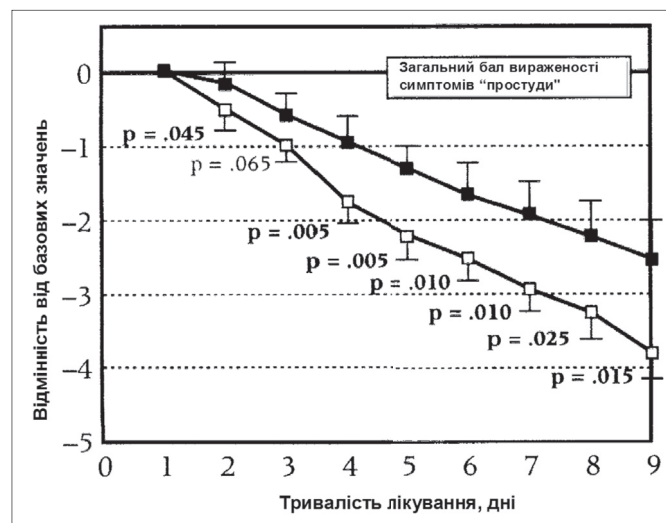


Рис. 2. Покращення показників симптомів (індивідуальні відмінності до базової лінії) [21]. Середні бали та їх статистичне відхилення показані для плацебо (■) та рослинного лікарського засобу (□)

Метою ще одного дослідження було перевірити ефективність і безпеку рослинного препарату, що містив екстракт суміші Baptisiae tinctoriae, Echinaceae pallidae/purpureae і Thujae occidentalis (SB-TOX) в лікуванні ГРВІ, а також перевірити, чи залежить клінічна ефективність

SB-TOX від дози [27]. Під спостереженням авторів перебували 91 дорослий пацієнт з ГРВІ, які були рандомізовані для отримання 19,2 мг SB-TOX (n=31), 9,6 мг SB-TOX (n=29) або плацебо (n=31) три рази на день протягом 3-12 днів. Оскільки «ринорея» є основним симптомом застуди, то цей показник використовували для оцінки терапевтичного ефекту. Крім того, використовували показник загальної кількості лицьових тканин (total number of facial tissues), а також показник клінічної тривалості «застуди». За даними «аналізу результатів дослідження виходячи з початково призначеного препарату» показник загальної кількості лицьових тканин зменшувався із збільшенням екстрактної дози (P=0,0259). Подальший аналіз попарних групових зіставлень у популяції ІТТ підтвердив статистично значущу перевагу дози 19,2 мг порівняно з плацебо (P=0,0323) або у порівнянні з групою хворих, які отримували 9,6 мг SB-TOX (P=0,0101). При цьому не було знайдено відмінностей між групою хворих, які отримували 9,6 мг SB-TOX та плацебо (P=0,284). Крім того, жодних побічних ефектів не було відзначено. Вказане дослідження демонструє ефективність і безпеку SB-TOX при лікуванні ГРВІ, але його ефективність залежить від дози [27].

Цікаві результати були отримані при застосуванні препарату Esberitox® у хворих на хронічний бронхіт та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), які є однією із глобальних проблем системи охорони здоров'я. Це захворювання поширене в усьому світі. Щонайменше 9-10% населення страждають на ХОЗЛ, і протягом найближчих десятиліть прогнозується зростання захворюваності на ХОЗЛ в результаті збереження впливу факторів ризику і старіння популяції [4].

Протягом з вересня 1999 року по травень 2000 року було проведене проспективне, мультицентрове, подвійне сліпе, плацебо контрольоване дослідження, в якому приймали участь 53 пацієнти, які страждали на загострення хронічного бронхіту. Хворі за випадковим принципом були розділені до групи лікування (25 хворих) та до групи плацебо (27 хворих) [20]. В подальшому 1 пацієнт відмовився від спостереження і був виключений з аналізу. Базові демографічні та клінічні характеристики були подібними в обох групах лікування. Всі пацієнти одержували макролідний антибіотик та досліджуваний препарат Esberitox®N або плацебо протягом 28 днів. Азитроміцин приймали майже всі пацієнти (n=51), який призначали на 5 днів (500 мг один раз на день у перший день, потім по 250 мг один раз на добу відповідно до інструкції). Недостатність терапії на 10-й день була оцінена у 2 пацієнтів, які отримували Esberitox®N та у 3 пацієнтів з плацебо. Використання супутнього лікування під час дослідження було порівняним у обох групах лікування [20].

Аналіз отриманих результатів показав, що базова лінія для об'єму форсованого видиху за першу секунду (FEV1) на 10-й день становила 68,7% для групи хворих, які отримували

мували Esberitox®N та 59,2% у групі плацебо. Вказані показники мали статистично значимі відмінності (P=0,0303). Для FEV1 різниця між двома групами лікування становила 267 мл (P=0,0499). На рис. 3 показано, що середні значення FEV1, які вимірювалися на 10 і 28 день, показали швидке покращення показника в групі хворих, які отримували Esberitox®N на 10-й день порівняно з плацебо [20]. Окрім вимірювання FEV1, автори визначали також інші параметри для оцінки функції легенів, зокрема, такі як життєву ємність легень (VC) та форсовану життєву ємність легень (FVC). Однак суттєвих змін цих параметрів у хворих досліджуваних груп не було встановлено. На думку авторів, відсутність різниці вказаних показників між цими двома групами, найімовірніше, пов'язано з невеликим розміром вибірки. Жоден статистично значущий вплив не був знайдений залежно від статі, віку та тривалості хронічного бронхіту [20].

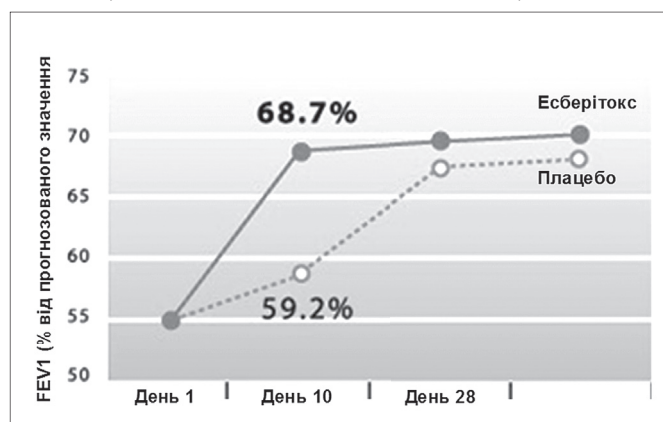


Рис. 3. Порівняння значень FEV1 (%), що вимірюються в перший день та кориговані значення на 10 і 28 дні візитів (показник у % від прогнозованого значення; ІТТ аналіз) [20]

Слід також звернути увагу, що позитивний загальний результат застосування препарату Esberitox®N підтверджений аналізом часу до половини максимального поліпшення стану хворих, який обчислюється лінійною інтерполяцією. Час до половини максимального поліпшення стану склав 5,7 в групі хворих, які отримували Esberitox®N, порівняно з 12,8 днями у групі плацебо (рис. 4) [20].

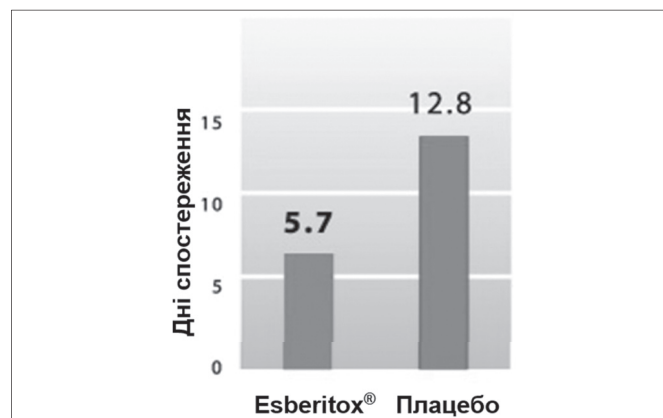


Рис. 4. Час до половини максимального поліпшення («Time to half maximal improvement») [20]

Лікування добре переноситься. Жодних серйозних побічних ефектів не було зафіксовано [20]. Очевидно, що користь для пацієнтів із загостренням хронічного бронхіту має комбінація антибіотиків з Esberitox®N. Очевидно, терапія з Esberitox®N призводить до більш швидкого одужання від цієї важкої бактеріальної інфекції, можливо, через запобігання порушення функції імунної системи, що може виникнути як внаслідок дії мікробних агентів, так і агресивної антимікробної терапії.

Дещо пізніше був проведений мета-аналіз результатів 10 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), в яких оцінювали ефективність застосування шести різних рослинних продуктів, використовуючи принцип плацебо (8 РКД) або «без додаткового лікування» (2 РКД) [19]. Зокрема, було показано, що медіана методологічної оцінки якості дослідження препарату Esberitox® була 3 з 5, а результати первинної оцінки, в тому числі з урахуванням рентгенологічних даних, показали, що Есберітокс у 86,7% хворих мав кращі показники у порівнянні з використанням препарату Sinupret (85,7%) та з контролем (50%). Крім того, перевага таблеток Есберітокс у порівнянні з препаратом Sinupret була виявлена на 10-й день лікування для загальних симптомів і закладеності носа ($P < 0,05$) і на 20-й день для загального стану ($P < 0,05$). Пацієнти, які лікувалися таблетками Есберітокс мали більш високі показники загального впливу і успіху лікування на 10-й і 20-й днів у порівнянні з пацієнтами, які не отримують додаткового лікування ($P < 0,05$). І на цій підставі автори зробили висновок, що позитивний результат цього РКД є перспективним і вимагає подальшої незалежної оцінки [19].

Крім того, за результатами проведеного співробітниками кафедри дослідження [2] було показано, що вже на 3-ю добу гострого респіраторного захворювання на фоні прийому препарату Есберітокс у 82% пацієнтів відзначалася позитивна динаміка перебігу, а у 2,1% дітей діагностовано повне одужання. При цьому, тільки у 15,0% обстежуваних стан залишався без змін і у 0,9% – погіршувався. На 10-ту добу клінічного моніторингу повне одужання зафіксовано в 80,3% випадків, у решти в більшості випадків (18,5%) відзначалося значне поліпшення стану.

В подальшому, на підставі аналізу результатів, які були наведені вище, Koch et al. [23] зробили висновок, що препарат Esberitox® може бути корисним при лікуванні гострого риносинусита. Проте, ці дані також повинні розглядатися з обережністю, тому що додатково вводилися антибіотики, і в дослідженні виявлено кілька факторів ризику.

На завершення цього короткого огляду хотілося б звернути увагу ще на одну роботу. Так, Sperber et al. [28] було проведено рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване клінічне дослідження для оцінки здатності монотерапії препаратом *Echinacea purpurea*, як одного з компонентів препарату Есберітокс, для профі-

лактики інфікування риновірусом типу 39 (RV-39). Під спостереженням було 48 здорових дорослих, котрі отримували Ехінацею або плацебо по 2,5 мл 3 рази на день протягом 7 днів до та 7 днів після інтраназальної інокуляції RV-39. При цьому оцінювали симптоми клінічних проявів захворювання, а також результати вірусологічних та серологічних досліджень для оцінки наявності риновірусної інфекції. Симптоми гострої респіраторної інфекції розвинулися у 58% реципієнтів Ехінацеї та 82% отримувачів плацебо ($P=0,114$ за оцінкою тесту Фішера). На цій підставі автори зробили висновок, що введення *Echinacea purpurea* до і після контакту з риновірусом не дозволяло зменшити швидкість зараження, але з огляду на малий розмір вибірки, існувала перспектива подальших досліджень [28].

Проведені в подальшому численні дослідження були узагальнені в мета-аналізі і показали, що, на жаль, статистично значимої переваги препаратів Ехінацеї для лікування ГРВІ не доведено, але слабка перевага за результатами індивідуальних профілактичних досліджень існує [22].

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать про позитивний вплив препарату Esberitox® при гострій респіраторній патології та перспективність його використання в клінічній практиці з точки зору доказової медицини.

Література/References

1. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М.: МедиаСфера, 2001:392.
2. Емчинская Е.А., Троицкая И.В. Клиническая оценка эффективности терапевтических подходов к лечению острых респираторных заболеваний у детей. Міжн. журн. педіатр., акуш. і гінекол. 2016; 9(2):33-40.
3. Майданник В.Г., Емчинская Е.А., Троицкая И.В. Эффективность применения растительных иммуномодуляторов при заболеваниях респираторного тракта. Міжн. журн. педіатр., акуш. та гінекол. 2015; 8(1):124-132.
4. Феценко Ю.І., Яшина Л.О., Поточняк О.В. Хронічне обструктивне захворювання легень та супутня депресія – важлива медико-соціальна проблема. Український пульмонологічний журнал. 2013; (3,Додаток):56-58.
5. Anjum M.U., Riaz H., Tayyab H.M. Acute respiratory tract infections (ARIS); clinico-epidemiological profile in children of less than five years of age. Professional Med J 2017;24(2):322-325.
6. Barrett B. Medicinal properties of Echinacea: a critical review. Phytomedicine. 2003; 10(1):66–86.
7. Barrett B., Brown R., Locken K. et al. Treatment of the common cold with unrefined Echinacea. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Intern. Med. 2002; 137(12):939–946.

8. Beuscher N., Bodinet C., Willigmann I., Eger D. Immunmodulierende Eigenschaften von Wurzelextrakten verschiedener Echinacea-Arten. *Z Phytother* 1995; 16: 157-66.
9. Beuscher N. ber die medikament se Beeinflussung zellul er Resistenzmechanismen im Tierversuch. Aktivierung von Peritonealmakrophagen der Maus durch pflanzliche Reizk rper. *Arzneimittelforschung*. 1982; 32(2):134 -138.
10. Beuscher N., Kopanski L. Purification and biological characterization of antiviral substances from *Thuja occidentalis*. *Planta Med* 1986; 52(6):555-556.
11. Bodinet C., Freudenstein J. Effects of an orally applied aqueous-ethanolic extract of a mixture of *Thujae occidentalis herba*, *Baptisiae tinctoriae radix*, *Echinaceae purpureae radix* and *Echinaceae pallidae radix* on antibody response against sheep red blood cells in mice. *Planta Med*. 1999; 65(8):695-699.
12. Bodinet C., Lindequist U., Teuscher E., Freudenstein J. Effect of an orally applied herbal immunomodulator on cytokine induction and antibody response in normal and immunosuppressed mice. *Phytomedicine*. 2002a; 9(7):606-613.
13. Bodinet C., Mental R., Wegner U. et al. Effect of oral application of an immunomodulating plant extract on influenza virus type A infection in mice. *Planta Med*. 2002b; 68(10):896-900.
14. Dong W., Chen Q., Hu Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of respiratory viral infections in children in Shanghai, China. *Arch Virol*. 2016;161(7):1907-1913.
15. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 385(9963):117-171.
16. Gohla S.H., Haubeck H.-D., Schrum S. et al. Activation of CD4-positive T cells by polysaccharide fractions isolated from the Cupressaceae *Thuja occidentalis* L. (*Arborvitae*). *J Allergy Klin Immunol*. 1986; 77:268-272.
17. Gohla S.H., Zeman R.A., Gartner S. et al. Inhibition of the replication of HIV-1 by TPSg, a polysaccharide-fraction isolated from the Cupressaceae "*Thuja occidentalis* L.". *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1990; 6:131.
18. Grijalva C.G., Nuorti J.P., Griffin M.R. Antibiotic prescription rates for acute respiratory tract infections in US ambulatory settings. *JAMA*. 2009; 302:758-766.
19. Guo R., Canter P.H., Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngology Head Neck Surg*. 2006; 135(4):496-506.
20. Hauke W., K hler G., Henneicke-von Zepelin H.H., Freudenstein J. Esberitox N as Supportive therapy when providing standard antibiotic treatment in subjects with a severe bacterial infection (acute exacerbation of chronic bronchitis). A multicentric, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *Chemotherapy*. 2002; 48(5):259-266.
21. Henneicke-von Zepelin H., Hentschel C., Schnitker J. et al. Efficacy and safety of a fixed combination phytomedicine in the treatment of the common cold (acute viral respiratory tract infection): results of a randomized, double blind, placebo controlled, multicenter study. *Curr Med Res Opin* 1999; 15(3):214-227.
22. Karsch-V lk M., Barrett B., Kiefer D. et al. Echinacea for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (2):CD000530.
23. Koch A.K., Klose P., Lauche R. et al. A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2016; 23(3):165-169.
24. Laupacis A., Sackett D.L., Roberts R.S. An assessment of clinically useful measures of the consequences of treatment. *N. Engl. J. Med*. 1988; 318 (26): 1728-1733.
25. Maharjan P.L., Sharma Y. Prevalence and Determinants of Acute Respiratory Infection among Children under Age Five in Gorkha Municipality, Gorkha. *Glob J Pharmaceu Sci*. 2017; 2(3):001-004.
26. Martinez-Gonzalez N.A., Coenen S., Plate A. et al. The impact of interventions to improve the quality of prescribing and use of antibiotics in primary care patients with respiratory tract infections: a systematic review protocol. *BMJ Open*. 2017; 7:e016253.
27. Naser B., Lund B., Henneickevon Zepelin H.H. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical dose-response trial of an extract of *Baptisia*, *Echinacea* and *Thuja* for the treatment of patients with common cold. *Phytomedicine*. 2005; 12(10):715-722.
28. Sperber S.J., Shah L.P., Gilbert R.D. Echinacea purpurea for Prevention of Experimental Rhinovirus Colds. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 38:1367-1371.
29. Wacker A., Hilbig W. Virusemmung mit *Echinacea purpurea*. *Planta Med*. 1978; 33(1): 89-102.
30. W stenberg P., Henneicke-von Zepelin H.H., K hler G., Stammwitz U. Efficacy and mode of action of an immunomodulator herbal preparation containing echinacea, wild indigo, and white cedar. *Adv Ther*. 1999; 16(1):51-70.
31. Zimmer M. Gezielte konservative Therapie der Akuten Sinusitis in der HNO-Praxis. *Therapiewoche*. 1985; 35:4024-4028.

Відомості про автора:

Майданик Віталій Григорович – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; 01004, м. Київ, вул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданик