

© Коллектив авторов, 2006

*О.В. Зайцева, И.Г. Степанова, Г.А. Клендар, О.Н. Мисуренко*

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИЗУЧЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРОСПАНА® В ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Кафедра детских болезней № 1 (зав. проф. Г.А. Самсыгина) РГМУ, ДКБ № 38 ФУ МЕДБИОЭКСТРЕМ (главный врач В.И. Голоденко), Морозовская ГДКБ (главный врач проф. М.А. Корнюшин), Москва

Одним из существенных факторов патогенеза воспалительных респираторных заболеваний является нарушение механизма мукоцилиарного транспорта, что связано чаще всего с избыточным образованием и/или повышением вязкости бронхиального секрета. При этом перистальтические движения мелких бронхов и «мерцание» реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не в состоянии обеспечить адекватный дренаж бронхиального дерева. Реже, при пороках развития бронхолегочных структур или врожденной патологии реснитчатого эпителия («синдром неподвижных ресничек»), нормальная эвакуация бронхиальной слизи оказывается нарушенной изначально.

Во всех случаях застой бронхиального содержимого приводит к нарушению вентиляционно-респираторной функции легких, а неизбежное инфицирование — к развитию эндобронхиального или бронхолегочного воспаления. Кроме того, у больных острыми и хроническими болезнями органов дыхания продуцируемый вязкий секрет, помимо угнетения цилиарной активности, может вызвать бронхиальную обструкцию вследствие скопления слизи в дыхательных путях (ДП). В тяжелых случаях вентиляционные нарушения сопровождаются развитием ателектазов.

Образование бронхиального секрета является одним из обязательных условий нормального функционирования бронхиального дерева. Бронхиальный секрет сложен по составу и является суммарным продуктом секреции бокаловидных клеток, трансудации плазменных компонентов, метаболизма подвижных клеток и вегетирующих микроорганизмов, а также легочного сурфактанта. Трахеобронхиальная слизь в нормальных условиях обладает бактерицидным эффектом, так как содержит иммуноглобулины и неспецифические факторы защиты (лизозим, трансферрин, опсонины и др.).

Воспаление трахеи и бронхов сопровождается продукцией вязкого секрета. Отмечено, что чем выше вязкость слизи, тем ниже скорость ее продвижения по респираторному тракту. Изменение состава слизи сопровождается и снижением бактерицидных свойств бронхиального секрета за счет уменьшения в нем концентрации секреторного IgA. Это способствует повышенной адгезии (прилипанию) патогенных микроор-

ганизмов на слизистой оболочке респираторного тракта и создает благоприятные условия для их размножения. В свою очередь, инфекционные агенты и их токсины оказывают неблагоприятное воздействие на слизистую оболочку ДП. Следовательно, нарушение дренажной функции бронхиального дерева может привести не только к вентиляционным нарушениям, но и снижению местной иммунной защиты ДП с высоким риском развития затяжного течения воспалительного процесса, способствовать его хронизации [1].

Таким образом, для воспалительных заболеваний респираторного тракта характерно изменение реологических свойств мокроты и снижение мукоцилиарного клиренса. Кроме того, на фоне воспалительных изменений достаточно часто, особенно у детей раннего возраста, развивается бронхообструктивный синдром, который, безусловно, ухудшает течение и прогноз респираторного заболевания.

Если перистальтические движения мелких бронхов и деятельность реснитчатого эпителия крупных бронхов и трахеи не обеспечивают необходимого дренажа, развивается кашель, физиологическая роль которого состоит в очищении ДП от инородных веществ, попавших извне или образованных эндогенно. Следовательно, кашель — это защитный рефлекс, направленный на восстановление проходимости ДП [2—4].

Очевидно, что у детей необходимость в подавлении кашля с использованием истинных противокашлевых препаратов возникает крайне редко, применение их, как правило, с патофизиологических позиций не оправдано. К противокашлевым препаратам относят лекарственные средства как центрального действия (наркотические — кодеин, дионин, морфин — и ненаркотические — глаувент, пакселадин, тусупрекс, синекод), так и периферического действия (либексин).

Следует подчеркнуть, что у детей, особенно раннего возраста, кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия. Поэтому основной целью терапии в подобных случаях является разжижение мокроты, снижение ее адгезивности и увеличение тем самым эффективности кашля.

Лекарственные препараты, улучшающие откашливание мокроты, можно разделить на несколько групп: 1) средства, стимулирующие отхаркивание; 2) муколитические (или секретолитические) препараты; 3) комбинированные препараты.

Среди средств, стимулирующих отхаркивание, выделяют рефлекторно действующие препараты и препараты резорбтивного действия. Рефлекторно действующие препараты при приеме внутрь оказывают умеренное раздражающее действие на рецепторы желудка, что возбуждает рвотный центр продолговатого мозга, рефлекторно усиливает секрецию слюнных желез и слизистых желез бронхов. К этой группе относятся препараты растительного происхождения: термопсис, алтей, солодка, терпингидрат, эфирные масла и др. Действующим началом отхаркивающих средств растительного происхождения являются алкалоиды и сапонины, которые способствуют регидратации слизи за счет увеличения трансудации плазмы, усилению моторной функции бронхов и отхаркиванию за счет перистальтических сокращений гладкой мускулатуры бронхов, повышения активности мерцательного эпителия.

Ко второй подгруппе относят препараты резорбтивного действия: натрия и калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат и другие солевые препараты, которые, всасываясь в желудочно-кишечном тракте, выделяются слизистой оболочкой бронхов и, увеличивая бронхиальную секрецию, разжижают мокроту и облегчают отхаркивание.

Муколитические (или секретолитические) препараты часто используют при лечении болезней органов дыхания у детей. Муколитические препараты (бромгексин, амброксол, ацетилцистеин, карбоцистеин и др.) эффективно разжижают мокроту, не увеличивая существенно ее количество. В то же время механизм действия отдельных представителей этой группы различен, поэтому муколитики обладают разной эффективностью.

Комбинированные препараты содержат два и более компонентов, некоторые из них включают противокашлевой препарат (стоптуссин, гексапневмин, лорейн), эфедрин (солутан), жаропонижающие и/или антибактериальные средства (гексапневмин, лорейн). Эти препараты надо назначать только по строгим показаниям, нередко они противопоказаны у детей раннего возраста. Кроме того, в некоторых комбинированных препаратах содержатся противоположные по своему действию медикаментозные средства (коделак) или субоптимальные концентрации действующих веществ, что снижает их эффективность. Но, разумеется, имеются и вполне оправданные комбинации лекарственных средств.

Фитопрепараты (лекарственные средства, приготовленные из растительного сырья) традиционно очень широко используют в лечении заболеваний органов дыхания у детей. И, несмотря на появление большого количества синтетических лекарственных средств, интерес к фитотерапии неслучаен. Лекар-

ственные растения обладают мягким терапевтическим действием, усиливают эффективность комплексной терапии, имеют незначительные побочные эффекты. Фитотерапия эффективна, физиологична, переносимость отмечается нечасто. Некоторые фитопрепараты, применяемые в пульмонологии, обладают не только отхаркивающим действием, но и другими лечебными свойствами — бронхолитическим, противовоспалительным, мукокинетическим и др. В то же время следует помнить, что лекарственные средства этой группы могут значительно увеличить объем бронхиального секрета, который маленькие дети не в состоянии самостоятельно откашлять, а это может привести к значительному нарушению дренажной функции легких и реинфицированию.

Следует отметить, что успех фитотерапии зависит от качества сырья и технологии его переработки. Согласно Закону о лекарственных средствах, растительный экстракт является лекарственным веществом, которое должно быть строго стандартизировано, определяться точным описанием процесса производства и аналитическими данными. Следовательно, эффективно и безопасно можно применять фитопрепараты, приготовленные только официально, т. е. в условиях контролируемого фармацевтического производства. Именно поэтому при выборе фитопрепарата следует уделять особое внимание стране и компании-производителю лекарственного средства.

Проспан® (сироп от кашля) — растительный препарат, содержит активное вещество — сухой экстракт листьев лекарственного плюща *Hedera helix*. Препараты из листьев плюща уже давно используются в качестве отхаркивающих средств, в том числе и у пациентов с бронхообструктивным синдромом, так как вещества, содержащиеся в плюще, обладают бронхолитическим, спазмолитическим и секретолитическим действием. Проспан® является оригинальным препаратом, разработанным компанией Engelhard Arzneimittel (Германия), и имеет 55-летний опыт эффективного применения в 70 странах мира. Проспан® — один из наиболее часто рекомендуемых в Германии препаратов от кашля. Его высокая терапевтическая эффективность и хорошая переносимость подтверждены многочисленными клиническими исследованиями. В мультицентровом исследовании, в котором участвовали 52 478 детей, нежелательные эффекты при приеме Проспана® (в основном со стороны желудочно-кишечного тракта) отмечались только в 0,22% случаев [5].

Важным компонентом экстракта листьев плюща являются сапонины олеанолового типа. Сапонины плюща стимулируют выработку секрета бокаловидными клетками слизистой оболочки бронхов, тем самым увеличивая объем секрета и улучшая его реологию. Сапонины способствуют увлажнению слизистой оболочки ДП, уменьшают вязкость секрета, облегчают подвижность ресничек. Однако только рефлекторным действием сапонинов нельзя объяснить секретолитический и бронхолитический эффект

экстракта листьев плюща, который был продемонстрирован в клинических исследованиях. В этой связи были проведены современные иммуногистохимические и биофизические исследования, которые позволили по-новому взглянуть на механизм действия активной субстанции экстракта плюща препарата Проспан®. Было доказано, что путем сложных превращений на молекулярном уровне экстракт листьев плюща препарата Проспан® усиливает чувствительность  $\beta_2$ -адренорецепторов к адреномиметикам, в т. ч. и эндогенного происхождения. Кроме того,  $\alpha$ -гедерин, образующийся из сапонинов плюща, препятствует блокированию  $\beta_2$ -адренорецепторов, позволяя им полноценно функционировать. Этот механизм обуславливает наличие у Проспана® бронхолитического и спазмолитического эффекта. Так, в экспериментальных исследованиях Mansfeld H. и соавт. [5] было показано, что экстракт плюща обладает свойствами, подобными свойствам  $\beta_2$ -симпатомиметиков. Также  $\alpha$ -гедерин способствует выработке сурфактанта клетками альвеолярного эпителия 2-го типа. Сурфактант обеспечивает продукцию секрета с оптимальными реологическими и иммунологическими свойствами. Следовательно,  $\alpha$ -гедерин обеспечивает и секретолитическое действие препарата.

Таким образом, изучение механизма действия экстрактов листьев плюща, проведенное на клеточ-

но-биологическом и молекулярном уровне, подтвердило целесообразность использования Проспана® — препарата растительного происхождения — для лечения острых и хронических заболеваний ДП, в том числе протекающих с бронхообструкцией.

С целью оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности препарата растительного происхождения Проспана® (Engelhard Arzneimittel, Германия) у детей с острыми респираторными заболеваниями нами было проведено открытое контролируемое исследование. Работа осуществлялась в зимне-весенний период 2005 г. под руководством сотрудников кафедры детских болезней № 1 РГМУ (зав. проф. Г.А. Самсыгина, координатор проекта проф. О.В. Зайцева) на двух клинических базах г. Москва: ДКБ № 38 ФУ МЕДБИОЭКСТРЕМ (главный врач В.И. Голоденко) и Морозовской ДГКБ (главный врач проф. М.А. Корнюшин). Исследование проводили в строгом соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (WMA, 1964) и «Декларации о политике в области обеспечения прав пациентов в Европе» (WHO/EURO, 1994).

Основными направлениями исследования явились: 1) изучение клинической эффективности препарата Проспан® у детей первых 6 лет жизни с острыми респираторными заболеваниями; 2) изучение безопасности препарата Проспан® у детей, в том чис-

# ПРОСПАН

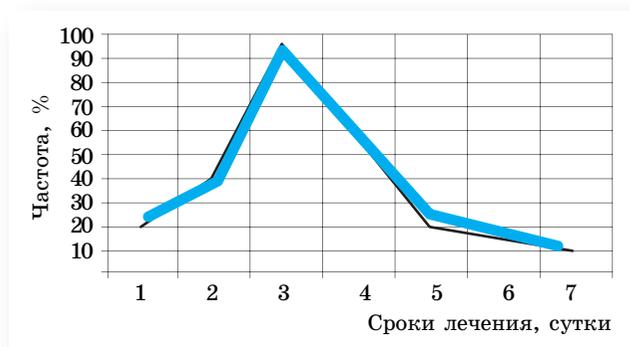


Рис. 1. Сроки появления продуктивного кашля у наблюдаемых больных, получавших Проспан®.

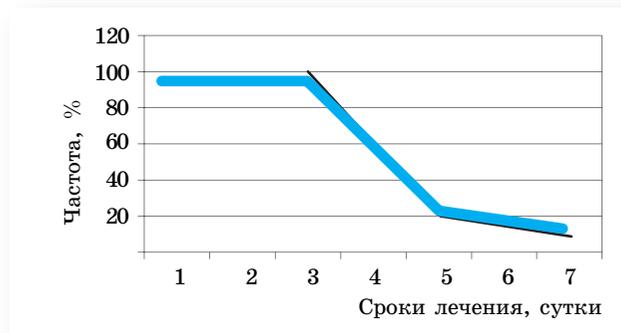


Рис. 2. Продолжительность кашля у наблюдаемых, получавших Проспан®.

ле у детей с аллергическими реакциями в анамнезе; 3) оценка органолептических свойства сиропа Проспан® и целесообразность назначения данной формы препарата у детей раннего возраста.

Всего в проведенное исследование были включены 40 детей (26 девочек и 14 мальчиков) в возрасте от 1 года до 6 лет с клиническими проявлениями острой респираторной вирусной инфекции. У  $1/3$  детей имелись указания в анамнезе на аллергические заболевания, преимущественно атопический дерматит легкого и среднетяжелого течения в стадии неполной ремиссии. У всех детей отмечался кашель, причем у 32 пациентов — малопродуктивный. Всем детям на 1—3-е сутки от начала заболевания был назначен Проспан® (сироп от кашля) по 1 чайной ложке 3 раза в день на 5—7 дней. Все дети получали системную фармакотерапию, соответствующую тяжести основного и сопутствующих заболеваний (антибиотики, антигистаминные препараты, антипиретики и др.). Оценивали сроки появления продуктивного кашля, уменьшения его интенсивности и выздоровления. Кроме того, оценивали вязкость мокроты.

Критериями исключения из исследования являлось применение других мукоактивных препаратов менее чем за 14 дней до начала исследования. Пациенты прекращали участвовать в испытании при развитии побочных эффектов и при выписке из стационара по эпидпоказаниям.

Методы исследования включали клиническое наблюдение детей в динамике (осмотр детей педиатром ежедневно), ведение протокола (карты) исследования с его последующим анализом, оценку физических и лабораторных данных в динамике, при необходимости рентгенологические, бронхологические и другие методы исследования.

Острая респираторная инфекция у наблюдаемых нами детей была вирусной или вирусно-бактериальной этиологии и протекала с клиническими проявлениями острого бронхита. Ведущими клиническими симптомами заболевания были кашель, преимущественно малопродуктивный, симптомы острого ринита, признаки интоксикации, лихорадка. Комплексная терапия ОРВИ, включающая Проспан®, спо-

собствовала положительной динамике характера кашля: на 3-и сутки от начала терапии у всех детей кашель стал продуктивным, что свидетельствовало об улучшении реологических свойств мокроты (рис. 1). У подавляющего большинства детей (80%) кашель исчез на 5-е сутки от начала терапии, через неделю кашель сохранялся только у 4 (10%) из всех наблюдаемых нами детей (рис. 2). Эффективность Проспана® у всех пациентов в нашем исследовании была оценена как отличная и хорошая. Раннее назначение Проспана® было более эффективным: при использовании препарата у детей с респираторной инфекцией затянувшегося течения эффективность препарата была несколько ниже. Мы не наблюдали побочных реакций и нежелательных эффектов при назначении Проспана®, в том числе у детей с атопическими заболеваниями в анамнезе. Проспан® (сироп от кашля) обладает приятными вкусовыми качествами. Все наблюдаемые нами дети с удовольствием принимали этот лекарственный препарат.

Таким образом, открытое контролируемое исследование показало, что Проспан® является эффективным натуральным лекарственным препаратом в терапии кашля у детей с острыми заболеваниями ДП. Наш опыт применения Проспана® дает основание положительно оценить его значение в комплексном лечении детей с острой бронхолегочной патологией. Проспан® обладает не только высокой терапевтической эффективностью, но и безопасностью. Нежелательных эффектов при приеме Проспана® в нашем исследовании не отмечено. Положительный результат лечения был подтвержден клиническими и лабораторными тестами. Препарат имеет удобную расфасовку, хорошие органолептические свойства (приятный вкус) и может применяться не только в стационаре, но и в домашних условиях. Проспан® может быть рекомендован для лечения детей с ОРВИ, протекающих с кашлем. Однако в комплексной терапии болезней органов дыхания у детей выбор «препаратов от кашля» должен быть строго индивидуальным и учитывать механизм фармакологического действия лекарственного средства, характер патологического процесса, преморбидный фон и возраст ребенка.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю.Б., Омеляновский В.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания у детей. Руководство для врачей.— М., 1996.— 176 с.
2. Коровина Н.А. и др. Противокашлевые и отхаркивающие лекарственные средства в практике врача-педиатра: рациональный выбор и тактика применения. Пособие для врачей.— М., 2002.— 40 с.
3. Самсыгина Г.А., Зайцева О.В. Бронхиты у детей. Отхаркивающая и муколитическая терапия. Пособие для врачей.— М., 1999.— 36 с.
4. Противокашлевая терапия у детей. Традиционные и нетрадиционные подходы к лечению. Учебное пособие.— М., 2004.— 96 с.
5. H.-J. Mansfeld, H. Höhre, R. Reppes, U. Dethlefsen. // MMW.— 1998.— Vol. 140, № 3.— P. 26—30.

© Коллектив авторов, 2006

Н.А. Коровина, Т.М. Творогова, Л.П. Гаврюшова, А.С. Воробьева

## КРИТЕРИИ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ КАЛЬЦИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПЕНИИ У ПОДРОСТКОВ

Российская медицинская академия последипломного образования, Москва

Костная ткань — динамичная система, в которой в течение жизни постоянно происходят циклы ремоделирования (старение, разрушение и образование новой кости). В детском возрасте кость подвергается наиболее интенсивному ремоделированию. Особенно выражены процессы роста, гистологического созревания и минерализации в раннем возрасте, препубертатном и пубертатном периодах. Указанные процессы создают для кости особое положение, когда она становится сверхчувствительной к любым неблагоприятным воздействиям [1].

В настоящее время достаточно хорошо изучены и систематизированы факторы снижения минеральной плотности костной ткани у детей и подростков. При этом выделяют генетические, гормональные, ятрогенные, внешнесредовые (особенности питания, стиль жизни, двигательная активность) факторы риска [2]. Решающее значение имеет обеспеченность организма кальцием — одним из основных биологически активных минералов костной ткани. Именно кальций участвует в минерализации и формировании скелета. Этим определяется его значение в профилактике снижения минеральной плотности костной ткани, т. е. остеопенического синдрома у детей и подростков.

Источником кальция у детей и подростков являются продукты питания. Оптимальное поступление кальция с пищей до и во время пубертата способствует его накоплению в скелете и росту костей. Современное качество питания определяет недостаточное обеспечение растущего организма кальцием. По данным американских исследователей, только 25% мальчиков и 10% девочек ежедневно употребляют достаточное количество кальция [3, 4]. В России у детей и подростков суточное потребление кальция явно недостаточное. При этом у половины из них оно составляет около 50% от возрастной нормы [2].

Восполнение дефицита кальция рекомендуется осуществлять сбалансированным во всех отношениях питанием (по кальцию и другим минералам, белку, витаминам, микроэлементам), а также за счет назначения препаратов, содержащих кальций. Для профилактики и коррекции дефицита кальция рекомендуются различные препараты, содержащие соли кальция.

В то же время нет ясности в ответе на вопрос о влиянии кальцийсодержащих препаратов на целостность цитомембран, риск развития метаболических нарушений, формирование оксалурии и/или кристаллурии, возможность отложения кальция в мягких тканях и образования конкрементов. В литературе имеются единичные работы, касающиеся наблюдений у взрослого населения. В исследованиях с использованием 1500—2500 мг кальция у взрослых людей не отмечено образования камней в почках и отложения кальция в других органах и тканях [5]. Более того, показано, что высокое потребление кальция с пищей предотвращает образование камней в почках [6]. Низкое потребление кальция с пищей (меньше 680 мг) является фактором риска образования камней в почках у мужчин и женщин [7, 8]. Прием добавок кальция (500 мг в сутки и более) не ассоциируется с риском камнеобразования [7, 9]. Подобных данных у детей и подростков нам встретить не удалось. Имеются лишь указания о возможности нарастания частоты мочекаменной болезни в детском возрасте [10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния кальция карбоната в комбинации с витамином D<sub>3</sub> (холекальциферолом) на баланс кальция, риск развития метаболических нарушений, формирование оксалурии и/или кристаллурии у подростков.