

УДК 616.23/.24-085.23-053.2

*Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, Т.І. Єрмоленко, К.В. Стороженко*

*Харківський національний медичний університет*

## **КОМБІНОВАНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ БРОНХОЛЕГЕНЕВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ**

Викладено дані сучасної літератури, які обґрунтовують доцільність застосування комбінованих препаратів у терапії бронхолегеневої патології у дітей. Представлено сучасні комбіновані препарати та перспективи їх подальшого винаходу. Описана фармакологічна характеристика нового комбінованого препарату «Амкесол».

**Ключові слова:** бронхолегенева патологія, комбінований препарат «Амкесол».

Хвороби респіраторної системи міцно займають перше місце в структурі захворювань дитячого віку [1]. Поширені при цьому гострі респіраторні захворювання часто сполучаються з бронхообструктивним синдромом, а бронхіальна астма стала серйозною соціальною проблемою, вирішення якої є одним з основних завдань педіатрії [2].

Виходячи із сучасних уявлень про механізми бронхолегеневої патології, яка, за даними провідних спеціалістів, у 2010 році ввійшла в першу п'ятірку захворювань людини, її лікування являє собою складний процес [3]. У зв'язку з цим фармакотерапевтичні підходи, спрямовані на різні ланки патогенезу захворювань дихальної системи, вимагають нових комплексних заходів, потреба в яких постійно зростає. В сучасній раціональній фармакотерапії це досягається проведенням комплексного лікування або призначенням комбінованих препаратів, до складу яких надходять як засоби із специфічною дією, які цілеспрямовано впливають на типові ланки бронхолегеневої патології, так і такі, що попереджують виникнення можливих ускладнень за рахунок полікомпонентного фармакологічного ефекту [4].

В практиці педіатрії комплексна тактика лікування захворювань дихальної системи спрямована на використання засобів етіотропної, патогенетичної та функціональної дії. Антибактеріальна терапія, найбільш радикальна за умов інфекційного генезу захворювань, ґрунтується на визначенні виду збудників, які у дітей, особливо раннього віку, відрізняються різноманітністю і обов'язковим дотриманням усіх правил раціональної хіміотерапії [5]. Призначення патогенетичних засобів визначається пуль-

монологічним статусом і загальним станом дитини. Відновлення їх досягається застосуванням протизапальних, протиалергічних, бронхорозширювальних, відхаркувальних, протикашльових, імунокоригуючих і загальнозміцнюючих препаратів, які призначаються на всіх етапах хвороби незалежно від її тяжкості й перебігу. Зменшення запального процесу, покращання дренажної функції бронхів, десенсибілізація організму в поєднанні з підсиленням імунного захисту — все це оптимізує лікувальний ефект і попереджає виникнення ускладнень [6]. Симптоматична терапія у вигляді застосування препаратів з протикашльовою і жарознижувальною дією вважається необхідною як при наданні невідкладної допомоги (при гострій бронхообструкції), так і при повсякденній курації хворих з бронхолегеневою патологією [7].

Така стратегія у лікуванні захворювань органів дихання, спрямована на корекцію окремих ланцюгів їх патогенезу, вивчення якого з кожним роком поглиблюється, обґрунтовує й подальший крок у вдосконаленні терапевтичних можливостей цієї патології — створення комбінованих препаратів, в яких поєднуються принципи комплексного лікування й одночасно досягаються немалозначущі в педіатрії фактори, пов'язані з кількістю, режимом та тривалістю призначення ліків [8].

Серед комбінованих препаратів, що широко використовуються в останній час, відомі комбінації глюкокортикоїду з  $\beta_2$ -адреноміметиком (симбікорт, беротек, серегид), М-холіноблокатора та  $\beta_2$ -адреноміметика (беродуал, комбівент), бронхолітиків та відхаркувальних засобів з різними механізмами спаз-

© Т.В. Звягінцева, Л.Т. Киричок, Т.І. Єрмоленко, К.В. Стороженко, 2011

мо- і муколітичної дії (аскоріл експекторант), протигістамінного (стабілізатора мембран тучних клітин з різними  $\beta_2$ -адреноміметиками (дитек та італ-плюс). В останній час з'явилися повідомлення про більш складні комбінації, що включають засоби, тропні до більшого числа патогенетичних ланок бронхолегеневих захворювань (біастен, тайлендмінт, бронхосан, флюдитек) [9].

Широко рекламуються й використовуються комбіновані сиропи гербіон, пектолван С, пектолван-фіто та пекторал, в яких превалюють рослинні компоненти. Нещодавно з'явилися препарати лінії коделак, коделак-фіто, коделак-бронхо, які розроблено для послідовного лікування запальних захворювань дихальних шляхів з урахуванням етапності кашлю при гострих респіраторних інфекціях [10].

На жаль, всі сучасні комбіновані препарати в пульмонології мають більш-менш несприятливі наслідки щодо побічної дії, а останні (типу коделак) за рахунок кодеїну при тривалому застосуванні викликають лікарську залежність, тому показання до їх застосування обмежуються дитячим віком до 2–6 і навіть 12 років.

До комбінованих препаратів наближаються засоби з багатокомпонентною дією, такі як фенспірид і АТМА. Фенспірид має різнобічний механізм дії: блокує  $H_1$ -гістамінові та  $\alpha_1$ -адренергічні рецептори, опосередковано діє на метаболізм арахідонової кислоти, завдяки чому гальмуються синтез простагландинів, лейкотриєнів і секреція цитокінів, пригнічується міграція макрофагів. З боку дихальних шляхів фенспірид зменшує утворення слизу й мокротиння, знижує гіперактивність бронхів, гостроту запального процесу й сприяє покращенню мукоциліарного кліренсу при хронічних бронхітах [7]. АТМА — натуральний гомеопатичний засіб, проявляє протикашльову, бронхолітичну, протизапальну, муколітичну, протиалергічну та імуностимулювальну дію, особливо ефективний при бронхообструктивному синдромі [11].

Нечисленність нешкідливих засобів з комплексним впливом на головні ланки патогенезу захворювань дихальної системи у дітей, що доведено нами патентно-інформаційним пошуком за період 2003–2010 років, визначає необхідність пошуку, дослідження і впровадження нових комбінованих препаратів для досягнення високого терапевтичного ефекту на більш безпечному рівні. Нами розроблено раціональний пропис

щодо складу нового комбінованого препарату «Амкесол» та проведено його експериментальне дослідження на доклінічному етапі [4]. До складу амкесолу входять амброксол, кетотифен, екстракт солодки та теобромін, які забезпечують одночасний вплив на головні ланки патогенезу легневих захворювань. Препарат може застосовуватися у поширених дитячих лікарських формах (сироп, порошок) та вважається безпечним дитячим засобом, кожна зі складових якого в якості монопрепарату широко використовується в дитячій практиці.

Метою нашої роботи було експериментальне вивчення специфічних властивостей амкесолу, а саме: його бронхолітичної, протикашльової, протиалергічної, протизапальної та жарознижувальної дії.

**Матеріал і методи.** Дослідження виконано на 575 щурах та 145 мурчаках різного віку (1, 2, 3 місяців) з дотриманням умов біоетики (Страсбург, 1986; Київ, 2001). Амкесол застосовували у вигляді сиропу і порошку в дозах, які розраховували на підставі коефіцієнтів чутливості різних видів тварин до ліків [12], — 0,9 мл/кг і 8 мг/кг відповідно. Препарат вводили за допомогою металевого зонда внутрішньошлунково. Режим введення щодо моделювання патології залежав від умов експерименту, вибір препаратів порівняння — від характеру дії, яку вивчали.

Специфічні фармакологічні ефекти амкесолу вивчали на експериментальних моделях прозеринового (0,1 мг/кг) бронхоспазму у щурів за частотою дихальних рухів та кількістю спазмів бронхів (РеоКом ХАІ Medical), рефлекторного кашлю у мурчаків — за кількістю кашльових поштовхів [13], на сенсibiliзованих щурах — за кількістю дегранульованих тучних клітин у внутрішньоочеревинній рідині [14], ексудативного запалення у відсотках при субплевральному введенні в задню кінцівку щурів 0,1 мл 2 % розчину формаліну [15] та лихоманки, яка виникає після внутрішньом'язового введення щурам стерильного молока (0,5 мл/100,0 г), — за динамікою температури тіла [15].

Препаратами порівняння слугували поширені в дитячій практиці засоби, що відповідають використаній патології. Достовірність одержаних результатів підтверджена сучасними статистичними методами [16].

**Результати.** В досліджах на щурах різного віку було встановлено, що амкесол активує зовнішнє дихання, справляє спазмолітичну

дію та зменшує бронхоспазм. Відтворення прозеринного спазму бронхів характеризується різким зменшенням кількості дихальних рухів, які складають 1,23 % у 1-місячних тварин, 1,89 % — у 2-місячних і 2,9 % — у 3-місячних. Кількість спазмів бронхів за 40 с спостереження коливається в межах  $35,80 \pm 0,89$  —  $37,20 \pm 0,89$ . Амкесол збільшує кількість дихальних рухів у середньому до 46 % (сироп) і 46,1 % (порошок), відповідно до цього зменшує кількість бронхоспазмів у середньому до  $11,4 \pm 0,95$  (сироп) та  $11,0 \pm 1,11$  (порошок), проявляючи при цьому бронхолітичну активність на рівні 68,7 та 69,8 % відповідно. Дослідження бронхолітичної дії амкесолу не виявило її залежності від лікарської форми та віку тварин. Доведено, що формування просвіту бронхів, яке полегшує їх прохідність, досягається завдяки протизапальним та протиалергічним властивостям амкесолу і не впливає на холін-, адрен-, гістамін- і клітинно-ендокринну регуляцію.

Амкесолу властивий протикашльовий ефект: препарат зменшує кількість нападів кашлю в залежності від віку мурчаків до 44,8–62,7 % порівняно з патологією, яка при подразненні верхніх дихальних шляхів у тварин розчином лимонної кислоти складає 23–29,5 кашльового поштовху за 20 хв (100 %). У середньому розбіжність протикашльових ефектів амкесолу в обох лікарських формах статистично недостовірна: 52,1 та 46,8 %. Препарат порівняння кодтерпін перевершує дію амкесолу, послаблюючи кашель у мурчаків різного віку до 19,7–33,0 %.

Амкесол справляє протиалергічну дію. Це доведено тим, що препарат у сенсibiliзованих конячою сироваткою та вакциною АКДП щурів раннього віку відновлює кількість і морфологію тучних клітин, які першими серед різних типів лейкоцитів, що активуються цитокінами, беруть участь в алергічній реакції і досягають при цьому 91,3 %. У порівнянні з інтактним контролем, де кількість дегранульованих тучних клітин у середньому складає 1,8 %, ефект сиропу та порошку амкесолу дорівнює в середньому відповідно 6,9 та 10,2 %, що не поступається протиалергічній активності кетотифену (10,3 %). В цих дослідках, як і в попередніх, коливання вивчених показників у залежності від лікарської форми та віку тварин не виходить за межі величин одного порядку.

Амкесол забезпечує протизапальний ефект, знижуючи формаліновий набряк у щурів різного віку в межах 45,9–58,1 % (си-

роп) та 50,8–56,7 % (порошок). Це дає підставу вважати відсутніми вікову залежність протизапальної дії амкесолу та її зумовленість застосованою лікарською формою. Протизапальний ефект амкесолу дорівнює такому диклофенаку натрію у 1- та 2-місячних щурів (відповідно 59 і 47 %) або перевищує — у 3-місячних (26,8 %). У дослідках виявлено також дозозалежність щодо протизапальної дії амкесолу: за умов уведення меншої (1:50) дози амкесолу вона складає в середньому 31,1 %.

На моделі «молочної» лихоманки спостерігається жарознижувальний ефект амкесолу в межах 2,1–3,7 % (сироп) та 2–4 % (порошок). Таким чином, препарат у вивчених лікарських формах діє однаково. Йому також притаманна дозозалежність: зменшення дози сполучається із послабленням жарознижувальної дії, а менша доза сиропу амкесолу стабілізує температуру тіла на нормальному рівні, не допускаючи її підвищення. Крім того, препарат скорочує тривалість лихоманки до 3–4 годин (в дослідках з патологією — до 4–6 годин). Перевагою жарознижувального ефекту амкесолу в порівнянні з диклофенаком натрію є його більша виразність у більш пізні терміни досліду (24 години).

Таким чином, виходячи з даних літератури про сучасні підходи до лікування бронхолегеневих захворювань у дітей, обґрунтування терапевтичного застосування комбінованих препаратів та їх обмежену кількість, а також аналізуючи результати доклінічного вивчення на різних вікових групах тварин нового комбінованого препарату «Амкесол» у двох лікарських формах (сироп, порошок), можна вважати, що його раціональний склад (амброксол, кетотифен, екстракт солодки і теобромін) дозволяє одночасно корегувати основні типові прояви захворювання дихальної системи у дітей: бронхоспазм, кашель, алергічні наслідки, запалення та лихоманку. Завдяки комбінованому застосуванню складових «Амкесолу» препарат набуває багатобічної фармакодинаміки, що розширює можливості його клінічного використання і посилює ефективність його терапевтичної дії. Одержані результати обґрунтовують перспективу його подальшого вивчення на клінічному етапі.

#### Висновки

1. Комбіновані лікарські препарати — найбільш сучасні засоби фармакотерапії бронхолегеневих захворювань у дітей.

2. Амкесол у вигляді сиропу (0,9 мл/кг) та порошку (8 мг/кг) справляє багатобічну фармакологічну дію, патогенетично спрямовану на корекцію основних проявів бронхолегеневої патології (бронхоспазм, кашель, гіперчутливість, запалення та лихо-

манка), якою він не поступається більшості із застосованих препаратів порівняння.

3. Виразливість кожної з вивчених дій амкесолу практично не залежить від застосованої лікарської форми та від віку тварин 1–3 місяців.

#### Список літератури

1. Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика : Нац. программа. — М., 2006. — С. 53–63.
2. Самсыгина Г. А. Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Г. А. Самсыгина. — М. : Миклош, 2006. — С. 187–250.
3. Рациональная фармакотерапия детских заболеваний : руководство для практикующих врачей : в 2 кн. / [под ред. А. А. Баранова, Н. Н. Володина, Г. А. Самсыгиной]. — М. : Литтерра, 2007. — Кн. 1. — М. : Литтерра, 2007. — С. 451–468.
4. Амкесол: комбінований засіб патогенетичної фармакотерапії бронхолегеневих захворювань у дітей / [під ред. Т. В. Звягінцевої, Л. Т. Киричок]. — Харків : Апостроф, 2010. — 126 с.
5. Державний формуляр лікарських засобів / [В. Т. Чумак, В. І. Мальцев, В. Д. Морозов та ін.]. — К. : Моріон, 2009. — С. 156–188.
6. Мизерницкий Ю. Л. Отхаркивающие и муколитические средства в терапии бронхолегочных заболеваний у детей / Ю. Л. Мизерницкий // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии / под ред. А. Д. Царегородцева, В. А. Таболина. — М. : Медпрактика-М, 2002. — Т. 1: Фармакотерапия в педиатрической пульмонологии / [под ред. С. Ю. Каганова]. — 2002. — С. 123–140.
7. Коровина Н. А. Комплексная терапия обструктивного бронхита с применением фенспирида (эrespала) у детей раннего возраста / Н. А. Коровина, Е. М. Овсянникова, И. Е. Данилова // Клиническая фармакология и терапия. — 2001. — № 5. — С. 1–4.
8. Бронникова О. Лекарственные препараты для детей: требования, особенности, информированность потребителей / О. Бронникова // Провизор. — 2005. — № 4. — С. 27–29.
9. Авдеев С. Н. Комбинации ингаляционных препаратов — новый подход к лечению бронхиальной астмы / С. Н. Авдеев // Русск. мед. журн. — 2001. — № 21. — С. 39–45.
10. Применение комбинированных препаратов в терапии острого бронхита / А. Б. Утешев, А. А. Карабиненко, И. Н. Челенкова, И. Н. Денисов // Русск. мед. журн. — 2010. — Т. 18, № 5. — С. 37–39.
11. Бурлай В. Г. Найз в комплексній терапії пневмонії у дітей / В. Г. Бурлай, В. В. Корнійчук, О. В. Шевчук // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 2003. — № 4. — С. 26–30.
12. Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Журн. АМН СССР. — 1979. — Т. 247, № 6. — С. 1513–1516.
13. Противокашлевая активность препаратов Анаф и Прогистам при раздельном и сочетанном применении / В. Л. Ковалева, И. А. Хейфец, Ю. Л. Дугина [и др.] // Журн. психофармакологии и биол. нарколегии : материалы III съезда фармакологов России. — 2007. — Т. 7, ч. 1. — С. 1730.
14. Алексеева О. Г. Непрямой тест Шелли и реакция дегрануляции тучных клеток по Шварцу (РДТК) / О. Г. Алексеева, Л. А. Дуева // Аллергия к промышл. хим. соединениям. — М. : Медицина, 1978. — С. 235–240.
15. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / О. В. Стефанов. — К. : Авіцена, 2001. — С. 292–306.
16. Гланц О. Медико-биологическая статистика / О. Гланц / пер. с англ. — М. : Практика, 1998. — С. 105–107.

*Т. В. Звягінцева, Л. Т. Киричок, Т. І. Ермоленко, Е. В. Стороженко*

#### КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЛЕЧЕНИИ БРОНХОЛЕГОЧНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Изложены данные современной литературы, которые обосновывают целесообразность применения комбинированных препаратов в терапии бронхолегочной патологии у детей. Представлены современные комбинированные препараты и перспективы их дальнейшего изыскания. Описана фармакологическая характеристика нового комбинированного препарата «Амкесол».

**Ключевые слова:** бронхолегочная патология, комбинированный препарат «Амкесол».

*T. V. Zvyagintseva, L. T. Kirichok, T. I. Yermolenko, K. V. Storozhenko*

#### COMBINED PREPARATIONS FOR TREATMENT OF BRONCHOPULMONARY DISEASES AT CHILDREN

The data of modern literature, which are substantiated the reason of combined preparations using for treatment of bronchopulmonary diseases at children, was summarized. Modern combined preparations and ways of their discovering in prospect were presented. The pharmacological characteristic of new combined preparation was described.

**Key words:** bronchopulmonary pathology, combined preparation «Amkesol». *Поступила 10.02.11*