

Фитотерапия острого и хронического бронхита с применением препарата Бронхипрет[®]: доказанная эффективность

А.К. Жигунова

Редакция журнала «Український медичний часопис»

В статье представлена информация о принципах фитонириинга как прогрессивного направления производства фитопрепаратов. Рассмотрен комбинированный фитопрепарат Бронхипрет[®], пояснены механизмы действия его активных компонентов, а также приведены результаты экспериментальных и клинических исследований препарата.

Ключевые слова: фитотерапия, фитонириинг, Бронхипрет[®], тимьян, первоцвет, плющ.

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в области синтетической фармакологии, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), около 75% всех больных целесообразно лечить препаратами растительного происхождения, при этом задача современной научной и практической медицинской общественности — обеспечить интеграцию современной фитотерапии в систему здравоохранения (Гарник Т.П. та співавт., 2012).

Однако растительное происхождение сырья для изготовления лекарственного препарата — еще не доказательство его достаточной безопасности для пациента. Что касается трав, традиционно применяемых для лечения кашля, то, к примеру, трава термопсиса усиливает рвотный и кашлевой рефлексы, что у детей младшего возраста, ослабленных пациентов, лиц с тяжелой соматической патологией может привести к аспирации рвотных масс, асфиксии. Корень солодки проявляет выраженное слабительное действие, что существенно ограничивает ареал его применения.

Возможные побочное влияние растительных компонентов, а также их взаимодействие необходимо обязательно учитывать при подборе фитопрепарата.

К недостаткам фитопрепаратов относят также невозможность точного прогнозирования их действия за счет различий в условиях выращивания сырья, сложностях стандартизации активных компонентов, а также нюансов, связанных с методиками получения экстрактов. Помимо того, растительное сырье, выращенное в экологически неблагоприятной местности, может быть загрязнено такими токсичными для человека поллютантами, как пестициды, соли тяжелых металлов. Избежать подобных недостатков при производстве фитопрепаратов позволяет применение концепции фитонириинга (*phytopoeering*; от *phyton* — растение и *engineering* — инженерия, разработка, технология), позво-

ляющей получить фитопрепарат с тщательно выверенной и строго регламентированной активностью действующих веществ в единице продукта. Указанная концепция подразумевает изучение растительных действующих веществ и их дальнейшее развитие с помощью инновационных технологических процессов и современных методов исследования (Сергиенко О., 2011). Основные принципы фитонириинга включают:

- строгое соблюдение принципов селекции и тщательный отбор семенного материала при выращивании растительного сырья. Для исключения возможности попадания токсичных поллютантов в производимые лекарственные средства подразделения компании «Bionorica SE» по выращиванию лекарственного сырья размещены на острове Майорка (Испания) и в экологически чистых областях Венгрии;
- стандартизацию процесса производства с применением сертифицированных технологий на всех этапах изготовления фармацевтической продукции;
- применение более высокоэффективных технологий извлечения экстрактов из растительного сырья, в частности щадящей низкотемпературной вакуумной экстракции в закрытом цикле, позволяющей максимально предотвратить количественные и качественные изменения активных компонентов;
- соблюдение принципов научной доказательности в отношении эффективности и безопасности препаратов:

проведение крупных клинических исследований надлежащего дизайна, позволяющих получить статистически достоверные сравнительные данные (Бережной В.В., Гляделова Н.П., 2010).

Следование всем указанным принципам позволяет получать фитопрепараты, не только не уступающие синтетическим представителям соответствующей группы, а даже превосходящие их по соотношению клинического эффекта и риска развития побочных явлений. К таковым относится и комбинированный фитопрепарат Бронхипрет[®], применяемый как в качестве средства монотерапии, так и в комплексном лечении заболеваний дыхательных путей, которые сопровождаются кашлем и образованием мокроты, в том числе острого и хронического бронхита.

Характеристика активных компонентов препарата Бронхипрет[®]

Действующими веществами препарата Бронхипрет[®] (сироп, капли) являются следующие стандартизованные экстракты: жидкий экстракт травы тимьяна (BNO 1561), жидкий экстракт листьев плюща (BNO 1511); препарата Бронхипрет[®] ТП (таблетки, покрытые оболочкой) — сухой экстракт травы тимьяна (BNO 1018), сухой экстракт корня первоцвета (BNO 1535). Их комбинация позволяет достичь максимальной эффективности за счет синергичного действия активных компонентов (табл. 1) (Компендиум 2011 — лекарственные препараты, 2011).

Таблица 1

Фармакологические эффекты активных компонентов препарата Бронхипрет[®] (Інформація компанії «Біонорика АГ», 2004)

Название вещества	Секретолитический	Фармакологические эффекты			
		Противовоспалительный	Противорусный	Антимикробный	Бронхолитический
Экстракт травы тимьяна	+++	+++	++	+++	+
Экстракт листьев плюща	++	-	-	+	+++
Экстракт корней первоцвета	+++	+	-	-	+

Трава тимьяна



Тимьян обыкновенный (син. — тимьян душистый, чабрэц (*Thymus vulgaris L.*)) широко применяется для лечения простудных заболеваний дыхательных путей (Schipat R.R., 2012). Трава тимьяна содержит около 2,5% эфирного масла, основными активными компонентами которого являются монотерпеноидные фенолы тимол (30–45%) и карвакрол (3–15%), а также лютеолин и его гликозиды, апигенин и пр. Именно наличием тимола и карвакрола чаще всего объясняется спазмолитическое (в том числе бронхоспазмолитическое) действие тимьяна (Гарник Т.П. и соавт., 2009).

Способность эфирного масла тимьяна ингибировать фазические сокращения гладких мышц в ответ как на стимуляцию специфических рецепторов (ацетилхолин, гистамин, норадреналин), так и на неспецифическую стимуляцию (хлористый барий — $BaCl_2$) подтверждена экспериментально на препаратах подвздошной кишки и трахеи морских свинок (Reiter M., Brandt W., 1985). При этом водный экстракт тимьяна вызывает релаксацию гладких мышц на фоне индуцированного их сокращения как посредством взаимодействия с β_2 -адренорецепторами, так и без их стимуляции (в условиях блокировки с помощью пропранолола), что поясняют синергичным действием тимола и карвакрола в присутствии полиметоксифлавонов, в том числе лютеолина, выступающих в качестве неконкурентных и неспецифических антагонистов кальция и некоторых прочих миотропных агентов (van Den Broucke C.O., Lemli J.A., 1983; Wienkötter N. et al., 2007; Engelbertz J. et al., 2012).

Помимо того, экспериментально доказано, что трава тимьяна обладает свойством возбуждать секреторную активность желез слизистой оболочки благодаря присутствию сапонинов (Vollmer H., 1932, цит. по: Всемирная организация здравоохранения, 2010). Также *in vitro* продемонстрирована способность разбавленных растворов тимьянового масла, тимола или карвакрола стимулировать двигательную активность ресниччатого эпителия слизистой оболочки глотки лягушки, что приводит к ускорению эвакуации слизистого секрета (Freytag A., 1933, цит. по: Всемирная организация здравоохранения, 2010).

Антибактериальные и антигрибковые свойства травы тимьяна также подтверждены экспериментально. Как эфирное масло тимьяна, так и экстрагированный тимол оказывают антибактериальное действие в отношении целого ряда микроорганизмов, в том числе *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* (Juven B.J. et al., 1994; Dorman H.J., Deans S.G., 2000; Sienkiewicz M. et al., 2012). Также известно, что эфирное масло тимьяна и тимол обладают

противогрибковой активностью, что продемонстрировано в экспериментах *in vitro* для ряда грибов, включая *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus niger* (Braga P.C., 2005).

Кроме того, результаты исследований, посвященных изучению антиоксидантных и антимутагенных свойств экстрактов тимьяна, подтверждают их антиоксидантное действие за счет влияния тимола и карвакрола (Kulisić T. et al., 2007), а также антимутагенное действие в отношении содержащегося в некоторых пищевых продуктах канцерогена Trp-P-2. Этот эффект авторы исследований поясняют наличием в траве тимьяна лютеолина и его гликозидов (Samejima K. et al., 1995). Предположительно механизмы действия лютеолина связаны с его модуляторным влиянием на уровень реактивных форм кислорода, ингибирующим — на активность топоизомераз I и II, определяющих топологию дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а также с редукцией транскрипционного (ядерного) фактора NF-кБ (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза (López-Lázaro M., 2009).

Таким образом, при терапии простудных заболеваний, сопровождающихся выделением мокроты, экстракт тимьяна способствует значительному сокращению частоты и интенсивности кашля. Важен в данном случае еще и тот факт, что большая часть тимола и карвакрола, содержащихся в экстракте тимьяна, выделяется через легкие при приеме препарата Бронхипрет® *per os*. Исследования, проведенные немецкими учеными под руководством Р. Бишоффа с применением сенсорной системы «искусственный нос», подтвердили, что уже через 30 мин после приема препарата Бронхипрет® отмечается высокая концентрация тимола в выдыхаемом воздухе. Указанный эффект сохраняется в течение нескольких часов (Bionorica, 2006).

Листья плюща



Плющ обыкновенный (син. — плющ вьющийся (*Hedera helix L.*)) представляет собой одно из наиболее хорошо изученных лекарственных растений. Экстракт листьев плюща пользуется высокой популярностью во многих странах

Европы для лечения простудных заболеваний, сопровождающихся кашлем. В частности, в 2007 г. изо всех фитоэкспертантов, назначенных в Германии, >80% содержали в своем составе указанный экстракт (Holzinger F., Chenot J.F., 2011). Основными активными компонентами листьев плюща, обуславливающими его эффективность при лечении кашля, считаются сапонины (α-гедерин, гедерагенин, гедерасапонин С (гедеракозид С), гедера-

колхициды), а также флавоноиды (кемпферол, кверцетин) (Зузук Б.М. и соавт., 2003; European Medicines Agency, 2010).

Мощное бронхоспазмолитическое действие сапонинов плюща связывают с влиянием на β_2 -адренергические рецепторы бронхов: в частности, способность α-гедерина влиять на функционирование указанных рецепторов продемонстрирована в эксперименте *in vitro* (Sieben A. et al., 2009). Таким образом, применение экстракта листьев плюща сочетанно с экстрактом травы тимьяна обеспечивает взаимную синергию: в то время как тимол и карвакрол стимулируют возбуждение β_2 -рецепторов, α-гедерин способствует увеличению числа свободных β_2 -рецепторов на поверхности бронхиальных клеток и увеличивает продолжительность фазы их возбуждения. Спазмолитическая активность экстракта из листьев плюща подтверждена исследованиями *in vitro* на экспериментальной ацетилхолин-индцированной модели с использованием участка кишечной стенки морской свинки, при этом выявлено, что наиболее мощными спазмолитиками являются α-гедерин как представитель сапонинов и кемпферол как представитель флавоноидов (Trute A. et al., 1997). Биохимической основой указанного действия флавоноидов считается их способность угнетать активность простагландинов Е₂ и лейкотриена D₄, доказанная экспериментально (Capasso A. et al., 1991).

Секретолитическая направленность экстракта листьев плюща реализуется за счет активации протеинкиназы А, а также участия в синтезе сурфактанта, что способствует разжижению мокроты путем влияния на ее гель-фазу. Помимо этого, содержащиеся в листьях плюща сапонины взаимодействуют с рецепторами слизистой оболочки желудка, стимулируя откашивание путем рефлекторного воздействия на блуждающий нерв (гастропульмональный мукокинетический рефлекс) (European Medicines Agency, 2010).

Экспериментально доказана также antimикробная активность сапонинов листьев плюща (α-гедерин, гедерасапонин) в отношении таких микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Salmonella para A*, *Shigella flexneri*, *Bacillus anthracis* (при условии достаточно высокой концентрации), а также *Candida albicans*, *Microsporum* и пр. (Cioaca et al., 1978, цит. по: European Medicines Agency, 2010).

Результатами экспериментов на модели каррагинан-индцированного отека лапы крысы подтверждено, что гедерасапонин-С, гедераколхициды Е и F обладают слабой противовоспалительной активностью, менее выраженной в первой фазе воспалительного процесса и более выраженной — во второй, что предположительно связано с их способностью подавлять активность медиаторов воспаления, в частности брадикинина, а также влиять на синтез простагландинов (Gepdiremen A. et al., 2005). Сапонины листьев плюща проявляют также выраженные антиоксидантные свойства, сравнимые с таковыми α-токоферола, что

продемонстрировано результатами экспериментов *in vitro* (Gülçin I. et al., 2004).

Корень первоцвета

Различные части растения первоцвет весенний (син. — первоцвет лекарственный, примула весенняя (*Primula veris*)) заслуженно пользуются популярностью в фитотерапии различных заболеваний; в частности, корень первоцвета применяется для лечения кашля как отхаркивающее и смягчающее кашель средство (Ciuman R.R., 2012). Основными активными веществами корня первоцвета являются сапонины (примуласапонин, анагаллигенин, приверогенин В, примакросапонин и пр.), которых в корне содержится до 15%, и фенольные гликозиды примеверин, примулаверин (в совокупности до 2,5%) (Müller A. et al., 2006).

Экстракт первоцвета обладает выраженным секретолитическим действием как за счет описанного выше гастропульмонального рефлекторного механизма действия сапонинов, так и благодаря наличию примеверина. Способность его повышать подвижность цилиарного эпителия глотки лягушки и снижать поверхностное натяжение выделяемого слизистого секрета продемонстрирована экспериментально *in vivo* (Vogel A., 1963, цит. по: European Medicines Agency, 2008).

Противовоспалительный эффект экстракта корня первоцвета обусловлен в том числе и его влиянием на высвобождение медиаторов воспаления, в частности интерлейкина-8 (то есть на липооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты), что также подтверждено результатами экспериментов *in vitro*. Заслуживает внимания тот факт, что в комбинации с экстрактами тимьяна указанный эффект был выражен сильнее, чем можно ожидать от простого суммирования эффектов, что подтверждает синергичность их действия (Nauert C., Grünwald J.Z., 2005, цит. по: European Medicines Agency, 2008). Способность веществ, содержащихся в корне первоцвета, влиять на циклооксигеназный путь метаболизма арахидоновой кислоты, конечными продуктами которого являются такие воспалительные медиаторы, как простагландини и простациклины, также продемонстрирована в ходе экспериментов *in vitro* (Lohmann A. et al., 2000, цит. по: European Medicines Agency, 2008).

Необходимо отметить, что для достижения достаточного уровня активных веществ в указанных фитоэкстрактах на производственной базе «Bionorica SE» используется растительное сырье высокого качества, которое обеспечивается за счет постоянного контроля селекции, выращивания и сбора растений, а также применения прогрессивных технологий сушки и экстракции со строгим соблюдением директивы ВОЗ «Good Agricultural and



Collection Practices» на всех этапах производства (Bionorica, 2006).

Экспериментальные исследования эффективности препарата Бронхипрет®

Противовоспалительная активность препарата Бронхипрет® подтверждена экспериментальными исследованиями *in vitro* и *in vivo*. Для демонстрации противовоспалительных свойств препарата *in vitro* применена классическая модель с использованием культур моноцитов и макрофагов; основным объектом интереса исследователей являлось высвобождение таких медиаторов воспаления, как интерлейкин-1, простагландин E₂, лейкотриен B₄, участвующих в развитии патогенетических признаков бронхита: отека слизистой оболочки дыхательных путей, гиперпродукции слизи и бронхобструкции. При инкубации указанных культур (после индукции воспаления) в средах с добавлением экстрактов тимьяна (BNO 1561) и плюща (BNO 1511), а также в контрольной нейтральной среде, установлено, что данные растительные экстракты даже в концентрации 1:10 000 способны подавлять высвобождение провоспалительных медиаторов и таким образом тормозить развитие воспалительной реакции (Christoffel V. et al., 2000, цит. по: Kammerer S., 2010).

Комбинация растительных экстрактов синергического действия, входящих в состав препарата Бронхипрет®, приводит к потенцированию их фармакологических эффектов, что подтверждено S. Kammerer (2010) в результате экспериментов *in vivo* с применением модели индуцированного отека лапы крысы как классической модели воспаления. В ходе эксперимента животные за 60 мин доprovокации отека получали перорально препарат и контрольную субстанцию (основу тестируемого препарата, не содержащую активных действующих веществ). Положительная контрольная группаЖивотных вместо тестируемого препарата получала сильнодействующее противовоспалительное средство фенилбутазон, выступившее в качестве средства контроля (эффект, полученный при его приеме, был принят за 100%). Затем производилось введение в лапу крысы каррагинана для индукции воспалительной реакции. Критерием оценки являлась толщина исследуемой конечности, измеряемая через равные промежутки времени до и послеprovокации (в течение 2 ч).

По результатам исследования противовоспалительный эффект экстракта тимьяна (в дозе 161 мг/кг массы тела) достиг 82% эталонного уровня, экстракта плюща (121 мг/кг массы тела) — 77%. Их комбинация в форме капель Бронхипрет® продемонстрировала более высокую эффективность (89%), будучи примененной в дозе, примерно в 2–2,7 раза меньшей, нежели моноэкстракти (60 мг/кг), а при применении в дозе 576 мг/кг массы тела превзошла по эффективности эталонное средство (116%).

Клинические исследования эффективности и переносимости препарата Бронхипрет® у взрослых

Фундаментальное многоцентровое когортное исследование, целью которого было сравнение эффективности и безопасности комбинированного фитопрепарата Бронхипрет® (в форме таблеток, капель и сиропа) и синтетических муколитических средств (амброксол и ацетилцистеин), завершено в 2003 г. C. Ismail и соавторами. По мнению авторов, эффективность указанных синтетических муколитиков доказана ранее результатами многих плацебо-контролируемых рандомизированных исследований, а потому они могут выступать в качестве эталонных препаратов для получения доказательных результатов.

В данном исследовании, проведенном на базе 771 медицинского центра в Германии, приняли участие >7 тыс. пациентов с острым неосложненным бронхитом или обострением хронического бронхита с продуктивным кашлем, требующим лечения. При этом длительность симптомов заболевания до установления диагноза не превышала 3 сут. В целом в группы, получавшие Бронхипрет® в той или иной форме, были отнесены 1490 детей в возрасте ≤12 лет и 3139 взрослых и подростков в возрасте >12 лет. Критериями исключения считали необходимость в базисной антиобструктивной терапии соответствующего заболевания дыхательных путей (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)). При необходимости допускалось параллельное применение антибиотикотерапии, однако готовые комбинированные препараты синтетических муколитиков и антибиотиков не назначались. Все участники были рандомизированы по демографическим показателям методом подбора пар (matched pair), а также по тяжести заболевания в начале исследования. В ходе исследования синтетические муколитики применяли: амброксол — 479 детей и 590 лиц в возрасте >12 лет, ацетилцистеин — 299 детей и 1044 лица >12 лет (Ismail C. et al., 2003; Інформація компанії «Біоноріка», 2004).

В качестве основных клинических критериев эффективности терапии определяли: температуру тела, аускультативные данные (с покашливанием и без него). Помимо того, пациентов (или их родителей, если речь шла о детях) просили оценить кашель (по частоте дневных иочных приступов, болезненности, характеру) и мокроту (количество, вид, вязкость), а также общее состояние больного по трехступенчатой шкале (без улучшения, улучшение, выздоровление). Параллельно регистрировали сообщения о нежелательных эффектах лечения.

Результаты исследования C. Ismail и соавторов подтвердили высокую эффективность препарата Бронхипрет® в срав-

нении с эталонными синтетическими муколитиками. По некоторым показателям, в частности по данным аускультации, частоте кашля как ночью, так и днем, а также болезненности и качеству кашля, количеству и вязкости мокроты, препарат Бронхипрет® по сравнению как с амброксолом, так и с ацетилцистеином, продемонстрировал лучшие результаты при лечении взрослых с острым неосложненным либо обострением хронического бронхита. Что касается суммарной характеристики эффективности лечения, то среди взрослых соотношение расхождений (СР) при сравнении с амброксолом составило 0,49 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,42–0,58), а при сравнении с ацетилцистеином — 0,52 (95% ДИ 0,46–0,60) (Измаил Х. и соавт., 2004).

При применении препарата Бронхипрет® у пациентов детского возраста достоверно определено его преимущество в отношении влияния на качество, количество и вязкость отделяемой мокроты по сравнению с амброксолом; в отношении ацетилцистеина подобная тенденция сохраняется, не достигая уровня статистической достоверности. При сравнении суммарных характеристик эффективности лечения острого неосложненного или обострений хронического бронхита у детей препаратом Бронхипрет® СР составляет 0,80 (95% ДИ 0,67–0,97) в отношении амброксола.

Заслуживает внимания тот факт, что при лечении препаратом Бронхипрет® сообщений о побочных эффектах зафиксировано значительно меньше, чем при применении синтетических муколитиков. В частности при монотерапии препаратом Бронхипрет® нежелательные явления со стороны пищеварительного тракта наблюдали в 0,37% случаев, в то время как при монотерапии амброксолом — в 0,65%, ацетилцистеином — у 2,75% участников. В целом частота развития побочных эффектов составила для препарата Бронхипрет® 0,47%, для амброксола — 0,65%, для ацетилцистеина — 2,76%.

На основании полученных результатов авторы исследования пришли к выводу о том, что применение в указанных случаях препарата Бронхипрет® является более благоприятным по соотношению польза/риска, чем синтетические муколитики амброксол и ацетилцистеин.

Результаты указанного исследования подтверждают выводы, сделанные ранее Е. Ernst и соавторами (1997) по результатам крупного контролируемого многоцентрового исследования, посвященного сравнению эффективности и переносимости препарата Бронхипрет® и прочих вариантов фармакотерапии неосложненного бронхита (2 синтетических муколитика — амброксол, ацетилцистеин; 5 фитомуколитиков). Участниками исследования стали 7783 пациента (как взрослого, так и детского возраста), страдающих острым или обострением хронического бронхита. Дизайн исследования, в том числе принцип назначения препаратов по методу подбора пар, критерии оценки эффектив-

ности и безопасности лечения (температура тела, данные аускультации, характеристика кашля и мокроты, оценка общего состояния, регистрация нежелательных явлений) были подобны применяемым С. Ismail и соавторами.

Авторы исследования установили, что Бронхипрет® по клинической эффективности не уступает синтетическим муколитикам. Помимо того, отмечена более выраженная тенденция в отношении получения лучших клинических результатов при лечении неосложненного бронхита препаратом Бронхипрет®, чем при применении синтетических сокретолитических средств, особенно в группе взрослых пациентов. Аналогичные результаты получены и в отношении переносимости препаратов. В целом, среди взрослых пациентов побочные реакции при терапии препаратом Бронхипрет® были значительно слабее выражены, чем при применении амброксола и ацетилцистеина. Таким образом, соотношение польза/риска при терапии острого неосложненного бронхита свидетельствует о преимуществе препарата Бронхипрет® над синтетическими муколитиками (Ernst E. et al., 1997; Інформація компанії «Біонорика», 2004).

В 2006 г. немецкие ученые В. Kemmerich и соавторы опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого сравнительного исследования, проводимого в параллельных группах терапии сиропом Бронхипрет® или плацебо у 363 пациентов с острым бронхитом с продуктивным кашлем. В этом проспективном клиническом исследовании IV фазы приняли участие 28 центров Германии (25 специалистов общей практики и 3 исследовательских центра). Клиническая часть исследования проводилась с октября 2005 г. по февраль 2006 г. Участниками его стали взрослые пациенты (возраст ≥18 лет) различного пола с установленным на основании анамнеза болезни и данных физикального обследования диагнозом «острый бронхит»; при этом дополнительными критериями отбора являлись недавнее начало кашля и образование мокроты (<2 сут). Обязательными критериями включения в исследование считалось наличие ≥10 приступов кашля в дневное время в течение последних суток перед 1-м посещением врача и общий балл по Bronchitis Severity Score (BSS) ≥5 (из 20 возможных). Эпизодом кашля считали ≥3 следующих друг за другом кашлевых толчка, не разделенных вдохом.

Участие в исследовании подразумевало отказ от терапии прочими препаратами, в том числе мукоактивными веществами (в течение 2 нед до включения в исследование и в виде сопутствующей терапии) за исключением паровых ингаляций (в виде сопутствующей терапии). В случае повышения температуры тела участникам исследования разрешалось применять парацетамол.

Все участники были случайным образом распределены на 2 группы: представители основной (n=182) получали по 5,4 мл сиропа Бронхипрет® 3 раза в сутки (таким

образом, суммарная ежедневная доза составила 16,2 мл) в течение 11 дней, а представители контрольной (n=181) — плацебо. Динамика клинических проявлений заболевания учитывалась с помощью ежедневно заполняемого пациентом дневника симптомов, применения специального ручного «счетчика кашля», а также во время врачебных осмотров на 1; 4 и 10-е сутки терапии сиропом Бронхипрет®. Основным критерием эффективности лечения считалось изменение частоты приступов кашля, которое вычислялось как отношение среднего количества приступов кашля на 7–9-е сутки терапии к исходному количеству приступов в 1-е сутки наблюдения. Также учитывались некоторые второстепенные параметры: степень ответа на терапию (по четырехбалльной шкале); срок, к которому число приступов кашля снизилось в 2 раза по сравнению с исходным; динамика тяжести заболевания по шкале BSS; возможность откашивания в течение дня и нарушения ночного сна, связанные с кашлем.

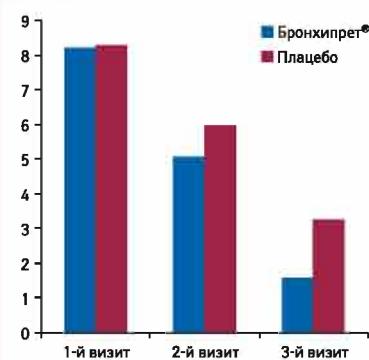
Параллельно оценивалась переносимость сиропа Бронхипрет®: регистрировались тяжесть, длительность, исходы возникших нежелательных эффектов, а также их причинно-следственная связь с проводимой терапией. Дополнительными критериями стали оцениваемые лечащим врачом во время каждого осмотра физикальные данные (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела). Мнения врача и самого больного касательно переносимости препарата суммировались в конце исследования для получения общего вывода с применением 5-балльной оценочной шкалы.

В результате статистических подсчетов выявлено, что хотя среднее количество приступов кашля в сутки постепенно уменьшалось как в основной, так и контрольной группе, однако на 7–9-е сутки лучшие результаты были достигнуты среди пациентов, принимавших Бронхипрет®: в среднем снижение частоты приступов кашля среди них составило 68,7% по сравнению с 47,6% в группе плацебо ($p<0,0001$). Кроме того, уменьшение суточного количества приступов кашля в 2 раза по сравнению с исходным показателем было достигнуто в группе больных, принимавших сироп Бронхипрет®, на 2 сут раньше, чем в группе плацебо (на 6-е и 8-е сутки соответственно). Что же касается того, скольким участникам исследования удалось полностью избавиться от кашля к 9-м суткам, то число таких пациентов оказалось в 2 раза больше в группе, получавшей Бронхипрет®, чем в группе плацебо (28,6% против 14,6% соответственно; $p=0,0013$).

Оценка динамики тяжести бронхита по шкале BSS также продемонстрировала эффективность сиропа Бронхипрет®: в среднем к концу лечения регресс по BSS оказался более значительным у лиц, применявшим указанный препарат, чем у пациентов, получавших плацебо (-6,6 балла против -5,0 балла) (рис. 1). При этом доля лиц, позитивно ответивших на терапию к концу лечения (респондеров), оказалась значимо больше среди пациентов основной

группы (96,2% против 74,7% в группе плацебо; $p<0,0001$). Больные группы, получавшей Бронхипрет®, дополнительно отмечали более высокое, нежели в группе плацебо, улучшение способности отхаркивать мокроту в дневное время и уменьшение нарушений ночного сна, вызванных кашлем.

Рис. 1



Средний балл тяжести бронхита по шкале BSS, баллов (Kemmerich B. et al., 2006)

Что касается нежелательных эффектов, то авторы отметили, что терапия сиропом Бронхипрет® в вышеуказанной дозировке продолжительностью до 15 дней с максимальной суммарной дозой до 58,0 г жидкого экстракта травы тимьяна плюс 5,8 г жидкого экстракта листьев плюща хорошо переносилась у 98,9% пациентов (против 95,0% в группе плацебо). Легкие побочные эффекты, не потребовавшие отмены препарата, отмечали у 3,8% пациентов основной группы и у 4,5% пациентов группы плацебо; все они разрешились на момент завершения исследования.

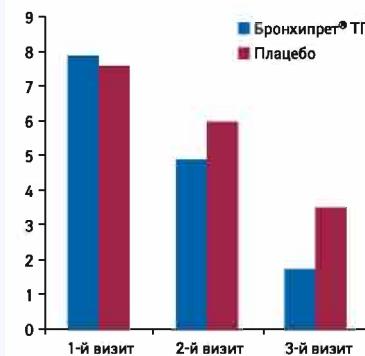
Результаты рандомизированного двойного слепого сравнительного мультицентрового исследования, посвященного изучению сравнительной эффективности и безопасности таблетированного препарата Бронхипрет® ТП, опубликованы B. Kemmerich в 2007 г. В исследовании приняли участие 23 центра Германии (22 врача общей практики, 1 врач без специализации). Клиническая часть исследования проведена с октября 2006 г. по февраль 2007 г. Участниками исследования стали 362 взрослых с установленным на основании анамнеза болезни и данных физикального обследования диагнозом «острый бронхит». Критерии включения и исключения, методика учета клинических проявлений, а также критерии оценки эффективности препарата соответствовали таковым при проведении вышеуказанного исследования эффективности и безопасности сиропа Бронхипрет® (Kemmerich B. et al., 2006).

Все участники были случайным образом распределены на 2 группы: пациенты из основной ($n=184$) принимали по 1 таблетке Бронхипрет® ТП 3 раза в сутки в течение в среднем 11 сут, а представители контрольной ($n=178$) — таблетки-плацебо. По результатам основного клинического исхода (снижение суточной частоты приступов кашля на 7–9-е сутки лечения) продемонстрирована эффективность таблеток Бронхипрет® ТП: у пациентов основной

группы указанный параметр снизился на 73,7% (по сравнению с 57,8% в группе плацебо; $p<0,0001$). Снижение частоты приступов кашля было более выраженным у больных, принимавших Бронхипрет® ТП, начиная со 2-х суток лечения, значимое превосходство достигнуто на 5-е сутки и сохранялось до конца периода наблюдения.

Что касается времени, необходимого для снижения частоты приступов кашля в 2 раза по сравнению с исходным уровнем, то в основной группе такой эффект был достигнут на 5-е сутки, в то время как в группе плацебо — лишь на 7-е сутки. Преимущество таблеток Бронхипрет® ТП также было продемонстрировано в отношении доли респондеров уже на 4-е сутки лечения (77,5% против 60,1% в контрольной группе; $p=0,0006$) с дальнейшим усилением эффекта к концу исследования (92,9% против 75,8% соответственно; $p<0,0001$). Тяжесть заболевания по шкале BSS стала еще одним критерием, подтвердившим преимущества применения таблеток Бронхипрет® ТП: у лиц основной группы оценка тяжести бронхита по BSS к концу наблюдения снизилась на 6,2 балла, в то время как у пациентов группы плацебо — на 4,1 балла (рис. 2). Помимо того, у больных, принимавших Бронхипрет® ТП, наблюдали более выраженное улучшение способности откашливать мокроту в течение дня, а также регресс нарушений ночного сна, связанных с кашлем.

Рис. 2



Средний балл тяжести бронхита по шкале BSS, баллов (Kemmerich B., 2007)

Прием таблеток Бронхипрет® ТП продолжительностью до 13 сут (максимальная суммарная доза сухого экстракта травы тимьяна 6,2 г, сухого экстракта корня первоцвета 2,3 г) переносился пациентами хорошо. Нежелательные явления отмечали (в виде нарушений со стороны евстахиевой трубы у 2 пациентов, боли в спине — у 1 пациента) в 1,6% случаев в основной группе (сравнимо с 1,7% в контрольной группе), при этом все они не потребовали преждевременной отмены препарата. Нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота) или аллергических реакций в этом исследовании не наблюдалось. Тяжелых побочных эффектов не зарегистрировано ни у одного участника исследования. Хорошую и очень хорошую переносимость таблеток Бронхипрет® ТП (после согласования оценки пациентов и исследователей) отмечали

в 97,8% случаев (99,4% в группе плацебо), при этом ни один пациент или лечащий врач не охарактеризовал переносимость препарата как плохую или очень плохую.

Авторы исследования связывают полученные ими результаты с такими аспектами фармакологического действия экстракта тимьяна, как секретолитическое, бронхоспазмолитическое, антибактериальное, противовоспалительное действие, а также с отхаркивающим и спазмолитическим действием экстракта плюща, секретолитическим и спазмолитическим действием первоцвета.

По мнению авторов обоих указанных исследований, у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем, терапия препаратами Бронхипрет® и Бронхипрет® ТП способствовала более ранней регрессии клинической симптоматики, в особенности кашля, при этом число пациентов, реагирующих на терапию, было больше по сравнению с группой плацебо. Таюже авторы исследования пришли к выводу, что указанный препарат является безопасным и хорошо переносится больными, при этом его применение не связано с риском формирования резистентных бактериальных штаммов, который возникает при неоправданном применении антибиотиков при легких инфекциях дыхательных путей (Кеммерих Б. и соавт., 2008; Кеммерих Б., 2009).

Эффективность и безопасность применения препарата Бронхипрет® в детском и подростковом возрасте

Эффективность и безопасность применения сиропа Бронхипрет® в детском возрасте были изучены O. Marzian (2007) в проспективном обсервационном исследовании, участниками которого стали 1234 ребенка и подростка (623 мальчика, 611 девочек), из них 12 детей в возрасте <2 лет (при оценке эффективности немногочисленные пациенты этой группы были отнесены к группе «2–5 лет»), 372 — в возрасте 2–5 лет, 438 — в возрасте 6–11 лет, 412 подростков в возрасте 12–17 лет. Исследование проводили на базе 60 медицинских центров частнопрактикующих врачей-педиатров и семейных врачей в Германии с начала ноября 2005 г. по начало марта 2006 г. Наблюдательный характер исследования не подразумевал проведения диагностических и лечебных мероприятий, которые бы выходили за рамки стандартных рекомендованных процедур при остром бронхите у детей и подростков. Критериями включения считались установленный с помощью осмотра и физикальных методов диагноз «острый бронхит» и наличие продуктивного кашля продолжительностью ≤ 2 сут, а также суточная частота кашлевых приступов ≥ 10 в сутки, предшествовавшие началу лечения, и тяжесть заболевания ≥ 5 баллов по шкале BSS. Эпизодом кашля считали ≥ 3 следующих друг за другом кашлевых толчка, не разделенных вдохом.

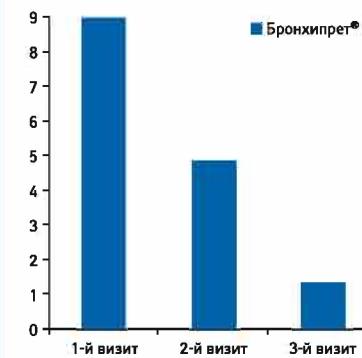
Все участники исследования принимали сироп Бронхипрет® в соответствующих возрасту дозировках (2–5 лет — по 3,2 мл; 6–11 лет — по 4,3 мл, 12–17 лет — по 5,4 мл 3 раза в сутки), согласно действующей инструкции по применению препарата. Продолжительность терапии определялась в каждом случае индивидуально лечащим врачом. В среднем длительность приема препарата составила 10 дней. Параллельно был разрешен прием всех требуемых лекарственных средств, в том числе антибиотиков, жаропонижающих, назальных средств и т. п. За время наблюдения оценка состояния здоровья пациентов и регистрация данных проводились 3 раза: перед включением в исследования, на 4-е (промежуточная оценка) и 10-е (заключительная оценка) сутки терапии. В связи с тем, что ручной счетчик частоты приступов кашля не может быть адекватно использован ребенком, этот показатель оценивался родителями детей (подростки оценивали его самостоятельно) и был отнесен ко вторичным параметрам эффективности.

Основным критерием оценки эффективности сиропа Бронхипрет® считали изменение клинической симптоматики по шкале BSS на 4-е и 10-е сут приема препарата. Ко вторичным, помимо изменения частоты кашлевых приступов в сутки, предшествовавшие посещению врача, был отнесен ответ на терапию (доля реципиентов). Для оценки переносимости препарата учитывали частоту развития нежелательных эффектов, динамику температуры тела пациента, а также общую переносимость препарата по мнению родителей (подростков). Также оценивали комплаентность по зафиксированным данным о регулярности приема ежедневных доз.

За время наблюдения 973 (78,8%) пациента получали монотерапии сиропом Бронхипрет®, 135 (10,9%) — сироп Бронхипрет® в сочетании с антибиотиками, еще 10,2% — сироп Бронхипрет® без антибиотиков, в сочетании с прочими препаратами (в основном назальными средствами против насморка и противопростудными препаратами).

Что касается тяжести острого бронхита по шкале BSS, то на момент начала исследования этот показатель составлял в среднем $8,8 \pm 3,0$ балла по всем возрастным группам. Быстрое, значительное улучшение клинической симптоматики отмечали как в группе детей и подростков, получавших монотерапию сиропом Бронхипрет®, так и в группе пациентов, принимавших сироп Бронхипрет® параллельно с антибиотикотерапией. На 4-е сутки лечения показатель BSS снизился в среднем до $4,8 \pm 2,9$ балла, а на 10-е сутки — до $1,3 \pm 2,2$ балла (рис. 3). Отмечали также клинически значимое снижение частоты приступов кашля на фоне терапии сиропом Бронхипрет®: к концу наблюдения этот показатель снизился в среднем на 81,3% по всем возрастным группам (с $25,1 \pm 24,2$ в начале лечения до $4,7 \pm 10,8$ — в конце).

Рис. 3



Средний балл тяжести бронхита по шкале BSS, баллов (Marzian O., 2007)

В отношении ответа пациентов на терапию достигнуты хорошие результаты: выздоровление — у 675 (64,7%) лиц, улучшение состояния — у 29,3% (306) детей и подростков; таким образом, доля реципиентов в итоге составила в среднем 94,0%: от 92% в группе подростков в возрасте 12–17 лет, до 96,5% в группе детей в возрасте 2–5 лет. Повышение температуры тела на $\geq 1,5$ °C по сравнению с исходным уровнем отмечали у 12 (1%) человек на 4-е сутки, у 9 (0,7%) пациентов — на 10-е сутки терапии.

Переносимость сиропа Бронхипрет® оценена как хорошая и очень хорошая в 96,5% случаев. Лишь у 2 (0,2%) пациентов наблюдали нетяжелые нежелательные эффекты, возможно, связанные с терапией: 1 подросток жаловался на боль в животе, еще 1 ребенок, получавший параллельно антибиотикотерапию по поводу инфекции мочевыводящих путей, — на легкую тошноту на 2-е сутки лечения. В целом, отношение пациентов (или их родителей, если речь шла о детях в возрасте < 12 лет), было очень хорошим во всех возрастных группах: от 91,7% (в старшей возрастной группе) до 94,8% (в младшей, где больные принимали лекарства под контролем родителей) реципиентов сообщили о регулярном приеме сиропа Бронхипрет® в назначенных дозировках.

Автор исследования полагает, что сироп Бронхипрет® является эффективным и безопасным средством лечения острого бронхита с продуктивным кашлем у маленьких детей и подростков, обеспечивающим в течение 10-дневного курса терапии соответствующими возрасту дозами препарата отчетливое уменьшение выраженности тяжести симптомов бронхита или выздоровление пациента при очень хорошей переносимости (Марциан О., 2009) (табл. 2).

Опыт отечественных исследователей при применении препарата Бронхипрет®

Исследования эффективности и безопасности применения препарата Бронхипрет® как у взрослых, так и у детей и подростков также проводились отечественными специалистами.

В 2004 г. В.Ф. Лапшин, Т.Р. Уманец опубликовали результаты исследования эффективности препарата Бронхипрет® в комплексной реабилитации детей с бронхолегочными заболеваниями, проведенного на базе отделения проблем аллергии и иммунореабилитации Государственного учреждения «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии» НАМН Украины (Киев). Участниками исследования стали 50 детей в возрасте 6–11 лет с рецидивирующими бронхитом, которые перенесли острую респираторную вирусную инфекцию (ОРВИ), что способствовало рецидиву основного заболевания.

С целью изучения эффективности лечения дети методом рандомизации были распределены на основную ($n=30$) и контрольную ($n=20$) группы. Всем пациентам назначался лечебный комплекс, включающий диетотерапию, базисное медикаментозное лечение (муколитические, симптоматические средства, по показаниям — антибактериальную терапию) и немедикаментозные методы (кинесиотерапию, массаж грудной клетки, физиотерапевтические методы). Дети основной группы в качестве муколитика получали капли Бронхипрет®: по 25 капель 4 раза в сутки до еды в течение 4 нед. С профилактической целью детям, которые находились на амбулаторно-поликлиническом или санаторном этапах реабилитации, назначали повторный курс препарата через 1,5–2 мес. Другие муколитические средства во время приема препарата Бронхипрет® не применяли. Дети контрольной группы получали базисный лечебный комплекс. Продолжительность мониторингового наблюдения составила 6 мес.

Критериями эффективности проводимого лечения обследованных детей были регрессия основных клинических проявлений болезни (кашель, характер и количество мокроты, физикальные данные), частота рецидивов бронхита и частота случаев ОРВИ, динамика показателей функции внешнего дыхания, клеточного состава индуцированной мокроты. Клинические данные оценивали с помощью верbalной шкалы (от «0» — отсутствие симптома до «3» — значительно выраженный симптом).

У всех детей в начале лечения и через 2 мес наблюдения изучали микробный спектр мокроты и проводили вирусологическое исследование слизистой оболочки носа с помощью иммунофлюоресцентного метода. С помощью спирографии изучали общепринятые статистические (легочные объемы) и функциональные показатели легочной вентиляции. Для цитоморфологического исследования использовали индуцированную мокроту и мазки-отпечатки слизистой оболочки носа.

Согласно результатам исследования у детей основной группы в сравнении с детьми контрольной группы наблюдалась идентичная положительная динамика основных клинических симптомов: снижение частоты и изменение характера кашля, который приобретал признаки продуктивного на 3–4-е сутки от начала лечения, уменьшение количества мокроты и соот-

втестующие физикальные изменения. Что касается функции внешнего дыхания, то улучшение ее показателей за счет нормализации проходимости бронхов было достоверно более выражено у детей, принимавших капли Бронхипрет®. Особенно показательна в этом отношении динамика форсированного объема выдоха за 1 мин (FEV1) и пиковой объемной скорости выдоха (PEF). Авторы исследования связывают указанный эффект с противовоспалительным действием препарата, что подтверждено данными собственных цитоморфологических исследований.

В соответствии с их результатами применение в комплексе реабилитационных

мероприятий препарата Бронхипрет® способствует более выраженному уменьшению воспалительного процесса, на что указывает достоверное повышение количества клеток бронхиального эпителия (макрофагов, нейтрофилов, лимфоцитов и базофилов) и уменьшение на 50% дистрофически измененных ресничных клеток в индуцированной мокроте у детей основной группы. У детей контрольной группы после лечения на фоне клинической ремиссии сохранялись признаки воспалительной реакции нейтрофильно-макрофагального характера, а количество дистрофически измененных клеток оставалось на уровне 75%, что свидетельствовало

о неполной морфологической реконвалесценции.

Кроме того, у детей основной группы во время стационарного лечения не возникло необходимости назначения антибактериальных препаратов, в то время как у 33% пациентов контрольной группы такая необходимость возникла, что подтверждено результатами бактериологических исследований.

Результаты мониторингового наблюдения детей с рецидивирующими бронхитами в течение 6 мес свидетельствовали о том, что включение препарата Бронхипрет® в реабилитационные программы этого контингента снижает риск возникно-

Таблица 2

Крупные клинические исследования эффективности и безопасности препаратов Бронхипрет® и Бронхипрет® ТП

Авторы исследования	Год публикации	Дизайн исследования	Исследуемый препарат, доза и длительность применения	Заболевание (число участников)	Клинические исходы	Результаты лечения	Побочные действия
Ernst E., März R., Sieder Ch.	1997	Проспективное когортное мультицентровое	Бронхипрет® в рекомендованной согласно возрасту дозировке; синтетические мукоцитики (амброксол, ацетилцистеин); фитомукоцитики	Острый неосложненный и обострение хронического бронхита (n=7783)	1. Аускультативные данные 2. Частота, болезненность, качество кашля 3. Количество, вид, вязкость мокроты 4. Общая оценка эффективности терапии	По клинической эффективности Бронхипрет® не уступает эталонным синтетическим мукоцитикам. Отмечена выраженная тенденция к получению лучших результатов при применении препарата Бронхипрет® (особенно в группе взрослых пациентов)	Частота развития побочных эффектов была значительно ниже при терапии препаратом Бронхипрет®, чем синтетических мукоцитиков
Ismail C., Willer G., Steindl H.	2003	Проспективное когортное мультицентровое (771 центр)	Бронхипрет® в рекомендованной согласно возрасту дозировке; синтетические мукоцитики (амброксол, ацетилцистеин)	Острый неосложненный и обострение хронического бронхита (n=7041)	1. Аускультативные данные 2. Частота, болезненность, качество кашля 3. Количество, вид, вязкость мокроты 4. Общая оценка эффективности терапии	Бронхипрет® продемонстрировал лучшие результаты в отношении практически всех показателей по сравнению с амброксолом и ацетилцистеином. СР суммарной характеристики эффективности лечения 0,49 и 0,52 среди взрослых; 0,80 и 0,84* среди детей соответственно	Частота развития побочных эффектов была значительно меньше при монотерапии препаратом Бронхипрет® – 0,47% (для амброксола – 0,65%, ацетилцистеина – 2,76%)
Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H.	2006	Проспективное, двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое (28 центров)	Сироп двойное слепое Бронхипрет® плацебо-контролируемое в течение мультицентровое (28 центров)	Острый бронхит у взрослых (возраст >18 лет) в среднем 11 дней с продуктивным кашлем (n=363)	Снижение частоты приступов кашля на 10-е сутки терапии Снижение частоты кашлевых приступов в 2 раза Доля респондеров к моменту завершения терапии Уменьшение тяжести заболевания по шкале BSS	Выражено сильнее, чем в группе плацебо (68,7% против 47,6%; p<0,0001) Достигнуто раньше, чем в группе плацебо (6-е сутки против 8-х суток) Выше, чем в группе плацебо (96,2% против 74,7%; p<0,0001)	Частота и выраженность побочных эффектов значимо не отличались от группы плацебо (3,8% против 4,5% соответственно); отмены терапии не потребовалось. Хорошую переносимость отмечали 98,9% пациентов
Kemmerich B.	2007	Проспективное, двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое (23 центра)	Таблетки Бронхипрет® ТП плацебо-контролируемое в течение мультицентровое (23 центра)	Острый бронхит у взрослых (возраст >18 лет) в среднем 11 дней с продуктивным кашлем (n=363)	Снижение частоты приступов кашля на 10-е сутки терапии Снижение частоты кашлевых приступов в 2 раза Доля респондеров к моменту завершения терапии Уменьшение тяжести заболевания по шкале BSS	Выражено сильнее, чем в группе плацебо (73,7% против 57,8%; p<0,0001) Достигнуто раньше, чем в группе плацебо (5-е сутки против 7-х суток) Выше, чем в группе плацебо (92,9% против 75,8% соответственно; p<0,0001) Больше, чем в группе плацебо (-6,2 против -4,1)	Частота и выраженность побочных эффектов значимо не отличались от группы плацебо (1,6% против 1,7% соответственно); отмены терапии не потребовалось. Хорошую переносимость отмечали 97,8% пациентов
Marzian O.	2007	Проспективное обсервационное мультицентровое (60 центров)	Сироп Бронхипрет® в возрастной дозировке: 2–5 лет – 3,2 мл; 6–11 лет – 4,3 мл; 12–17 лет – 5,4 мл 3 раза в сутки	Острый бронхит у детей и подростков (возраст от <2 до 17 лет) (n=1234)	Уменьшение тяжести заболевания по шкале BSS Снижение частоты приступов кашля на 10-е сутки терапии Доля респондеров к моменту завершения терапии	На 4-е сутки – в среднем до 4,8 балла, на 10-е сутки – до 1,3 балла (в сумме на 7,5 балла) В среднем 81,3% по всем возрастным группам В среднем 94% по всем возрастным группам	Легкие побочные эффекты наблюдали в 0,2% случаев. Хорошую переносимость отмечали в 96,5% случаев

*Намечена тенденция, однако показатель не достиг уровня статистической достоверности.

вения рецидивов заболевания и случаев ОРВИ в 1,8 раза. Так, рецидивы заболевания отмечали лишь у 7,5%, ОРВИ — у 16,6% детей основной группы (против 15 и 30% соответственно в контрольной группе). Мониторинг клинико-биохимических показателей в процессе лечения препаратом Бронхипрет® не определил возможных побочных реакций, что свидетельствовало о хорошей переносимости препарата.

После расчетов коэффициента эффективности реабилитации авторы исследования пришли к выводу, что включение препарата Бронхипрет® в программу восстановительного лечения у детей с рецидивирующим бронхитом повышает его эффективность в 1,4 раза по сравнению с традиционным восстановительным лечением.

Для оценки клинической эффективности и переносимости препарата Бронхипрет® у детей раннего возраста с болезнями органов дыхания российскими специалистами под руководством Е.С. Кешишян на базе отделения коррекции развития недоношенных детей Московского научно-исследовательского института педиатрии и детской хирургии Минздравсоцразвития России было проведено рандомизированное мультицентровое открытое исследование (Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., 2007).

Участниками исследования стали 50 детей в возрасте <3 года с заболеваниями дыхательной системы (с проявлениями бронхолегочной дисплазии с тенденцией к бронхоспазму, гиперпродукции мокроты; а также с острым бронхитом, развившимся на фоне ОРВИ, в том числе обструктивным). Исследователи оценивали динамику выраженности клинических симптомов заболевания, а также в качестве косвенного критерия — частоту назначения антибиотикотерапии. По мнению авторов, частота назначения антибиотиков служит важным показателем эффективности лечения, поскольку эти препараты назначают только в случае отсутствия эффекта от проводимой терапии, при нарастании одышки, сохранении гипертемии и ухудшении общего состояния ребенка.

По результатам исследования, применение сиропа Бронхипрет® было эффективным у 97% больных, из них отчетливый хороший эффект был достигнут практически у 90% детей; отсутствие эффекта отмечено лишь у 1 (3%) ребенка. При анализе в различных возрастных группах установлена практически равная эффективность препарата. Побочных реакций в ходе исследования не отмечено. Антибиотики были назначены лишь 5 (10%) пациентам. Согласно мнению авторов исследования, сироп Бронхипрет® эффективно снижает выраженную кашлевого синдрома, улучшает дренажную функцию трахеобронхиального дерева и способствует отхождению мокроты у детей младшего возраста с заболеваниями дыхательной системы, имеющими тенденцию к гиперсекреции мокроты, бронхоспазму. Также авторы исследования отмечают, что препарат сочетается с другими лекарственными средствами

(в том числе антибактериальными), хорошо переносится детьми.

Применение препарата Бронхипрет® в составе комплексной терапии при лечении заболеваний органов дыхания у детей изучено в 2007 г. группой украинских специалистов под руководством члена-корреспондента НАМН Украины, профессора Н.Л. Аряева на базе педиатрического и пульмонологического отделения Одесской областной детской клинической больницы. В исследовании приняли участие дети с такими патологиями дыхательной системы, как обструктивный бронхит; острые пневмония; обострение хронического бронхита; обострение бронхиальной астмы. Комплексная терапия обследуемых детей включала назначение антибактериальных, бронхолитических, антигистаминных препаратов соответственно клиническому варианту заболевания. Бронхипрет® был назначен 42 детям в возрастной дозировке в течение 10 дней. Также наблюдалась контрольная группа больных (42 ребенка), сопоставимая по возрасту и структуре патологии. Больные контрольной группы получали комплексную терапию без применения Бронхипрета. Безопасность и переносимость препарата оценивали по наличию или отсутствию побочных реакций; клиническую эффективность — на основании динамики клинических данных по трехбалльной шкале на 3, 7 и 14-е сутки терапии.

Положительная динамика основных симптомов заболевания была получена на 7-е сутки у представителей обеих групп, однако у детей основной группы клиническая динамика была более быстрой, о чем свидетельствовали улучшение общего состояния и самочувствия, снижение температуры тела, уменьшение или исчезновение одышки и катаральных явлений в легких. У большинства (73,8%) пациентов контрольной группы, получавших базисную терапию без Бронхипрета, кашель сохранился дольше. Это подтверждено и соответствующими изменениями параклинических показателей (скорость оседания эритроцитов, уровень лейкоцитов в периферической крови, лейкоцитарная формула) к 14-м суткам терапии. У детей с бронхиальной астмой положительная динамика симптомов бронхобструкции (одышка, интенсивность и купирование кашля, выделение мокроты) была более убедительной у большинства пациентов, получавших Бронхипрет® в качестве симптоматического средства в составе комплексной терапии. Переносимость данного лекарственного средства у всех детей была хорошей, отказов от приема препарата, побочных действий или аллергических реакций не наблюдалось. Таким образом, авторы исследования пришли к выводу о хорошей переносимости и эффективности препарата Бронхипрет® в составе комплексной терапии и пациентов детского возраста.

Профессор Е.И. Юлиш и соавторы (2008) на базе Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького изучали лечение острого обструктивного бронхита, развившегося

на фоне ОРВИ, у детей в возрасте до 3 лет (n=15) с применением сиропа Бронхипрет®. При этом учитывалась как динамика основных клинических симптомов заболевания (интоксикация, фебрилитет, кашель, экспираторная одышка), так и изменения показателей уровня эозинофилов, гистамина, иммуноглобулина (Ig) E, считающихся маркерами вовлеченности аллергического звена.

В то время как до начала лечения у 100% пациентов отмечали признаки интоксикации, экспираторную одышку, у 73,3% — повышение температуры тела >38° С, уже на 5-е сутки терапии с применением сиропа Бронхипрет® интоксикация сохранялась у 40% детей, фебрилитет — у 13,3%, экспираторная одышка — лишь у 6,7% участников исследования. К моменту завершения терапии на 10-е сутки ни у одного ребенка указанных признаков не наблюдали. Положительная динамика отмечена также и в отношении показателей уровня эозинофилов (нормализация в 73,3% случаев), гистамина (нормализация в 93,3% случаев), при этом уровень IgE значительно не отличался от такового до начала лечения. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что лечение с включением препарата Бронхипрет® было эффективным у 93,3% больных, отчетливый хороший эффект достигнут у всех детей. Е.И. Юлиш и соавторы полагают, что с учетом хорошей переносимости и безопасности препарата сироп Бронхипрет® может быть рекомендован при бронхолегочных заболеваниях у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом, в том числе при остром обструктивном бронхите.

В 2008 г. также опубликованы результаты исследования профессора Т.А. Первцевой и соавторов из Днепропетровской государственной медицинской академии, посвященного применению препарата Бронхипрет® для коррекции мукоцилиарного клиренса у пациентов с ХОБЛ I стадии (n=20). Участниками его стали пациенты в фазе нестойкой ремиссии, у которых отмечали кашель с продукцией трудноотделяемой вязкой мокроты, одышку при незначительной физической нагрузке. Больные были рандомизированы на 2 равные по численности группы; представители контрольной получали базовую терапию согласно стадии заболевания (бронхолитик короткого действия по требованию), лицам из основной также был назначен Бронхипрет® по 1 таблетке 3 раза в сутки для улучшения реологических свойств мокроты и мукоцилиарного клиренса.

На фоне включения препарата Бронхипрет® в комплексное лечение отметилась тенденция к улучшению показателей клинико-функционального состояния пациентов с ХОБЛ: выраженная кашля уменьшилась почти в 1,75 раза, продукция мокроты — в 1,44 раза, выраженность одышки — в 1,37 раза по сравнению с исходными данными. В то же время в контрольной группе не произошло статистически значимого изменения клинических показателей. Динамика показателей

функции внешнего дыхания была статистически недостоверной, однако в основной группе наблюдалась тенденция к уменьшению выраженности бронхиальной обструкции. Кроме того, при приеме препарата Бронхипрет® отмечено статистически достоверное улучшение биохимических показателей мокроты, характеризующих состояние мукоцилиарного клиренса. В частности, уровень молекул средней массы, обуславливающих патологическую вязкость слизи, снизился на 18,4%, в то время как в контрольной группе — остался без изменений. Уровень общего белка в мокроте на фоне терапии препаратом Бронхипрет® снизился на 8,6% (для контрольной группы этот показатель составил 3,9% и был статистически недостоверен). Кроме того, трипсинолитическая активность мокроты у больных основной группы повысилась на 15,3%, при этом динамика активности антипротеаз была незначительной и статистически недостоверной. В контрольной группе значимых изменений в активности протеаз/антитипротеаз не наблюдалось. Активизация локальных трипсинолитических свойств мокроты при неизмененной антипротеазной активности обусловила улучшение реологических показателей мокроты — уменьшение вязкости бронхиального секрета и улучшение его отхождения, что способствовало улучшению мукоцилиарного клиренса.

В целом, по мнению авторов исследования, добавление препарата Бронхипрет® в комплексную терапию у пациентов с ХОБЛ I стадии способствовало уменьшению скопления бронхиального секрета с высокой вязкостью и адгезивностью в дыхательных путях и оказывало положительное влияние на мукоцилиарный клиренс у таких пациентов. Кроме того, в отличие от большинства синтетических муколитиков, Бронхипрет® не оказывает выраженного патологического влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, и это делает возможным длительное его применение, что особенно актуально для лиц с ХОБЛ.

В 2011 г. были опубликованы результаты крупного исследования, проведенного на базе Аллергологического центра Первого Московского государственного медицинского университета (Дрынов Г.И., 2011). За период 2005–2009 гг. под наблюдением специалистов находилось 648 пациентов (из них 146 детей в возрасте 2–15 лет), страдающих аллергическим риносинуситом, бронхиальной астмой легкой и средней тяжести течения и при этом частыми (>3 раз в год) ОРВИ. При этом пациентам 1-й группы (n=550) в комплексную терапию включали препарат Бронхипрет® в течение 3 мес, в то время как пациенты 2-й (n=98) группы получали стандартную терапию.

По результатам применения препарата при анализе клинических данных было отмечено сокращение частоты ОРВИ и обострений хронических инфекций верхних дыхательных путей в 1-й группе. Эффект проявлялся с первых дней лечения и продолжал нарастать в последующие

недели, что свидетельствует о целесообразности длительного применения препарата. Кроме того, выявлено уменьшение клинических проявлений бронхиальной астмы и аллергического ринита, непосредственно связанных с инфекционным процессом в верхних дыхательных путях, благодаря чему удалось снизить потребность в применении антибиотиков. Все 550 (100%) пациентов 1-й группы за период лечения жалоб на непереносимость препарата не предъявили. За 12 мес наблюдения после завершения курса лечения у лиц, получавших Бронхипрет®, отметили снижение частоты ОРВИ до 1,32 случая в год, в то время как в контрольной группе подобной динамики не наблюдали. На основании полученных результатов авторы исследования сделали вывод об эффективности препарата Бронхипрет® у пациентов с бронхиальной астмой и аллергическим риносинуситом, что открывает новые широкие возможности для его применения. Г.И. Дрынов и соавторы связывают подобный эффект не только с секретолитической, но также и с противовоспалительной и иммунодулирующей активностью препарата.

Таким образом, секретолитическое, бронхоспазмолитическое, противовоспалительное и антимикробное действие комбинированного фитопрепарата Бронхипрет® многократно подтверждено результатами крупных клинических исследований как отечественных, так и зарубежных специалистов.

Преимущества препарата Бронхипрет® для практикующего врача

1. Комбинированный препарат Бронхипрет® на основе растительного сырья включает стандартизованные экстракты травы тимьяна, листьев плюща, корня первоцвета, которые изготовлены из селекционных культур растений, выращенных на расположенных в экологически чистой местности собственных плантациях фирмы «Bionorica SE» с применением запатентованных прогрессивных методов производства, а также подвергаются тщательному мультиэтапному контролю за качеством продукции.

2. Высокая эффективность и хорошая переносимость препарата пациентами как взрослого, так и детского возраста подтверждена доказательно с помощью крупных мультицентровых исследований, в том числе двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых (Kemmerich B. et al., 2006; Kemmerich B., 2007; Marzian O., 2007). В то же время необходимо помнить, что растительные экстракты являются уникальными и не взаимозаменяемыми вследствие уникальности производственного процесса, а следовательно, результаты таких исследований не могут считаться действительными в отношении аналогичных экстрактов, полученных с применением иного производственного процесса. Создание генериков в этой области невозможно.

3. Результатами экспериментальных исследований доказано, что комбинация растительных экстрактов тимьяна и плюща, являющихся активными действующими веществами препарата Бронхипрет®, оказывает более значимый фармакобиологический эффект, чем те же экстракты, примененные по отдельности.

4. Отсутствие в составе препарата Бронхипрет® (как капель, так и сиропа) искусственных красителей и ароматизаторов, а также консервантов, в том числе типа Е218 (метилпарагидроксибензоат), которые могут быть потенциальными триггерами реакций гиперчувствительности замедленного типа (крапивница, контактный дерматит), делает применение его более безопасным, в том числе для детей, склонных к аллергиям.

5. Отсутствие в составе препарата Бронхипрет® сахараозы позволяет без дополнительных ограничений назначать его лицам, страдающим сахарным диабетом либо такими наследственными заболеваниями, как синдром нарушения всасывания глюкозы-галактозы и пр., поскольку 1 таблетка, доза сиропа или капель на 1 прием содержит <0,03 хлебных единиц (ХЕ).

6. Разнообразие форм выпуска препарата Бронхипрет® (капли; сироп; таблетки, покрытые оболочкой) позволяет корректно подобрать адекватную терапию с учетом индивидуальных потребностей каждого пациента, что способствует повышению комплаентности.

Список использованной литературы

Ариев Н.Л., Старикова А.А., Кузьменко И.В. и др. (2007) Комплексная терапия заболеваний органов дыхания у детей. Медична газета «Здоров'я України ХХI століття», 5(1): 26.

Бережной В.В., Гляделова Н.П. (2010) Использование фитопрепарата «Бронхипрет®» в терапии острого бронхита у детей. Современная педиатрия, 5(3): 85–90.

Всемирная организация здравоохранения (2010) Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ), с. 395–404.

Гарник Т.П., Туманов В.А., Поканевич В.В. та ін. (2012) Фітотерапія: сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку (огляд літератури та результатів власних досліджень). Фітотерапія. Часопис, 1: 4–11.

Гарник Т.П., Фролов В.М., Романюк Б.П. и др. (2009) Тимьян ползучий (*Thymus serpyllum L.*) и тимьян обыкновенный (*Thymus vulgaris L.*): ботаническая характеристика и фармакологические свойства. Укр. мед. альманах, 5(12): 215–218.

Дрынов Г.И. (2011) Опыт профилактики и терапии респираторно-вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями. РМЖ, 23 (http://www.rmj.ru/articles_7895.htm).

Зузук Б.М., Куцик Р.В., Зузук Л.И. (2003) Плющ вьющийся. *Hedera helix L.* (аналитический обзор). Провизор, 11: 26–29.

Измаїл Х., Віллєр Г., Штайндль Х. (2004) Когортное исследование препарата Бронхипрет® в сравнении с синтетическими муколитическими средствами. Медична газета «Здоров'я України ХХI століття», 86: 12.

Інформація компанії «Біоноріка АГ» (2004) Бронхипрет® для лікування гострого та хронічного бронхіту. Укр. мед. часопис, 1(39): 33–38.

Кеммерих Б. (2009) Оценка эффективности и переносимости готовой комбинации сухих экстрактов травы тимьяна и корня первоцвета у взрослых, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. РМЖ, 19 (http://www.rmj.ru/articles_6754.htm).

Кеммерих Б., Эберхардт Р., Штаммер Х. (2008) Эффективность и переносимость комбинации травы тимьяна и плюща в виде жидкого экстракта против плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. Проспективное, двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование. РМЖ, 20(16): 1333–1340.

Кешишян Е.С., Сахарова Е.С. (2007) Применение растительного препарата «Бронхильт®» в лечении воспалительных заболеваний органов дыхания у детей. РМЖ, 21(15): 46–49.

Компендиум 2011 – лекарственные препараты (2011) В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.). МОРИОН, Киев, 2320 с.

Лапшин В.Ф., Уманец Т.Р. (2004) Обґрунтування ефективності фітопрепарату Бронхипрет® у лікуванні та реабілітації дітей з бронхолегеневими захворюваннями. Медична газета «Здоров'я України ХХІ століття», 23(110): 2.

Марциан О. (2009) Лечение острого бронхита у детей и подростков. Соврем. педиатрия, 4(26): 72–76.

Перцева Т.А., Лихолат Е.А., Гуржий Е.В. (2008) Бронхильт® в коррекции мукоклинического клиренса у больных хронической обструктивной болезнью легких. Медична газета «Здоров'я України ХХІ століття», 21: 56–57.

Сергienko O. (2011) Бронхильт®: универсальное лечение кашля. Еженедельник АПТЕКА, 820 (49) (<http://www.apteka.ua/article/113820>).

Юлиш Е.И., Чернышева О.Е., Сорока Ю.Л. (2008) Лечение острого обструктивного бронхита у детей раннего возраста комбинированным муколитическим препаратом Бронхильт®. Сімейна медицина, 2: 9–11.

Bionorica (2006) Ausgezeichnet. Echter thymian (пер. М. Фирстов) Medical Nature, 1: 41–42.

Braga R.C. (2005) Тимол: антибактериальная, противогрибковая и антиоксидантная активность. Giorn. It. Ost. Gin., V(XVII): 267–272.

Capasso A., Pinto A., Sorrentino R., Capasso F. (1991) Inhibitory effects of quercetin and other flavonoids on electrically-induced contractions of guinea pig isolated ileum. J. Ethnopharmacol., 34(2–3): 279–281.

Ciuman R.R. (2012) Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otolaryngology. Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 269(2): 389–397.

Dorman H.J., Deans S.G. (2000) Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. J. Appl. Microbiol., 88(2): 308–316.

Engelbert J., Lechtenberg M., Studt L. et al. (2012) Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its anti-spasmodic effect. J. Ethnopharmacol., 141(3): 848–853.

Ernst E., März R., Sieber C. (1997) A controlled multi-centre study of herbal versus synthetic secretolytic drugs for acute bronchitis. Phytomed., 4: 287–293.

European Medicines Agency (2008) Assessment report on Primula veris L., Primula elatior (L.) hill, radix. London, EMEA, 21 p.

European Medicines Agency (2010) Assessment report on Hedera helix L. Folium. London, EMEA, 87 p.

Gepdiremen A., Mshvidadze V., Süleyman H., Elias R. (2005) Acute anti-inflammatory activity of four saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F in carageenan-induced rat paw edema. Phytomedicine, 12(6–7): 440–444.

Gülçin I., Mshvidadze V., Gepdiremen A., Elias R. (2004) Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F. Planta Med., 70(6): 561–563.

Holzinger F., Chenot J.F. (2011) Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of ivy leaf (hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. Evid. Based Complement Alternat. Med., 2011: 382789.

Ismail C., Willer G., Steindl H. (2003) Bronchipret® bei akuter Bronchitis (Eine Kohortenstudie mit Bronchipret® versus chemisch definierte Mukopharmaka). Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin (Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin), 15(4): 171–175 (<http://www.ganzheitsmedizin.ch/ganzheitsmedizininhalt.html>).

Juvén B.J., Kanner J., Schved F., Weisslowicz H. (1994) Factors that interact with the antibacterial action of thyme essential oil and its active constituents. J. Appl. Bacteriol., 76(6): 626–631.

Kammerer S. (2010) Препарат «Бронхильт®» против острого бронхита (пер. М. Фирстов) Medical Nature, 4: 44–47.

Kemmerich B. (2007) Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. Arzneimittelforschung, 57(9): 607–615.

Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. (2006) Efficacy and tolerability of a fluid extract com-

bination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arzneimittelforschung, 56(9): 652–660.

Kulisić T., Krisko A., Dragović-Uzelac V. et al. (2007) The effects of essential oils and aqueous tea infusions of oregano (*Origanum vulgare* L. spp. *hirtum*), thyme (*Thymus vulgaris* L.) and wild thyme (*Thymus serpyllum* L.) on the copper-induced oxidation of human low-density lipoproteins. Int. J. Food Sci Nutr., 58(2): 87–93.

López-Lázaro M. (2009) Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. Mini Rev. Med. Chem., 9(1): 31–59.

Marzian O. (2007) Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. Non-interventional postmarketing surveillance study confirms the benefit and safety of a syrup made of extracts from thyme and ivy leaves. MMW Fortschr. Med., 149 (27–28 Suppl.): 69–74.

Müller A., Ganzen M., Stuppner H. (2006) Analysis of phenolic glycosides and saponins in *Primula elatior* and *Primula veris* (primula root) by liquid chromatography, evaporative light scattering detection and mass spectrometry. J. Chromatogr. A., 1112(1–2): 218–223.

Reiter M., Brandt W. (1985) Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea pig. Arzneimittelforschung, 35: 408–414.

Samejima K., Kanazawa K., Ashida H., Danno G.I. (1995) Luteolin: a strong antimutagen against dietary carcinogen, Trp-P-2, in pepper mint, Sage and Thyme. J. Ag. Food Chem., 43: 410–414.

Sieben A., Prenner L., Sorkalla T. et al. (2009) Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. Biochemistry, 48(15): 3477–3482.

Sienkiewicz M., Łysakowska M., Denys P., Kowalczyk E. (2012) The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains. Microb. Drug Resist., 18(2): 137–148.

Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. (1997) In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. Planta Med., 63(2): 125–129.

van Den Broucke C.O., Lemli J.A. (1983) Spasmolytic activity of the flavonoids from *Thymus vulgaris*. Pharm. Weekbl. Sci., 5(1): 9–14.

Wienkötter N., Begrow F., Kinzinger U. et al. (2007) The effect of thyme extract on beta2-receptors and mucociliary clearance. Planta Med., 73(7): 629–635.

Реферативна інформація

Загорать в соляриї до 18 лет запрещено



многие страны ввели запрет на пользование солярием лицам до 18 лет.

«Первыми, еще в 2003 г., ограничение ввели Бразилия и Франция. Позднее к ним присоединились Австрия, Бельгия, Англия, Германия, Северная Ирландия, Португалия, Шотландия,

Испания и Уэльс», — сообщают авторы исследования, опубликованного в журнале «Archives of Dermatology».

«С 2003 г. на законодательном уровне вводятся все более строгие ограничения доступа молодежи в солярии в различных странах мира», — отмечает в пресс-релизе автор исследования Мэри Павлак (Mary Pawlak) из Школы общественного здоровья Колорадо (Colorado School of Public Health), что в Аэропорте, США. Введенные запреты направлены на ограничение ультрафиолетового облучения подростков.

Дermatологи надеются, что действующие ограничения и регулярная работа со школьниками дадут положительный эффект и позволят снизить заболеваемость меланомой кожи.

Pawlak M.T., Bui M., Amir M. et al. (2012) Legislation Restricting Access to Indoor Tanning Throughout the World. Arch. Dermatol. Jul 16:1–7. doi: 10.1001/archdermatol.2012.2080. [Epub ahead of print].

Preidt R. (2012) 11 Countries Now Restrict Indoor Tanning Before Age 18 (<http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=160345>).

Дмитрий Постолов