*© Коллектив авторов, 2007*

*Е.М. Овсянникова, Н.А. Коровина, И.Н. Захарова, И.Я. Юркив*

**Эффективность и переносимость препарата ПРОСПАН®при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей (по результатам многоцентрового исследования)**

ГОУ ВПО «Российская медицинская академия последипломного образования Росздрава», Москва

Респираторные заболевания составляют наибольший удельный вес в структуре острой инфекционной патологии у детей. Именно верхние дыхательные пути (ДП) являются барьером и входными воротами для патогенных микроорганизмов. Барьерная функция ДП осуществляется за счет естественной защиты организма. Кашель (К) является одним из вспомогательных механизмов очищения респираторного тракта. Однако, являясь физиологическим механизмом очищения дыхательной системы, очень быстро может приобретать патологический характер при заболеваниях органов дыхания. При этом его характер нередко служит одним из дифференциально диагностических признаков различных респираторных заболеваний [1, 2].

Механизм возникновения К связан с раздражением рецепторов блуждающего нерва, которые расположены в слизистой оболочке гортани, голосовых связок, бифуркации трахеи, местах деления крупных бронхов [2]. В качестве раздражителей кашлевых рецепторов могут выступать различные вещества. Например, холодный или сухой воздух, резкие запахи, мокрота, назальный секрет, вирусы и бактерии, инородное тело и др.

Частота и интенсивность К зависят не только от силы раздражителя, но и от возбудимости кашлевых рецепторов, порог раздражения которых понижается при респираторных инфекциях, и даже минимального воздействия раздражителя достаточно для того, чтобы возник К.

В реализации кашлевого рефлекса участвуют 5 компонентов: 1) кашлевые рецепторы (гортань, трахея, бронхи, плевра, слуховой проход, нос, придаточные пазухи носа, глотка, перикард, диафрагма, желудок), 2) афферентные нервы, 3) кашлевой центр в продолговатом мозге, 4) эфферентные нервы, 5) дыхательные мышцы [2]. Формирование кашлевого рефлекса находится под контролем деятельности коры головного мозга.

Следует отметить, что у детей раннего возраста, в силу анатомо-физиологических особенностей, кашлевой рефлекс несовершенен. Поэтому при воспалительных заболеваниях респираторного тракта у новорожденных и детей первых месяцев жизни К нередко отсутствует. К у детей раннего возраста может сопровождаться рвотой и срыгиваниями, так как кашлевой и рвотный центры головного мозга находятся рядом.

Особенности К вместе с оценкой других клинических симптомов и анамнестических данных позволяют не только предположить преимущественную локализацию и характер патологического процесса, но и уточняет конкретное направление диагностического поиска.

В зависимости от глубины и силы К различают непосредственно кашель и «покашливание». Принято считать, что «покашливание» – это слабый, короткий и поверхностный К. В табл. 1 представлены наиболее частые заболевания, при которых может встречаться «покашливание».

В зависимости от тембра и тональности К различают следующие его разновидности: «лающий», «хриплый», битональный, вибрирующий, афонический (беззвучный). Звуковые особенности К имеют определенную нозологическую специфичность (табл. 2).

 Таблица 1

 **Характеристика кашля при различных заболеваниях бронхолегочной системы\***

|  |  |
| --- | --- |
| **Кашель частый и резкий** | **Кашель слабый и короткий (покашливание)**    |
| ЛарингитТрахеобронхитПневмонияИнородное телоДиссеминированные формы    туберкулезаБронхиальная астма | Хроническая патология носоглотки(ринит, аденоидит, фарингит)Туберкулез легких (начальная стадия)Плеврит  |

Здесь и в табл. 2 и 3: \* по данным [1, 2].

Таблица 2

**Специфические звуковые особенности кашля при некоторых заболеваниях\***

|  |  |
| --- | --- |
| **Заболевание** | **Характер кашля**  |
| Ларингит | Лающий, хриплый |
| Истинный и ложный круп | Лающий, непродуктивный |
| Туморозный бронхоаденит, медиастенит, опухоли средостения | Битональный |
| Пороки развития бронхолегочной системы | Вибрирующий, продуктивный    |
| Бронхиальная астма | Звонкий |
| Некротически язвенный ларингит; поражение голосовых связок при дифтерии;   паралич мышц, «замыкающих» голосовую щель | Афонический |
| Коклюш | Конвульсивный |
| Раздражение рефлекторных зон вне желудка (при болях в желудке, ухе) | Рефлекторный |
| При опорожнении легочных полостей, туберкулезных каверн | Резонирующий |
| Эмфизема легких |  Глухой |
| В начальной стадии крупозной пневмонии, сухом плеврите | Тихий |
| Поражение возвратного нерва | Беззвучный |
| При болях в глотке | Надсадный |

Одной из важных характеристик К является его продуктивность. В зависимости от количества и качества образующейся в ДП мокроты различают К «сухой» и «влажный». Следует отметить, что при влажном К у детей первых 4–6 лет жизни наличие мокроты обнаружить трудно, так как они ее, как правило, проглатывают, а не сплевывают. Влажный К всегда переносится лучше, чем сухой. Изменение положения тела может оказывать влияние на интенсивность К. Продуктивность К зависит как от характера заболевания, так и от фазы воспалительного процесса (табл. 3).

Непродуктивный характер К может быть обусловлен недостаточно выраженным кашлевым рефлексом, большой вязкостью мокроты, недостаточно глубоким дыханием, нарушением бронхиальной проходимости.

При различных воспалительных заболеваниях бронхолегочной системы, сопровождающихся образованием мокроты, активно используются препараты отхаркивающего действия. Все отхаркивающие препараты (ОП) способствуют удалению мокроты из респираторного тракта, уменьшают К и объективно улучшают состояние больного. В зависимости от механизма действия их можно подразделить на две группы: средства рефлекторного и резорбтивного действия [2, 3].

ОП рефлекторного действия при приеме внутрь раздражают рецепторы слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и рефлекторно стимулируют секрецию бронхиальных желез, что ведет к разжижению мокроты. Кроме этого, ОП усиливают перистальтику бронхов и повышают активность реснитчатого эпителия, что способствует продвижению мокроты из нижних ДП в верхние и удалению ее наружу с помощью К. В высоких дозах эти препараты могут вызывать гиперсаливацию и рвоту, поэтому у грудных детей с по ражением ЦНС применять их нужно с осторожностью из-за возможной аспирации вследствие чрезмерной стимуляции рвотного и кашлевого центров [3]. В данной группе лекарственных средств основное место занимают препараты растительного происхождения, основой для приготовления которых служат трава термопсиса, корни таких растений как алтей, солодка, истод, синюха, девясил, листья подорожника, мать и мачехи, душицы, плюща и др. ОП рефлекторного действия часто используются при лечении острых заболеваний нижних ДП у детей. Рекомендуется частый прием этих препаратов небольшими дозами, так как их наиболее эффективное действие длится в течение 3–4 ч.

Таблица 3

**Характеристика «продуктивности» кашля при различных заболеваниях\***

|  |  |
| --- | --- |
| **Кашель сухой** | **Кашель влажный** |
| Начальная фаза острого ларингита,     бронхита, пневмонии периоды бронхиальной астмыКатаральный период коклюшаИнородное телоДиссеминированные формы туберкулезаСдавление дыхательных путей увеличенными лимфоузлами,    опухольюПлеврит | Хронические бронхолегочные воспалительные процессыОстрый простой и обструктивный бронхитыПневмония (период разгара)Приступный (после улучшения бронхиальной проходимости) и    постприступный периоды бронхиальной астмыСпастический период коклюша МуковисцидозАбсцесс легкогоТуберкулез легкихПороки развития трахеи и бронховПаразитарные поражения легких |

ОП резорбтивного действия при приеме внутрь выделяются слизистой оболочкой ДП и усиливают активность бронхиальных желез, разжижая мокроту и тем самым оказывая отхаркивающее действие. Они также способны стимулировать двигательную активность мерцательного эпителия бронхов. К ОП этой группы относятся натрия йодид, калия йодид, аммония хлорид, натрия гидрокарбонат, терпингидрат, натрия бензоат. ОП резорбтивного действия, содержащие йод, не назначаются пациентам с заболеваниями щитовидной железы особенно в период острых проявлений болезни [2, 3].

При выборе ОП предпочтение всегда отдавалось препаратам из натурального сырья. Издавна при воспалительных заболеваниях ДП использовался плющ вьющийся (*Hedera helix L.*). Для изготовления препаратов на основе этого растения используют сухие листья (*Folium Hederae helices*). Основными биологически активными веществами, обусловливающими фармакологическую активность лекарственных средств из плюща, является тритерпеновые сапонины (в частности, α гедерин). Помимо отхаркивающего действия, экстракт плюща обладает бронхолитическим, муколитическим, противовоспалительным эффектами.

Лекарственные препараты из листьев плюща давно и с успехом используются в качестве отхаркивающих средств, одним из которых является [Проспан®](https://proprospan.ru/) (Engelhard Arzneimittel, Германия). Иммуногистохимические и биофизические исследования позволяют по-новому взглянуть на возможный механизм действия Проспан®, объяснить его разносторонние эффекты на слизистую оболочку и мускулатуру дыхательных путей [4]. До недавнего времени механизм воздействия Проспан® связывали с раздражением слизистой оболочки желудка и рефлекторной стимуляцией блуждающего нерва, что в последующем сопровождается увеличением выработки секрета в бокаловидных клетках слизистой оболочки бронхов. Однако этим нельзя было объяснить спазмолитическое действие Проспан® и содержащихся в нем сапонинов на бронхиальную мускулатуру. Данные экспери ментального исследования in vitro позволили сделать вывод о наличии β2 адреномиметического действия, инициируемого α гедерином, с чем в настоящий момент связывают секретолитический и бронхоспазмолитический эффекты Проспан®. Стимуляция рецепторов заставляет альвеоциты 2 го типа усиленно вырабатывать сурфактант, который снижает вязкость бронхиальной слизи, оказывая секретолитическое действие, что в конечном итоге приводит к уменьшению К. Мышечные клетки бронхов в условиях β2 стимуляции снижают уровень внутриклеточного кальция, что ведет к расслаблению мускулатуры бронхов, таким образом, проявляя бронхоспазмолитическое действие листьев плюща, содержащихся в Проспан® [4]. Клинические исследования по применению Проспан®показали значительное улучшение параметров функции внешнего дыхания у подавляющего большинства пациентов [5].

За счет секрето и бронхолитического действия Проспан® купируется сухой, навязчивый К, а благодаря отхаркивающему и муколитическому эффектам происходит трансформация его во влажный, что сопровождается быстрой санацией респираторного тракта. Кроме того, имеются данные о противомикробном и противовоспалительном действии Проспан® [4].

Проспан® (сироп) применяется в качестве симптоматической терапии как при острых (фа рингит, ларингит, трахеит, бронхит, пневмония, начальные стадии коклюша), так и хронических воспалительных заболеваниях респираторного тракта, сопровождающихся К. Препарат не содержит спирта и красителей, что делает его чрезвычайно привлекательным для педиатрической практики, начиная с первых дней жизни.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности и безопасности сиропа Проспан® в форме сиропа (рег. № 01138201 от 19.01.2006) при лечении детей различного возраста с острой респираторной патологией (ларинготрахеит, острый простой бронхит).

В 13 крупных регионах России (Москва, Волгоград, Екатеринбург, Иваново, Казань, Новосибирск, Омск, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Саратов, Уфа, Челябинск) было проведено открытое неконтролируемое исследование по изучению эффективности и безопасности сиропа Проспан® при его использовании в лечении детей с острыми респираторными заболеваниями (ОРЗ), сопровождающимися К. Координатор исследования – представитель ЗАО «Европлант» И.Я. Юркив.

В исследовании участвовали 5163 детей в возрасте от 1 мес до 14 лет. У всех наблюдавшихся детей ОРЗ протекали с симптоматикой ринита, ларинготрехеита, трахеита, бронхита или их сочетанием и сопровождались К. Все пациенты имели одинаковую тяжесть состояния, длительность болезни и получали, в основном, симптоматическое лечение; в редких случаях, по показаниям – антибактериальную терапию (3%).

В исследование не включались пациенты, принимавшие мукоактивные препараты менее чем за 14 дней до исследования. Поводом для исключения детей из исследования являлось также развитие побочных реакций или нежелательных эффектов, которые были зарегистрированы на 2–4 й день приема Проспан® лишь в 2% случаев: у 53 детей (1,02%) в виде послабляющего эффекта, у 51 (0,98%) – в виде аллергической сыпи. После отмены препарата наблюдаемые нежелательные симптомы купировались самостоятельно.

Таким образом, полностью закончили лечение Проспан® 5059 пациентов.

Проспан® назначали в следующих дозах: детям до года – 2,5 мл 2 раза в день, от 1 года до 6 лет 5 – 3% – 2,5 мл 3 раза в день, детям школьного возраста – 5 мл 3 раза в день. Длительность терапии Проспан® составила в среднем 5,87±0,43 дня (на курс лечения не более 1 флакона). Дозирование препарата осуществляли с помощью мерного стаканчика. Прием Проспан® начинали, как правило, с первых дней заболевания (при обращении к вра чу): у 94% детей на 2–3 и сутки от начала заболевания, у 312 (6,0%) пациентов – в первые сутки болезни.

Мониторинг пациентов осуществляли врачи педиатры в амбулаторных условиях по следующему плану:

– клиническое наблюдение детей в динамике;

– ведение протокола с последующим анализом (сроки «смягчения» сухого кашля, появление продуктивного кашля, прекращение кашля);

– оценка физикальных данных в динамике;

– оценка других методов обследования, если таковые назначались при необходимости (общий анализ крови, биохимический анализ крови, рентгенография органов грудной клетки и др.).

Оценку эффективности применения Проспан® осуществляли на основании анализа протоколов мониторинга пациентов с ОРЗ. На протяжении всего периода наблюдения оценивали также переносимость препарата; регистрировали побочные и нежелательные эффекты, связанные с использованием Проспан®.

Из всех пациентов, вошедших в исследование, 38% составили дети грудного и раннего возраста (в том числе 2,1% – дети первых 3 месяцев жизни), 62% – дети в возрасте от 4 до 14 лет.

В подавляющем большинстве случаев (65%) Проспан® назначали при постановке диагноза ОРЗ с проявлениями острого ларинготрахеита; в 35% случаев – острого бронхита.

Практически все дети, вошедшие в исследование, первоначально имели сухой К. У 53% пациентов смягчение сухого К наблюдалось на 1–2 е сутки от начала использования в терапии Проспан®, на 3и сутки лечения процент детей с влажным К увеличился еще на 34%. В итоге на 3и сутки наблюдения 87% детей имели влажный К. Дальнейшая положительная динамика еще у 13% пациентов отмечалась на 4–5е сутки терапии.

Таким образом, в результате комплексной терапии с включением Проспан® в течение 5 дней у всех пациентов отмечалась трансформация сухого К во влажный (рис. 1). Среди детей, начавших противокашлевую терапию Проспан® в первые сутки заболевания, почти в половине случаев (45,8%) не происходило трансформации сухого К во влажный: у этих детей К вовсе прекращался спустя 2–4 дня от начала лечения. По всей вероятности, это может быть связано с выраженным топическим противовоспалительным действием Проспан® на слизистую оболочку респираторного тракта.



Рис. 1. Сроки появления влажного кашля (с трудноотделяемой мокротой) при приеме сиропа Проспан®.

1 – 1 й день, 2 – 2 й день, 3 – 3 й день, 4 – 4 й день, 5 – 5 й день.



Рис. 2. Сроки появления продуктивного кашля (с легкоотделяемой мокротой) при приеме сиропа Проспан®. 1 – 3 й день, 2 – 4 й день, 3 – 5 й день.

 

Рис. 3. Сроки прекращения кашля при приеме сиропа Проспан®.

1 – 5 е сутки, 2 – 7 е сутки.

Терапия Проспан® способствовала более легкому отхождению мокроты. Так, на 3 и сутки лечения у 66% детей К стал продуктивным (появление легкоотделяемой мокроты), а на 4е сутки число таких больных увеличилось до 95%. Вероятно, такая быстрая динамика свидетельствует об улучшении реологических свойств мокроты, что может быть связано с выраженным секретолитическим и бронхоспазмолитическим действием Проспан®. У 39% пациентов К уже отсутствовал на 5е сутки от начала терапии, а через неделю К прекратился у всех пациентов (рис. 2 и 3). Эффективность Проспан была оценена как отличная (67%) и хорошая (33%). У детей, полностью закончивших лечение Проспан®, не наблюдалось побочных реакций и нежелательных эффектов при его применении, в том числе у детей с атопическими заболеваниями в анамнезе (2,7%).

Таким образом, применение сиропа Проспан® у детей, страдающих ОРЗ, ларинготрехеитом, острым бронхитом), приводит к быстрой трансформации сухого К во влажный: к 3 м суткам терапии – у 88%, к 4–5 м суткам – у 100% пациентов. Сироп Проспан® улучшает реологические свойства образующейся в ДП мокроты, оказывая тем самым положительное влияние на одну из главных характеристик К – его продуктивность: на 3и сутки приема препарата К стал продуктивным у 66% детей, на 4е сутки – у 95%. При назначении сиропа Проспан® в первые сутки заболевания почти в половине случаев (45,8%) К полностью исчезает ко 2–4-му дню терапии, минуя стадию продуктивного К, что, вероятно, обусловлено топическим противовоспалительным действием препарата. Эффективность терапии с использованием сиропа Проспан® страдающих ОРЗ детей была оценена как отличная (67%) и хорошая (33%). Таким образом, быстрая положительная динамика клинических симптомов ОРЗ (улучшение самочувствия, появление влажного К, легкое отхождение мокроты) при использовании сиропа Проспан® с первых дней заболевания в сочетании с минимальным количеством нежелательных реакций позволяют рекомендовать сироп Проспан® в качестве эффективного симптоматического средства при острых воспалительных заболеваниях респираторного тракта у детей различного возраста, в том числе детей первых месяцев жизни.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Коровина Н.А. и др. Кашель у детей. Пособие для врачей. – М.: Посад, 2000. – 48 с.

2. Чучалин А.Г. и др. Кашель. – Рязань, 2002. – 100c.

3. Самсыгин Г.А. Противокашлевые препараты в педиатрии. Consilium Medicum. 2002. – Приложение.

4. Runkel  F.  Giessen  Mechanist  der  Wirkung. Pharmazeutische Zeitung. 2005; 150, 27:75.

5. Mansfeld H.J., Hohre H., Repges R.. Erlernen simpatomimetics  Effektes  Folium  Hederae  helices. MMW. 1998; 140, 3:26–30