

Н.А. ШОСТАК, д.м.н., профессор, **А.И. КРЮКОВ**, д.м.н., профессор, **Н.Л. КУНЬСКАЯ**, д.м.н., профессор, **А.Б. ТУРОВСКИЙ**, д.м.н., кафедра факультетской терапии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ГБУЗ «Московский научно-практический центр оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения города Москвы

МУКОЛИТИЧЕСКАЯ ФИТОТЕРАПИЯ

ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ: ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОДОЛЖАЮТСЯ

Ежегодно острым бронхитом болеет около 5% населения земного шара. Большинство заболевших обращается за медицинской помощью из-за выраженности симптомов, особенно в первую неделю заболевания. Таким образом, каждый год острый бронхит становится причиной миллионов посещений врача.

Ключевые слова: острый бронхит, бронхиальное дерево, терапевтическая эффективность, миртол стандартизированный

Острый бронхит (ОБ), как правило, имеет вирусную природу. Наиболее частой причиной заболевания становятся респираторные вирусы, в основном грипп и парагрипп, риновирусы, РС-вирусы, коронавирусы и аденовирусы (в клинической практике точное определение возбудителя проводится крайне редко). Лишь иногда на поздних стадиях ОБ осложняется бактериальной инфекцией. По оценкам специалистов, менее 10% случаев ОБ вызваны бактериальной инфекцией. У здоровых в остальном людей при ОБ чаще всего выявляются *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и *Bordetella pertussis*. Тем не менее при ОБ часто неоправданно назначают антибиотики (это во многом связано с ожиданиями и запросами пациентов). При отсутствии лечения большинство случаев ОБ длятся в среднем 4 нед. Основным симптомом заболевания является кашель, появляющийся в течение 2 дней от начала заболевания у 85% пациентов. Большинство отмечает наличие кашлевого синдрома не более 2 нед., многие продолжают кашлять до 4 нед., и лишь у отдельных пациентов кашель длится 6–8 нед.

Микробиологическое исследование мокроты, как правило, нецелесообразно. Из-за вирусной природы заболевания оно чаще всего дает отрицательный результат или выявляет нормальную бронхиальную флору. В связи с этим такое исследование рекомендовано только лицам с бронхитом на фоне хронических заболеваний дыхательной системы и при стационарном лечении.

Согласно выводам Американской коллегии специалистов торакальной медицины (ACCP), этиотропной терапии ОБ не существует. Определенный эффект могут иметь противокашлевые препараты с седативным эффектом, однако они могут ухудшить выведение мокроты и восстановление дренажной функции бронхиального дерева. Симптоматическое лечение, включающее в качестве обязательной составляющей мукоурегулирующий компонент, является единственным оправданным подходом. Среди мукоурегуляторов выделяют три основные группы в зависимости от преобладающего механизма действия – экспекторанты, муколитики и мукокинетики. Особое место занимает препарат ГелоМиртол® форте, кото-

рый объединяет свойства мукокинетики, муколитика, антимикробного и противовоспалительного препарата. Он также обладает антиоксидантным эффектом.

ГелоМиртол® форте представляет собой стандартизированный продукт растительного происхождения, основным действующим веществом которого является комплекс натуральных эфирных масел, полученный в результате многоступенчатой дистилляции, – миртол стандартизированный. Для стандартизации применяют основные монотерпены 1,8-цинеол, d-лимонен и α-пинен, которые используются в качестве маркеров и не отвечают за весь спектр фармакологических эффектов лекарства.

В отличие от большинства фитопрепаратов ГелоМиртол® форте – полноценное лекарственное средство, прошедшее все фазы клинических испытаний, доказавшее свою эффективность и безопасность, широко применяющееся во многих странах Западной и Центральной Европы более 40 лет.

Потенциальную пользу миртола стандартизированного при воспалительных заболеваниях дыхательных путей определяет его эффективность и безопасность, подтвержденные в многочисленных исследованиях, проведенных в Германии.

Предыдущие проспективные рандомизированные двойные слепые контролируемые, соответствующие стандарту GCP исследования показали эффективность ГелоМиртол® форте при острых и хронических бронхитах и синуситах. Они выявили у препарата секретолитический, секретомоторный, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты, а также бактериостатическое действие против некоторых респираторных патогенов, таких как *St. pneumoniae* и *Hemophilus influenzae in vitro*. В настоящее время научные данные по миртолу стандартизированному содержат около 100 доклинических и 27 клинических исследований.

Во многих странах мира ГелоМиртол® форте одобрен к применению при ОБ и синуситах в течение нескольких десятилетий. Ряд исследований подтвердил его эффективность, в т. ч. в сравнении с другими препаратами.

Так, одна из недавних работ [5], посвященных применению ГелоМиртол® форте в оториноларингологической практике, определила его эффективность и безопасность при синуситах. В частности, восстановление скорости мукоцилиарного транспорта слизистой оболочки полости носа и верхнечелюстной пазухи при остром катаральном и гной-

ном синуситах происходило достоверно быстрее ($p < 0,05$) при использовании в комплексном лечении ГелоМиртол® форте по сравнению с традиционными муколитиками (АЦЦ). Кроме того, при использовании в комплексном лечении острого катарального синусита ГелоМиртола отмечалось достоверно ($p < 0,05$) более быстрое исчезновение симптомов, чем при использовании АЦЦ (при гнойном синусите достоверной разницы не зарегистрировано).

Дальнейшему изучению терапевтической эффективности ГелоМиртол® форте по сравнению с плацебо посвящена новая работа германских ученых. Исследование проводилось как мультицентровое двойное слепое плацебо-контролируемое. Соответствующие критериям включения пациенты с ОБ были рандомизированы на две равные группы, одна из которых в течение 2 нед. получала 4 раза в день 300 мг ГелоМиртол® форте, другая – аналогичный курс плацебо.

Как отметили исследователи, ОБ в большинстве случаев проходит самостоятельно, поэтому ущерба здоровью участников из контрольной группы не ожидалось. Целью назначения препарата было уменьшение симптомов и их длительности, а также сокращение сроков заболевания.

В исследовании участвовали 413 мужчин и женщин в 29 центрах. Критериями включения служили: возраст – от 18 лет, значения индекса Брока – от 0,75 до 1,30, клинический диагноз – ОБ (более 10 приступов кашля в день, предшествующий обращению, наличие симптомов – повышенной продукции бронхиального секрета при затрудненном отхаркивании – в течение 2 дней до начала лечения). Исключались из исследования пациенты с наличием в анамнезе или имеющимся заболеванием дыхательных путей; сопутствующей бактериальной инфекцией; повышенной до более 39 °C температурой тела; курением более пачки сигарет в день; гиперчувствительностью к препарату; воспалительными заболеваниями желудочно-кишечного тракта, печени, желчного пузыря и желчевыводящих путей; наличием в анамнезе или присутствующим клинически релевантным сердечно-сосудистым, почечным, метаболическим, гематологическим, дерматологическим, неврологическим, психиатрическим, системным или инфекционным заболеванием; подозрением в некомплаентности; невозможностью дать информированное согласие, а также участники клинических исследований в последние 6 нед., беременные, кормящие и не пользующиеся высокоэффективной контрацепцией женщины детородного возраста.

Кроме того, участники не должны были принимать антибиотики, системные и ингаляционные глюкокортикоиды, ингибиторы АПФ, антагонисты ангиотензиновых рецепторов, секретолитики, муколитики, противокашлевые препараты, ингаляционную и физиотерапию, анальгетики (кроме парацетамола), седативные средства (в т. ч. антигистамины I поколения), антиаритмики, бронходилататоры и другие препараты, способные повлиять на результаты исследования.

Обследование продолжалось 2 нед. $\pm$ 2 дня. В его ходе пациенты четырежды посещали врача. Препарат назначался 4 раза в день: 1 капсула утром за 30 мин до завтрака, 1 капсула в середине дня за 30 мин до обеда, 1 капсула вечером за 30 мин до ужина и 1 капсула перед сном. Лекарство рекомендо-

вали запивать достаточным количеством воды комнатной температуры. Все приемы заносили в дневник, контроль комплаентности осуществляли в ходе посещений врача.

КРИТЕРИИ И МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Оценку эффективности проводили по ежедневным записям пациентов в недельном дневнике и по результатам обследования при посещениях врача. Для оценки применяли параметры частоты приступов кашля и баллов по шкале тяжести бронхита, рекомендованные ранними исследованиями и текущими руководствами.

Частоту приступов кашля (3 и более последовательных кашлевых акта) в дневное время подсчитывали и заносили в дневник в 1-й день и принимали за исходный показатель. Клиническую эффективность оценивал врач-исследователь по словесной оценочной шкале (СОШ): 0 – отсутствие симптомов, 1 – уменьшение симптомов по сравнению с исходным уровнем, 2 – отсутствие динамики симптомов, 3 – нарастание симптомов. Показатели 0 и 1 расценивались как наличие эффекта от лечения, 2 и 3 – как его отсутствие. При каждом посещении врач оценивал по 5-балльной шкале каждый из 5 основных симптомов бронхита: кашель, наличие мокроты, влажные и сухие хрипы, боль в грудной клетке при кашле, одышка (0 – отсутствует, 1 – слабый, 2 – умеренный, 3 – тяжелый, 4 – очень тяжелый). По сумме этих баллов осуществлялся расчет по шкале тяжести бронхита. Затрудненное отхаркивание мокроты пациент оценивал по СОШ ежедневно с 1-го по 13-й день с занесением результатов в дневник. Нарушения сна из-за кашля по аналогичной шкале (0 – не просыпался из-за кашля, 1 – спал хорошо, но иногда просыпался из-за кашля, 2 – проснулся из-за как минимум одного тяжелого приступа кашля, но заснул опять, 3 – спал плохо из-за повторяющихся приступов кашля). Число дней нетрудоспособности из-за бронхита оценивал врач на последнем посещении.

В дневнике пациента содержались данные о числе приступов кашля в день, нарушении сна из-за кашля, типе кашля (сухой или влажный) и общем самочувствии с оценкой каждого параметра по СОШ. При каждом посещении врач регистрировал температуру тела, данные аускультации, секунду (ОФВ₁), а также наличие или отсутствие гиперреактивности бронхов (кашель при смене температуры воздуха, присутствии взвешенных раздражителей или физической нагрузке), симптомов острого ринита, першения в горле, затрудненного глотания, охриплости голоса, головной боли, ломоты в суставах и конечностях, повышенной утомляемости и других симптомов.

Безопасность оценивалась по наличию побочных явлений и изменений в общем самочувствии, документированных в ходе визитов к врачу и телефонного интервью.

При каждом посещении измерялось АД и ЧСС.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Критерии сравнения терапии ГелоМиртол® форте и плацебо. ■ Первичный: отношение средней частоты приступов кашля к исходному уровню.

■ Вторичный: динамика ежедневных данных о количестве приступов кашля в день, нарушении сна из-за кашля, типе кашля (сухой или влажный) и общем самочувствии с оценками по СОШ прослеживалась по трапецевидной «площади под графиком показателя» (AUD) с исходного уровня до соответствующей конечной точки.

В ходе анализа сформировали следующие серии данных:

■ ГОБ (группа, подлежащая оценке безопасности): все пациенты, принявшие экспериментальный препарат как минимум один раз и прошедшие оценку переносимости хотя бы однажды.

■ ГПА (группа полного анализа): все пациенты, принявшие экспериментальный препарат как минимум один раз и прошедшие оценку эффективности хотя бы однажды.

■ ГСП (группа соответствия условиям протокола): пациенты из ГПА без отклонений от протокола, прошедшие оценку эффективности хотя бы за дни 7–9; прекратившие участие в исследовании из-за недостаточной эффективности (например, подъема температуры или признаков пневмонии) не исключались из ГСП.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование проводили в 29 центрах с участием 29 исследователей на территории Германии с января по май 2011 г. Всего соответствовали критериям включения и предоставили информированное согласие 413 пациентов; все они были зарегистрированы, рандомизированы и хотя бы раз приняли препарат (ГОБ – 413, ГелоМиртол® форте – 202, плацебо – 211). По меньшей мере 398 однажды прошли оценку эффективности (ГПА – 398, ГелоМиртол® форте – 196, плацебо – 202), 350 вошли в ГСП (ГелоМиртол® форте – 172, плацебо – 178).

Из 413 добровольцев 37 прекратили участие в эксперименте досрочно (ГелоМиртол® форте – 16 из 202, или 7,9%; плацебо – 21 из 211, или 10%). В группе активного лечения основными причинами этого стали отказ от согласия и неявка пациента (4 и 16 случаев соответственно), а также побочные эффекты и недостаточная эффективность (по 3 случая). В группе плацебо причинами явились недостаточная эффективность (7 случаев), побочные эффекты (6 случаев) и отказ от согласия (4 случая).

ГПА из 398 пациентов состояла из 217 (54,5%) женщин и 181 (45,5%) мужчины, 96,7% из которых были европейцами. Средний возраст участников составил 42 ± 16 лет (18–83 года), средний рост 171 ± 9 см (153–194 см), средняя масса тела 75 ± 13 кг (47–117 кг). Значимой разницы по этим параметрам между сериями данных и рандомизированными группами не было.

У всех пациентов наблюдался недавно возникший (<2 дней) ОБ. Всех их беспокоил кашель, который был тяжелым у 142 (35,7%) и очень тяжелым у 60 (15,1%). Чувствовали себя плохо или очень плохо 92% пациентов, у 86% отмечена патологическая аускультативная картина. Значимой разницы между группами не наблюдалось.

Из 202 пациентов 128 (63,4%) в группе ГелоМиртол® форте и 113 из 212 (63,5%) в группе плацебо (серия данных ГОБ) в прошлом или настоящем страдали сопутствующими заболеваниями, в основном дорсопатией и гипертензией. Из 202 паци-

ентов 113 (55,9%) в группе ГелоМиртол® форте и 116 из 212 (55%) в группе плацебо (серия данных ГОБ) в прошлом или настоящем длительно принимали лекарственные средства, преимущественно половые гормоны (28,1%), препараты для щитовидной железы (8,2%), β -блокаторы (7,0%), неспецифические гинекологические препараты (5,1%), противодиабетические препараты (3,9%) и липидснижающие средства (5,8%).

По данным дневниковых записей до дня 9 включительно, средняя приверженность к терапии пациентов обеих групп приближалась к 100% (ГелоМиртол® форте – 62–100%, в среднем $98,1 \pm 5,3\%$; плацебо – 73–100%, в среднем $98,2 \pm 4,5\%$). Из-за низкой приверженности (нарушения протокола) 5 участников были исключены из исследования.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Лечение ГелоМиртол® форте признано существенно более эффективным, чем плацебо, на основании как первичных, так и вторичных критериев. В активной группе наблюдалось значительно меньшее отношение средней частоты приступов кашля в дни 7–9 к исходному уровню: среднее урежение приступов в ней составило 62,1 (95% ДИ 57,6–66,6%) против 49,8% (95% ДИ 44,6–55,0%) в контрольной группе.

В отношении вторичных критериев в группе ГелоМиртола наблюдалось преимущество перед плацебо по ряду факторов:

- большее относительное снижение средней частоты кашлевых приступов (ГПА, $p < 0,001$ и $p < 0,0001$);
- большее снижение частоты дневных приступов (ГПА, $p < 0,0001$);
- меньшее время достижения 50%-ного снижения частоты приступов (ГПА, $p < 0,0002$);
- большее число пациентов достигли отсутствия приступов (ГПА, $p < 0,0012$);
- отхаркивание мокроты днем стало легче (ГПА, $p < 0,0004$);
- уменьшилось число расстройств сна из-за кашля (ГПА, $p < 0,0007$).

Кроме того, ГелоМиртол® форте показал более высокую клиническую эффективность. Ко 2-й нед. лечения более чем у 90% пациентов, принимавших ГелоМиртол® форте, наблюдался явный клинический эффект, что значительно больше, чем в группе плацебо (день 7: $p < 0,0001$, день 10: $p < 0,0001$, день 14: $p = 0,0002$). Это соответствует крайне низкому числу отсутствия эффекта в группе активного лечения (8% к концу 1-й нед., 3% к концу 2-й нед.) по сравнению с плацебо.

Также лечение ГелоМиртол® форте показало более высокую результативность по шкале тяжести бронхита:

- исходная средняя оценка по шкале была одинаковой в группах препарата и плацебо; при каждом последующем посещении врача число баллов было статистически значимо ниже, а разница с исходным уровнем, соответственно, больше в группе получавших ГелоМиртол® форте ($p < 0,0001$);
- по отдельным симптомам (кашель, наличие мокроты, влажные и сухие хрипы, боль в грудной клетке при кашле, одышка), за исключением показателей боли в грудной клетке и одышки, которые к 14-му дню оказались примерно одинаковыми в обеих группах.

БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ

За время исследования было отмечено 39 побочных эффектов у 32 из 413 (7,7%) пациентов: 21 у 16 из 202 (7,9%) участников, принимавших ГелоМиртол® форте, и 18 у 16 из 211 (7,6%) пациентов контрольной группы. В группе активного лечения исследователи расценили 10 побочных эффектов у 8 человек как «по меньшей мере возможно связанные с приемом препарата». В группе плацебо два побочных эффекта у двух человек имели обоснованную причинную связь с приемом препарата.

Все побочные явления прошли самостоятельно без последствий в течение периода наблюдений. В группе активной терапии пять побочных эффектов привели к трем случаям досрочного прекращения исследования, в контрольной группе – два побочных эффекта к двум случаям.

В настоящем исследовании как ГелоМиртол® форте, так и плацебо поставляли в новой оболочке, при этом частота развития желудочно-кишечных расстройств равнялась 0,035. В предыдущем рандомизированном контролируемом исследовании со старой оболочкой этот показатель составил 0,083, что соответствует относительному снижению риска развития побочных явлений на 58%.

Таким образом, данное исследование подтвердило и расширило имеющиеся данные об эффективности использования ГелоМиртол® форте при ОБ. Выявленная в настоящем исследовании эффективность ГелоМиртол® форте обуслов-

лена сочетанным действием таких механизмов, как улучшение мукоцилиарного клиренса в верхних и в нижних отделах дыхательных путей, ингибирование провоспалительного эффекта активированных альвеолярных макрофагов. Кроме того, была показана отличная переносимость препарата, а также преимущество новой оболочки перед старой в отношении развития побочных эффектов.



ЛИТЕРАТУРА

1. Gillissen A, Wittig Th., Ehmen M., Krezdorn H.G., de Mey C. A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Clinical Trial on the Efficacy and Tolerability of GeloMyrtol® forte in Acute Bronchitis // Drug. Research. 2013. Ausgabe eFirst.
2. Matthys H., de Mey C., Carls C., Rys A., Geib A., Wittig T. Efficacy and Tolerability of Myrtol Standardized in Acute Bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol // Arzneimittel Forschung. 2000. №50. P. 700–711.
3. Behrbohm H., Kaschke O., Sydow K. Der Einfluss des pflanzlichen Sekretolytikums Gelomyrtol® forte auf die mukoziliare Clearance der Kieferhöhle // Laryngo-Rhino-Otol. 1995. №74. P. 733–737.
4. Kwok R.P. The effects of Gelomyrtol forte® on human ciliary beat frequency and intracellular cyclic adenosine monophosphate in vitro. Dissertation for the degree of Master of Research in Medicine. Division of Respiratory Medicine, Department of Medicine, Queen Mary Hospital, Hong Kong. 2007.
5. Крюков А.И., Туровский А.Б., Изотова Г.Н., Карюк Ю.А. Эффективность мукоурегулирующей терапии при остром синусите // Медицинский совет. 2013. №3. С. 24–29.

ГелоМиртол®
форте



при бронхите и синусите



- Восстанавливает мукоцилиарный клиренс
- Борется с возбудителями инфекции
- Оказывает противовоспалительное действие



RONL BOSKAMP
Германия