

С.В. РЯЗАНЦЕВ, д.м.н., профессор, С.А. АРТЮШКИН, д.м.н., профессор, М.А. БУДКОВАЯ

Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи Минздрава России, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

МЕСТО МУКОАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ РИНОСИНУСИТОВ

В МЕЖДУНАРОДНЫХ И РОССИЙСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Ведущим звеном патогенеза риносинуситов является избыточное скопление слизистого секрета в носовой полости и придаточных пазухах. Для борьбы с этим явлением активно применяются мукоактивные препараты. Ускорение транспорта слизистого секрета при приеме мукоактивных препаратов достигается благодаря учащению колебаний цилий мерцательного эпителия и снижению вязкости секрета за счет гидролиза дисульфидных связей и увеличения влажности слизи. Долгое время недостаток клинических испытаний, отвечающих требованиям доказательной медицины, не позволял включать этот класс препаратов в официальные рекомендации. Однако благодаря последним результатам в Европейский позиционный документ по вопросам лечения риносинусита (EPOS 2012) были внесены фитопрепараты, в том числе мукоактивный препарат растительного происхождения Миртол стандартизированный. В результате крупного рандомизированного двойного слепого мультицентрового исследования, охватившего более 300 пациентов с острым риносинуситом, было установлено, что прием Миртола стандартизированного способствует ускорению регресса симптоматики заболевания, снижению потребности в антибиотикотерапии и сокращению периода нетрудоспособности по сравнению с приемом плацебо. Результаты этого и других клинических исследований позволили Миртолу занять достойное место в международных и отечественных рекомендациях.

Ключевые слова: мукоцилиарный клиренс, Миртол, риносинусит.

S.V. RYAZANTSEV, MD, Prof., S.A. ALTUSHKIN, MD, Prof., M.A. BUDKOVAYA

Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, North-Western state medical University I. I. Mechnikov

PLACE OF MUCOACTIVE THERAPY OF RINOSINUSITIS IN INTERNATIONAL AND RUSSIAN GUIDELINES

Excessive accumulation of mucous secretions in the nasal cavity and paranasal sinuses is key drivers in the pathogenesis of rhinosinusitis. Mucoactive drugs are actively used to combat this phenomenon. Mucoactive drugs promote mucosal secretion clearance due to increase of ciliary beat frequency in ciliated epithelium and decrease in the viscosity of secretion by means of hydrolysis of disulfide bonds and increased mucus moisture. The lack of clinical trials that meet the requirements of evidence-based medicine did not allow to include this class of drugs in the official guidelines for a long time. However, thanks to the latest results, phytopreparations including a mucoactive plant preparation Myrtol standardized have been introduced into the European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS 2012). A large randomized double-blind multicenter study involving more than 300 patients with acute rhinosinusitis showed that administration of Mirtol standardized facilitates acceleration of the regression of the disease symptoms, reduces the need for antibiotic therapy and reduces the period of disability as compared to taking placebo. The results of this and other clinical studies allowed Myrtol to take a rightful place in the international and domestic guidelines.

Keywords: mucociliary clearance, Myrtol, rhinosinusitis.

В последние годы идет активная дискуссия о роли мукоактивной терапии в международных и российских рекомендациях по лечению острых риносинуситов. Традиционно в отечественной оториноларингологии широко использовалась мукоактивная терапия как один из основных методов комплексной терапии риносинуситов [1]. В 70–80 гг. прошлого века ферменты (трипсин, хемотрипсин) даже вводились при пункции в пазуху в целях разрушения густого, вязкого секрета в пазухе.

В настоящее время доказано, что большинство лекарственных препаратов, вводимых в верхнечелюстную пазуху, негативно воздействует на ее состояние, нарушая мукоцилиарный клиренс. В свете новых рекомендаций верхнечелюстную пазуху промывают лишь физиологиче-

ским или антисептическим раствором и ничего в нее не вводят, за исключением препаратов, предназначенных для местного применения.

Как известно, физиологически важное мукоцилиарное очищение околоносовых пазух обеспечивается функционированием ресничек мерцательного эпителия, а также оптимальными качеством, количеством и транспортабельностью слизи. В физико-химическом отношении слизь представляет собой сложную структуру полутвердого геля, высокомолекулярные нитевидные полимеры которого при помощи дисульфидных и водородных связей образуют трехмерную сетку. С химической точки зрения секрет представляет собой щелочной протеид, который при величине pH 7,5–7,6 превращается из золя в гель. Коллоидная пленка секрета, покрывающая эпителий,

вырабатывается в основном бокаловидными клетками и трубчато-альвеолярными железами слизистой оболочки. Мукоцилиарный транспорт осуществляется путем координированного удара ресничек в перичилиарном слое, который складывается из эффективного удара и распрямления. Во время эффективного удара реснички достигают слой геля и перемещают его наружу. Тем самым реснички и окружающий слой слизи образуют биологически функциональное единство. Условия, приводящие к возникновению воспалительных изменений в околоносовых пазухах, ведут также к отклонениям в составе секрета, что в первую очередь означает повышение вязкости и адгезивности, уменьшение эластичности слизи. Это, в свою очередь, ведет к изменению иммунологических, биохимических и реологических свойств, что нарушает сложное взаимодействие различных биологически эффективных процессов и тем самым благоприятствует влиянию патогенных факторов [2].

В настоящее время доказано, что большинство лекарственных препаратов, вводимых в верхнечелюстную пазуху, негативно воздействует на ее состояние, нарушая мукоцилиарный клиренс

Острый риносинусит, как уже было показано, представляет собой заболевание слизистой оболочки в пределах узких и отчасти сложных анатомических структур. Следствием этого заболевания является нарушение равновесия между продукцией секрета в бокаловидных клетках и серозно-слизистых железах и эвакуацией секрета клетками мерцательного эпителия. Это может привести к снижению эффективности физиологически важного мукоцилиарного очищения [3].

Важным в лечении риносинуситов являются размягчение и разжижение вязкого секрета. Прием медикаментов с дифференцированным действием на продукцию секрета, уменьшение вязкости слизи и функции ресничек позволяют реактивировать нарушенное мукоцилиарное очищение. Лекарственные средства, оказывающие подобный терапевтический эффект, объединяют в группы муколитических, секретомоторных и секретолитических препаратов [4, 5].

Муколитические препараты изменяют физико-химические свойства секрета путем уменьшения его вязкости. С этой целью применяются смачиватели, снижающие поверхностное натяжение, или ферменты, вызывающие разрыв дисульфидных связей.

К секретомоторным препаратам относят лекарственные средства, которые через различные механизмы, в основном путем усиления моторной активности мерцательного эпителия, повышают эффективность мукоцилиарного очищения. Типичными представителями этой группы являются известные как бронхорасширяющие средства стимуляторы β_2 -адренорецепторов. Секретомоторным действием обладают также теofilлин, бензиламины и прежде всего эфирные масла [1].

Секретолитические препараты являются лекарственными средствами, улучшающими эвакуацию слизи путем изменения характера секреции. Эфирные масла растительного происхождения, экстракты различных растений, производные креозота (гваякол) и синтетические бензиламины, бромгексин и амброксол оказывают секретолитическое действие через механизм усиления секреции бронхиальных желез. Сложность фармакологической оценки муколитических, секретолитических и секретомоторных препаратов заключается в том, что до сих пор не имеется надежного метода экспериментального подтверждения их эффективности.

Именно с этим связано полное отсутствие муколитической терапии в международных рекомендациях EPOS (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polypsis), определяющих стандарты лечения риносинуситов и носовых полипов. Группа западноевропейских ученых при составлении EPOS была ориентирована исключительно на отчеты доказательной медицины (двойные слепые плацебо-контролируемые рандомизированные исследования). При этом полностью игнорировались клинический опыт и традиции лечения риносинусита [6].

Не отрицая многолетних наблюдений о благоприятном действии муколитических препаратов на течение острых риносинуситов, создатели EPOS очень жестко придерживались формальной стороны вопроса: существуют сотни исследований по роли мукоактивной терапии в лечении риносинуситов, но их дизайн не вполне соответствует современным требованиям, а потому они во внимание не принимаются.

Мы считаем эту позицию излишне формализованной – если имеется четкая физиологически обоснованная потребность в разжижении густого и вязкого секрета при риносинуситах, то потребность эта должна быть удовлетворена физиологически обоснованным действием муколитических или секретолитических препаратов. Тем более что положительное действие мукоактивной терапии обосновано многолетним клиническим опытом.

Прием медикаментов с дифференцированным действием на продукцию секрета, уменьшение вязкости слизи и функции ресничек позволяют реактивировать нарушенное мукоцилиарное очищение

Семейство мукоактивных препаратов крайне разнообразно, и применяются они не только при риносинуситах, но и при заболеваниях нижних дыхательных путей. А анатомически, гистологически, физиологически бронхолегочный аппарат и околоносовые пазухи все-таки различаются, несмотря на их кажущееся единообразие.

Поэтому при лечении синусита категорически нельзя экстраполировать действие всех муколитиков (амброксол, бромгексин и т. д.), хорошо зарекомендовавших себя при патологии бронхов, и на риносинуситы, и перед назначением того или иного препарата из этой

группы необходимо ознакомиться с инструкцией по применению и указанными в ней зарегистрированными показаниями.

В этой связи актуальным остается вопрос о назначении и правильном выборе муколитиков при лечении острых и хронических риносинуситов. Несмотря на некоторые противоречия, существующие между составителями российских и международных рекомендаций, существует одно из направлений, когда позиции дискутирующих сторон совпадают.

При лечении синусита категорически нельзя экстраполировать действие всех муколитиков, хорошо зарекомендовавших себя при патологии бронхов, и на риносинуситы, и перед назначением того или иного препарата из этой группы необходимо ознакомиться с инструкцией по применению и указанными в ней зарегистрированными показаниями

В последних рекомендациях EPOS, вышедших в 2012 г., в отличие от предыдущего издания 2007 года, впервые признается важная роль мукоактивной терапии в лечении острых риносинуситов, но делается это весьма завуалированно. В рекомендациях по лечению острых риносинуситов у взрослых введена новая группа препаратов – фитопрепараты (herbal medicine). Среди фитопрепаратов указан мукоактивный препарат растительного происхождения Миртол (Myrtol), который рекомендован к применению при вирусных и поствирусных риносинуситах с высокой степенью достоверности результатов (Ib), при высочайшем уровне рекомендации А. При этом муколитикам в терапии острых риносинуситов у взрослых дается самая низкая степень рекомендации – D [6].

В настоящее время действие Миртола стандартизированного на секретолитическую функцию верхних дыхательных путей достаточно хорошо изучено. Миртол стандартизированный представляет собой оригинальный растительный комплекс, стандартизированный по содержанию 3 компонентов: цинеола, лимонена и α -пинена. Данные монотерпены в первую очередь являются биологическими маркерами и не охватывают всего спектра фармакологических действий [1, 7].

В основе широкого фармакодинамического профиля Миртола стандартизированного лежат три основных терапевтических эффекта: мукосекретолитический, противовоспалительный и антибактериальный. Мукосекретолитический эффект Миртола стандартизированного проявляется в снижении вязкости патологически измененного секрета за счет разрыва дисульфидных связей, увеличении секретолитиза и частоты колебаний ресничек мерцательного эпителия, что приводит к улучшению оттока секрета из околоносовых пазух и нормализации мукоцилиарного клиренса [8]. Противовоспалительное и антиоксидантное действие Миртола обусловлено нейтрализацией активных форм кислорода, подавлением синтеза

этилена и снижением уровня гистамина [9, 10]. Кроме того, Миртол снижает концентрацию лейкотриенов и простогландина E2 [11]. Антибактериальный эффект – в бактериостатическом действии на наиболее частых возбудителей заболеваний дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [1].

Еще одной особенностью данного лекарственного средства является лекарственная форма – препараты ГелоМиртол и ГелоМиртол форте (производства немецкой компании Pohl Boskamp), содержащие в качестве активного вещества Миртол стандартизированный, выпускаются в виде кишечнорастворимых капсул. Высвобождение активного вещества в кишечнике значительно увеличивает его биодоступность, приближая ее к 100% [12]. Препарат ГелоМиртол (120 мг) применяется при риносинусите с 6 лет, ГелоМиртол форте (300 мг) – у взрослых и детей старше 10 лет. Продолжительность лечения зависит от тяжести заболевания, степени выраженности симптомов и определяется лечащим врачом. Важно, что даже при длительном применении Миртол стандартизированный не вызывает развития толерантности, что имеет особое значение при лечении хронических форм заболевания [13].

ГелоМиртол уже более 40 лет является одним из наиболее популярных препаратов для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей в Германии. В России Миртол стандартизированный применяется для лечения риносинуситов с 1996 г. [1].

По нашим данным, Миртол стандартизированный значительно улучшает дренаж околоносовых пазух, противодействует бактериальному заражению слизистых оболочек дыхательных путей, так как он, с одной стороны, стимулирует транспортировку патологического секрета, а с другой – обладает антибактериальным действием [1]. В случае развития гнойного процесса в околоносовых пазухах данный препарат показывает хороший лечебный эффект в сочетании с системными антибиотиками и противовоспалительными препаратами, при отечно-катаральных синуситах гармонично дополняет местную противовоспалительную терапию [4, 5, 14, 15].

ГелоМиртол уже более 40 лет является одним из наиболее популярных препаратов для лечения воспалительных заболеваний дыхательных путей в Германии. В России Миртол стандартизированный применяется для лечения риносинуситов с 1996 г.

Согласно последним наблюдениям, применение препарата ГелоМиртол по 1 капсуле 3 р/сут при неосложненных острых риносинуситах у детей в возрасте от 6 до 10 лет показало высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность проводимого лечения. Анализ результатов лечения показал достоверную разницу в выраженности заложенности носа уже на 3-й день от начала лечения: $3,2 \pm 0,2$ – в группе контроля, $2,4 \pm 0,3$ – в основной группе. Продолжительность при-

менения назальных сосудосуживающих капель в качестве симптоматической терапии существенно сократилась у детей в основной группе по сравнению с группой контроля [17].

Назначение Миртола стандартизированного в комбинации с деконгестантами при неосложненных острых риносинуситах у взрослых является рациональной и патофизиологически обоснованной альтернативой раннему применению антибиотиков [3–5, 14, 15]. Так, высокая клиническая эффективность Миртола стандартизированного в лечении острого риносинусита была показана в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом мультицентровом исследовании, проведенном в соответствии с международным стандартом GCP («Надлежащая Клиническая Практика»). В исследовании принял участие 331 пациент с острым риносинуситом. Пациенты основной группы принимали по 1 капсуле ГелоМиртола форте 4 р/сут. Анализ результатов лечения продемонстрировал более быстрый и выраженный регресс симптоматики в основной группе по сравнению с группой получавшей плацебо. Кроме того, было показано, что прием Миртола стандартизированного позволял избежать применения антибиотиков у 92,7% пациентов после 6 ± 2 дней лечения. В группе плацебо необходимость проведения дальнейшей антибиотикотерапии выявлена в 12,6% случаев. Нетрудоспособность в конце исследования была в 2 раза ниже в основной группе по сравнению с группой плацебо [16]. Таким образом, предотвращение развития бактериальных осложнений в группе, принимавшей Миртол стандартизированный, позволило снизить частоту назначения антибактериальных препаратов, а также обеспечило

более быстрое и полное выздоровление больных. Данные приведенного исследования полностью соответствуют критериям доказательной медицины, благодаря чему были учтены при составлении рекомендации EPOS 2012 [6].

На сегодняшний день Миртол стандартизированный является единственным лекарственным средством растительного происхождения, включенным в стандарты Минздрава РФ по лечению острого синусита у взрослых и детей

Накопленный широкий клинический опыт применения препаратов на основе Миртола стандартизированного как за рубежом, так и в России, высокий доказательный уровень проведенных исследований обеспечили доверие специалистов к препарату и позволили ему занять достойное место как в международных, так и в российских рекомендациях по лечению острых риносинуситов.

На сегодняшний день Миртол стандартизированный является единственным лекарственным средством растительного происхождения, включенным в стандарты Минздрава РФ по лечению острого синусита у взрослых и детей. В соответствии с рекомендациями Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов ГелоМиртол может быть использован в качестве фитопрепарата для терапии острых синуситов, а согласно Европейским рекомендациям EPOS 2012 Миртол стандартизированный включен в комплексную терапию вирусного и поствирусного риносинусита.



ЛИТЕРАТУРА

- Рязанцев, С.В. Российские стандарты медикаментозной терапии острых синуситов. 2. Международный симпозиум «Актуальные проблемы лечения заболеваний органов дыхания» 2008: 4–11.
- Захарова Г.П. Нарушения мукоцилиарной системы у больных хроническим риносинуситом и их коррекции: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. СПб, 2007. 24 с.
- Рязанцев С.В. Мукоактивная терапия в комплексном лечении острых и хронических синуситов. *Реценз.*, 2007, 3(53): 138–142.
- Рязанцев С.В. Современные методы лечения острых и хронических синуситов. Матер. 1 Рос. симпозиум по ГелоМиртолу. М., СПб, 1996: 26–27.
- Рязанцев С. В. Современные аспекты муколитической терапии синуситов. *Рос. оторинолар.*, 2003, 1(4): 165–168.
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polypsis. *Rhinology*, 2012, 50(Suppl. 23): 209.
- Шаллер М. Препарат ГелоМиртол® форте «Поль Боскамп» ГМБХ, ФРГ «Рецепт». 2008, 1(57): 107–108.
- Виттинг Т. Миртол стандартизированный. Клиническая документация. Россия, 2009. 112 с.
- Grassmann J, Hipelli S, Dornisch K, Rohnert U, Beuscher N, Elstner EF. Antioxidant Properties of Essential Oils. *Arzneim.-Forsch. Drug Res*, 2000, 50(II): 135–139.
- Hipelli S, Grassman J, Dornisch K, Rohnert U, Elstner E.F. Freie Radikale in Pathogenese und Therapie von entzündlichen Erkrankungen des Bronchialsystems. In: Meister R., Entzündliche Erkrankungen des Bronchialsystems, Springer Verlag. *Berlin Auflage*, 2000, 1: 1–25.
- Beuscher N, Kietzmann M, Bien E, Champeroux P. Interference of Myrtol standardized with inflammatory and allergic mediators. *Arzneim.-Forsch. Drug Res*, 1998, 48(II): 985–989.
- Zimmermann Th, Seiberling M, Thomann P, Karabelnik D. Untersuchungen zur relative Bioverfügbarkeit und zur Pharmakokinetik von Myrtol standardisiert. *Arzneim.-Forsch. Drug Res*, 1995, 45(II): 1198–1201.
- Савченко Т.Д. Опыт применения препарата «ГелоМиртол» в лечении риносинуситов. *Журнал ушных, носовых и горловых заболеваний*, 2009, 5: 71–74.
- Рязанцев С.В. Роль муколитических, секретолитических и секретомоторных препаратов лечения острых и хронических синуситов у детей. *Новости оторинолар. и логопатол.*, 2002, 1(29): 129–132.
- Рязанцев С.В. Секретолитическая и секретомоторная терапия острых и хронических синуситов. *Новости оторинолар. и логопатол.*, 1998, 4(16): 90–92.
- Federspiel P, Wulkow R, Timmermann Th. Wirkung von Myrtol standardisiert bei der therapie der akuten Sinusitis. Ergebnisse einer doppelblinden randomisierten Multizenterstudie gegen Plazebo. *Laryngo-Rhino-Otol*, 1997, 76: 23–27.
- Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулупов Д.А. Стандартизированные фитопрепараты в терапии острых риносинуситов у детей. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*, 2016, 95(1): 97–105.