

Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний

Н.П. Княжеская✉, e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Е.В. Бобков, e-mail: ebobkov@outlook.com

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Резюме

Известно, что использование лекарственных растений, в т. ч. в составе комплексной терапии, значительно расширяет терапевтические возможности и позволяет добиться лучших клинических результатов. ВОЗ призвала правительства всех стран сделать традиционную медицину, использующую лекарственные травы, частью государственных систем здравоохранения. К препаратам для лечения кашля, возникающим на фоне респираторных заболеваний, предъявляют следующие требования: лекарственный препарат должен снимать воспаление дыхательных путей, обеспечивать их освобождение за счет секретолитического, секретомоторного действия и при этом облегчать сам кашель, бороться с причиной заболевания и его осложнениями, обеспечивая комплексный этиопатогенетический подход к лечению. Этим требованиям отвечает препарат, обладающий секретолитическим, отхаркивающим и противовоспалительным действием за счет содержащихся в его составе экстрактов лекарственных растений: тимьяна, плюща и первоцвета. Тимьян оказывает противовоспалительное, противовирусное и антибактериальное лекарственное действие, блокируя рост различных штаммов бактерий и грибов. Противовирусный эффект тимьяна в отношении вирусов гриппа, парагриппа и риносинцициального вируса был продемонстрирован в тесте нейтрализации вирусного бляшкообразования. Эти свойства были доказаны до определенной степени и для экстрактов листьев плюща. Механизм действия начали изучать совсем недавно. Антибиотические эффекты были детально исследованы в условиях *in vitro*, в которых также были подтверждены противовирусное и противогрибковое действие. Плющ также обладает антибактериальным эффектом, а экстракты корней первоцвета показали противогрибковую активность. Основным механизмом действия фитопрепарата включает нормализацию вязкости слизи, противовоспалительный и бронхолитический эффекты. Имеются определенные группы пациентов (дети, пожилые), в терапии которых использование фитопрепарата является особо целесообразным.

Рассматриваемый препарат выпускается в двух основных лекарственных формах: сироп, включающий жидкие экстракты травы тимьяна и листьев плюща, и таблетки (Бронхипрет ТП), имеющие в составе сухие экстракты тимьяна и корней первоцвета. В процессе производства препарата применяются высокоэффективные технологии извлечения экстрактов из растительного сырья, в частности щадящая низкотемпературная вакуумная экстракция в закрытом цикле, позволяющая максимально предотвратить количественные и качественные изменения активных компонентов.

Ключевые слова: фитопрепараты, фитотерапия, тимьян, первоцвет, плющ, сапонины, флавоноиды.

Для цитирования: Княжеская Н.П., Бобков Е.В. Фитопрепараты в терапии респираторных заболеваний. *Медицинский совет.* 2019;(15):70-76. doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Phytopreparations in respiratory therapy

Nadezhda P. Knyazheskaya✉, e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Evgeniy V. Bobkov, e-mail: ebobkov@outlook.com

Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia

Abstract

It is known that the use of medicinal plants, including as part of comprehensive therapy, significantly enhances therapeutic capabilities and allows you to achieve better clinical results. WHO called on all governments to make traditional medicine using medicinal herbs a part of public health systems. Cough medicines for respiratory diseases are subject to the following requirements: the drug should relieve inflammation of the respiratory tract, ensure their release through secretolytic, secretomotor action, and at the same time facilitate coughing, combat the cause of the disease and its complications, providing a comprehensive etiopathogenetic approach to treatment. The preparation possessing secretolytic, expectorant and anti-inflammatory action due to extracts of medicinal plants contained in its structure: thyme, ivy and primrose meets these requirements. Thyme has anti-inflammatory, antiviral and antibacterial medicinal effect, blocking the growth of various strains of bacteria and fungi. The antiviral effect of thyme against influenza, parainfluenza and rhinosyncytial virus was demonstrated in the test of neutralization of viral plaque formation. These properties have also been proven to a certain extent for ivy leaf extracts. The mechanism of action has only recently been studied. Antibiotic effects have been studied in detail *in vitro*, which also confirmed the antiviral and antifungal effects. Ivy also has an antibacterial effect, and extracts of primrose roots showed antifungal activity. The main mechanism of action of the phytopreparation includes normalization of mucous viscosity, anti-inflammatory and broncholytic effects. There are certain groups of patients (children, elderly) in whose therapy the use of the phytopreparation is particularly appropriate.

The drug under consideration is produced in two main dosage forms: a syrup containing liquid extracts of thyme herb and ivy leaves, and tablets (Bronchipret TP) containing dry extracts of thyme and primrose roots. In the process of production of the preparation highly effective technologies of extraction of extracts from plant raw materials are applied, in particular, gentle low-temperature vacuum extraction in a closed cycle, which allows to prevent quantitative and qualitative changes of active components as much as possible.

Keywords: phytopreparations, phytotherapy, thyme, primrose, ivy, saponins, flavonoids.

For citation: Knyazheskaya N.P., Bobkov E.V. Phytopreparations in therapy of respiratory diseases. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2019;(15):70-76. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2019-15-70-76.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest

АКТУАЛЬНОСТЬ

Мокрота и кашель – частые и, как правило, сопряженные симптомы поражения органов дыхания. Учитывая то, что кашель является одним из проявлений, нередко единственным, какого-либо заболевания или патологического состояния попытки устранения данного симптома без объяснения его причины, безусловно, ошибочны. При установлении природы кашля в первую очередь необходимо проведение этиотропного или патогенетического лечения основного заболевания. Параллельно может проводиться и симптоматическая терапия кашля, которая является или противокашлевой, то есть предотвращающей и подавляющей кашель, или отхаркивающей (прокашлевой), то есть обеспечивающей большую эффективность кашля.

Противокашлевая терапия показана в тех случаях, когда кашель не способствует очищению дыхательных путей. Неспецифическая противокашлевая терапия является, скорее, симптоматической (например, при коклюше), и ей отводится ограниченное место, так как необходимо установить причины кашля и назначить целенаправленное лечение. При заболевании бронхолегочного аппарата кашель чаще всего сопровождается отделением мокроты.

Мокрота – выделяемый при влажном кашле продукт воспаленных слизистых оболочек трахеи, бронхов и легких. Источником образования трахеобронхиальной слизи являются бронхиальные железы, бокаловидные клетки, эпителий терминальных бронхиол и альвеол. Составной частью бронхиального секрета являются также компоненты сывороточного происхождения (транссудат, экссудат) и продукты распада клеток. Процесс образования бронхиального секрета, его продвижения в проксимальном направлении является одной из защитных функций органов дыхания. Суточный объем бронхиального секрета колеблется в широких пределах и составляет от 10–15 мл до 100–150 мл или в среднем 0,1–0,75 мл на 1 кг массы тела. Здоровый человек не ощущает избытка слизи, что не вызывает рефлекторной кашлевой реакции из-за существующего физиологического механизма выделения слизи из трахеобронхиального дерева – мукоцилиарного клиренса (транспорта). Бронхиальный секрет не только механически защищает эпителий от микробов, но и обладает бактериостатическими свойствами. При патологических состояниях, сопровождающихся мукостазом, снижается защитная функция эпителиального покрова бронхиальных

путей. Скопление бронхиального секрета влияет не только на дренажную функцию бронхов, но и снижает местные иммунологические процессы, так как при вязком бронхиальном секрете снижается содержание в нем секреторного IgA, что, естественно, снижает местную защиту.

Существуют различные варианты нарушения мукоцилиарного клиренса, связанных как с изменением характера мокроты, так и с изменением скоординированной деятельности ресничек эпителия слизистой бронхов. Мокрота может быть жидкой, и тогда она легко смещается по бронхиальному дереву, достигает кашлевых рецепторов, вызывает кашель и легко откашливается. Вязкая мокрота плохо смещается из дистальных отделов воздухоносных путей, она может фиксироваться на слизистой бронхов, и требуются значительные усилия для ее отделения – возникает многократный кашель.

В подавляющем большинстве бронхолегочных заболеваний требуется улучшение «дренажной» функции бронхиальных путей, в том числе и с помощью фармакологических средств. В последнее время появились новые лекарственные препараты, которые позволяют изменять реологические свойства мокроты и показатели адгезии, а также облегчать выведение мокроты физиологическим путем. Длительное время основными препаратами, применяемыми для этой цели, были отхаркивающие средства, действие которых в значительной мере связано со стимуляцией рецепторов слизистых оболочек бронхиального дерева и механическим усилением продвижения мокроты.

Ряд современных лекарственных препаратов позволяет изменять реологические свойства мокроты и показатели адгезии, а также облегчать выведение мокроты физиологическим путем. Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние десятилетия в области синтетической фармакологии (муколитики), по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), большинство больных целесообразно лечить препаратами растительного происхождения, при этом задача современной научной и практической медицинской общественности – обеспечить интеграцию современной фитотерапии в систему здравоохранения. Благодаря тому, что биологически активные вещества растений более естественно включаются в обменные процессы, лечение растительными лекарственными препаратами отличает лучшая переносимость, меньшая частота развития побочных эффектов и осложнений. К преимуществам лекарственных растений можно отнести также их высокую биологическую активность и широкий терапевтический индекс (разницу между

терапевтической и токсической дозой). В мировой медицине активно используется более 20 000 лекарственных растений. Множество из них изучены подробнейшим образом и описаны в специальных монографиях ВОЗ [1–3] и ЕМА (Европейское медицинское агентство), содержащих экспериментальную и клиническую доказательную базу по каждому из включенных наиболее широко используемых 235 растений. К преимуществам препаратов растительного происхождения можно отнести низкий риск развития побочных эффектов: прием большинства лекарственных трав хорошо переносится пациентами, с меньшим количеством нежелательных последствий, чем у фармацевтических препаратов. Фитолечение можно использовать значительно дольше, чем обычные медицинские препараты, у него относительно низкая стоимость и широкая доступность за счет безрецептурного статуса. Особенно актуально использовать эти препараты в детской практике [4–6]. Особо остро стоит вопрос о качестве растительных препаратов. История фитотерапии насчитывает не одну тысячу лет, но в XXI веке это направление получило новый импульс к развитию и стало очень популярным среди врачей и пациентов. Современной фитотерапии удалось преодолеть недостатки старых препаратов этой группы: отсутствие четкой дозировки (при самостоятельном приготовлении), риск побочных эффектов за счет неправильного дозирования, риск отравления при самостоятельном сборе (риск неправильного определения растения и, как следствие, отравления). Кроме того, часто отсутствовал надежный контроль сырья: растительные лекарственные вещества не проходили проверки и исследования. Также качество растительного сырья может меняться в зависимости от места и времени сбора. Также очень важна стандартизация производства и состава. Таким образом, клинические исследования, проведенные для одного фитопрепарата, вовсе не будут гарантировать аналогичность эффективности для другого, имеющего схожий состав растений. Обеспечить высокое качество фитопрепаратов помогает технология фитониринга, разработанная немецкой фитомармацевтической компанией «Бионорика». Так что же такое фитониринг? Это лучший способ использовать сокровищницу природы в целях оздоровления человека и создание фитопрепаратов с подтвержденной эффективностью. Термин образован соединением слов **phytos** – растение и **engineering** – технология) и подразумевает получение лекарственных средств из растений с помощью инновационных технологий, с использованием современных научных методов [7]. Важнейшей частью фитониринга является самостоятельное выращивание необходимого лекарственного сырья. Как известно, растения одного вида не являются однородными по содержанию различных веществ. Состав варьируется в зависимости от климатических условий, типа почвы, воды, места произрастания. Поиск «идеального растения» осуществляется по всему миру. Из наиболее подходящих по составу образцов формируется посевной фонд. Отобранные растения, идеально подходящие по содержанию необходимых веществ, культивируются и выращиваются в соответствии с надлежащей сельскохозяйственной практикой. При этом проводится тщатель-

ный контроль качества поливной воды и почвы. Далее идет сбор урожая и подготовка растительного сырья для производства экстрактов. Процесс производства от сырья до готовой лекарственной формы стандартизирован и соответствует принципам Надлежащей производственной практики (GMP). Благодаря фитониринговым технологиям обеспечивается постоянство состава препаратов, которого, как известно, очень сложно добиться, когда речь идет о лекарственных средствах, изготавливаемых на основе растительного сырья. Фитониринг позволяет получать растительный препарат, однородный по своему качественному и количественному составу, а значит, и неизменный по своей эффективности и безопасности. Именно это постоянство состава обеспечивает доказательства эффективности, получаемые в ходе клинических исследований. Все это позволяет компании получать фитопрепараты наивысшего качества, эффективность и безопасность которых показана в многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, проведенных в соответствии с принципами Надлежащей клинической практики (GCP) и имеющих высокую степень доказательности [8, 9]. Поэтому при выборе фитопрепарата следует уделять особое внимание стране и компании, которая производит растительное лекарственное средство [10].

Действующими веществами препарата Бронхипрет® (сироп) являются следующие стандартизованные экстракты: жидкий экстракт травы тимьяна и жидкий экстракт листьев плюща; препарата Бронхипрет® ТП (таблетки, покрытые оболочкой) – сухой экстракт травы тимьяна и сухой экстракт корня первоцвета. Их комбинация позволяет достичь максимальной эффективности за счет синергичного действия активных компонентов.

АКТИВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ПРЕПАРАТА БРОНХИПРЕТ®

Плющ обыкновенный вьющийся (*Hedera helix L.*)

Плющ обыкновенный вьющийся (син. – плющ вьющийся) представляет собой одно из наиболее хорошо изученных лекарственных растений. Экстракт листьев плюща широко применяется во многих странах Европы для лечения простудных заболеваний, сопровождающихся кашлем [11]. Основными активными компонентами листьев плюща, обуславливающими его эффективность при лечении кашля, считаются сапонины (α -гедерин, гедерагин, гедерасопонин С (гедеракозид С), гедераколхизиды), а также флавоноиды (кемпферол, кверцетин). 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* [12]. Спазмолитическая активность экстракта из листьев плюща подтверждена исследованиями *in vitro* на экспериментальной ацетилхолин-индуцированной модели спазма 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 [14]. Биохимической основой

указанного действия флавоноидов считается их способность угнетать активность простагландина E2 и лейкотриена D4, доказанная экспериментально [15].

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 того, содержащиеся в листьях плюща сапонины взаимодействуют с рецепторами слизистой оболочки желудка, стимулируя откашливание путем рефлекторного воздействия на блуждающий нерв (гастропульмональный мукокинетический рефлекс) [16].

Экспериментально доказана также антимикробная 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*, *Microsporium* и пр. Сапонины листьев плюща проявляют также выраженные антиоксидантные свойства, сравнимые с таковыми у α -токоферола [17, 18].

Трава тимьяна (Thymi herba). Фармакологические свойства

В тимьяне (народные названия: душистый садовый чабрец, фимиал, фимиамник, фимья) содержится эфирное масло, главной составной частью которого является тимол. Кроме того, в его эфирном масле также найдены корвакрол, β -цимол, 1-0-пинен, гамма-терпинен, терпинеол-(4), 1-борнеол (α -камфол), кариофиллен, линалоол и др. Кроме эфирного масла, в траве обнаружены тритерпеновая тимоловая (сапониновая) кислота, тимус-сапонин (нейтральный), урсоловая, олеановая, кофейная, хинная, хлорогеновая и другие кислоты, а также флавоноиды, дубильные вещества, горечи и минеральные соли.

Было доказано, что тимол и корвакрол, являясь основными компонентами тимьяна, уничтожают бактерии, вызывающие инфекционные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, способствуют отхождению мокроты, помогая удалять из легких слизь. Тимол, таким образом, обладает антисептическим, дезинфицирующим и бактерицидным действием. Поэтому тимьян обыкновенный издавна очень ценился греками, римлянами, египтянами как лекарственное и пряное растение, причем больше как лекарственное.

Итак, тимьян обладает секретолитическими, отхаркивающими, бронхоспазмолитическими, антибактериальными и противовоспалительными свойствами. Этим объясняется использование травы тимьяна в производстве противомикробных, отхаркивающих средств, а также средств спазмолитического действия. Содержащиеся в тимьяне терпены способствуют в первую очередь отделению мокроты при кашле, а флавоноиды оказывают спазмолитическое действие. Кроме того, тимол обладает сильным противомикробным эффектом, действуя против различных бактерий, вирусов и грибков [19–21].

Препараты из тимьяна относятся к наиболее распространенным отхаркивающим средствам растительного происхождения. Учитывая хорошую переносимость, без-

опасность и высокую эффективность, препараты на основе тимьяна рекомендованы также и для лечения детей.

Еврокомиссия, а также ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) дали положительную оценку данному лекарственному препарату и одобрили его применение в терапевтических целях при симптомах бронхита и катарах верхних дыхательных путей. Препараты из тимьяна могут применяться так же как поддерживающая терапия при коклюше и астме. Эффективность действия тимьяна и его хорошая переносимость пациентами подтверждены проведенными клиническими исследованиями [22, 23].

Применение экстракта листьев плюща в сочетании с экстрактом травы тимьяна обеспечивает взаимную синергию: в то время как тимол и корвакрол стимулируют возбуждение β_2 -рецепторов, α -гедерин способствует увеличению числа свободных β_2 -рецепторов на поверхности бронхиальных клеток и увеличивает продолжительность фазы их возбуждения [19].

Корень первоцвета (Prímula veris). Фармакологические свойства

Основными активными веществами корня первоцвета являются сапонины и фенольные гликозиды.

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* [25]. Наиболее важно отметить, что первоцвет обладает отхаркивающими, секретолитическими, противовоспалительными и противовирусными свойствами. Секретолитический эффект оказывается как за счет гастропульмонального рефлекторного механизма действия сапонинов, так и благодаря наличию примеврина.

Заслуживает внимания тот факт, что в комбинации с экстрактами тимьяна указанный эффект был более выражен по сравнению с простым суммированием эффектов, что подтверждает синергизм их действия.

Также важно отметить, что кроме указанных свойств первоцвет содержит антивирусный компонент, эффективно действующий против вируса гриппа А [3, 4, 26].

Еврокомиссия рекомендует применять корень примулы при катарах дыхательных путей, при кашле с образованием мокроты и хроническом бронхите.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА БРОНХИПРЕТ®

Все лекарственные формы препарата Бронхипрет® содержат высококачественные экстракты тимьяна и листьев плюща, которые производятся по разработанной внутри компании технологии и согласно запатентованным процессам, поэтому их обозначают как «особые экстракты». Наряду с особым экстрактом тимьяна, твердая лекарственная форма препарата Бронхипрет® ТП содержит сухой экстракт из корня первоцвета весеннего (примулы). Для достижения необходимого уровня активных

веществ 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 директив ВОЗ.

Благодаря данным об эффективности и безопасности при лечении кашля, Бронхипрет входит в рекомендации Немецкого респираторного общества (DGP) по лечению кашля, изданные в 2019 г.

Проведен ряд клинических исследований, подтверждающих эффективность и безопасность препарата Бронхипрет®

Ismail с соавт. в 2003 г. завершили 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). 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 пациентов, получавшие Бронхипрет® в той или иной форме, были отнесены 1 490 детей в возрасте ≤12 лет и 3 139 взрослых и подростков в возрасте >12 лет. Критериями исключения считали необходимость в базисной бронхолитической 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 ходе исследования синтетические муколитики применяли: амброксол – 479 детей и 590 лиц в возрасте >12 лет, ацетилцистеин – 299 детей и 1 044 лица >12 лет. 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 и ночных приступов, болезненности, характеру) и мокроту (количество, вид, вязкость), а также общее состояние больного по трехбалльной шкале (без улучшения, улучшение, выздоровление). Параллельно регистрировали сообщения о нежелательных эффектах лечения. 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. Бронхипрет также продемонстрировал более высокую эффективность при лечении взрослых с острым неосложненным либо обострением хронического бронхита (по таким критериям, как аускультативная картина, частота

кашля ночью и днем, болезненность и качество кашля, количество и вязкость мокроты). Также важно, что побочные эффекты (преимущественно со стороны пищеварительного тракта) при применении Бронхипрета отмечали существенно реже по сравнению с синтетическими муколитиками [27].

Заслуживают внимания и два исследования, выполненных по золотому стандарту доказательной медицины, – двойному слепому рандомизированному плацебо-контролируемому дизайну. В первом в течение 11 дней в параллельных группах оценивалась эффективность и безопасность комбинации сухого экстракта травы тимьяна и корня первоцвета и плацебо при лечении пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. В исследование был включен 361 пациент. Результаты этого исследования показали, что среднее снижение приступов кашля на 7–9-й дни отмечалось в 67,1% случаев при использовании *тимьян + первоцвет* по сравнению с 51,3% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Симптомы острого бронхита быстро уменьшились в обеих группах (улучшение по шкале BSS), но регресс был быстрее и ответ лучше в группе комбинации *тимьян + первоцвет* по сравнению с плацебо к 4-му дню наблюдения (77,5% против 60,1%, $p = 0,0006$) и на 10-й день (92,9% против 75,8%, $p < 0,0001$). Нежелательные явления для комбинации тимьяна и первоцвета были редкими (1,6% пациентов), нетяжелыми и преходящими. Нарушения со стороны ЖКТ (тошнота, рвота) или аллергические реакции, которые отмечались при монотерапии корнем первоцвета и травой тимьяна, в данном исследовании не наблюдались [28].

Во втором исследовании изучалась эффективность и безопасность жидкого экстракта тимьяна и листьев плюща (Бронхипрет сироп). В исследовании приняли участие 363 пациента с острым бронхитом. Больные принимали Бронхипрет сироп ($n = 182$) или плацебо ($n = 179$). В результате было показано, что уменьшение приступов кашля с 7 по 9-й дни отмечено у 68,7% пациентов на фоне терапии Бронхипретом сироп по сравнению с 47,6% в группе плацебо ($p < 0,0001$). Симптомы острого бронхита быстро уменьшились в обеих группах (улучшение по шкале BSS), но регресс симптомов был достоверно быстрее в группе пациентов Бронхипрет сироп ($p < 0,0001$) по сравнению с плацебо [29]. Представленные исследования демонстрируют эффективность сиропа и таблеток Бронхипрет в отношении более раннего снижения частоты приступов кашля, улучшения отхождения мокроты в дневное время, нормализации ночного сна (нарушения которого были связаны с ночным кашлем), динамики тяжести бронхита, доли лиц с положительным ответом на терапию.

По данным Г.И. Дрынова, в период 2005–2009 гг. под наблюдением специалистов Первого Московского государственного медицинского университета 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 паци-

енты 2-й (n=98) группы получали стандартную терапию. 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 предъявляли. 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.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана высокая эффективность и хорошая переносимость препарата Бронхипрет® пациентами как взрослого, так и детского возраста, что подтверждено и доказано в ходе крупных мультицентровых исследований, в том числе двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых.

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.

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



Поступила / Received 07.10.2019
Отрецензирована / Review 21.10.2019
Принята в печать / Accepted 25.10.2019

Список литературы

- Newman DJ., Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016;79(3):629-61. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
- Монографии ВОЗ о лекарственных растениях, широко используемых в Новых независимых государствах (ННГ). Женева: ВОЗ; 2010. Режим доступа: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17534ru/s17534ru.pdf>.
- Wagner L, Cramer H, Klose P, Lauche R, Gass F, Dobos G, Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed.* 2015;22(6):359-68. doi: 10.1159/000442111.
- Селимзянова Л.Р., Вишнева Е.А., Федосенко М.В., Промыслова Е.А. Фитотерапия: современное состояние вопроса. *Педиатрическая фармакология.* 2016;13(5):488-493. doi: 10.15690/pf.v13i5.1645.
- Paul I.M. Therapeutic options for acute cough due to upper respiratory infections in children. *Lung.* 2012;190(1):41-4. doi: 10.1007/s00408-011-9319-y.
- Малахов А.Б., Фарбер И.М., Шахназарова М.Д., Великорецкая М.Д. Современные фитопрепараты в комплексном лечении респираторных заболеваний у детей. Лечебное дело. 2016;(2):22-27. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
- Астафьева Н.Г., Генпе Н.А., Кобзев Д.Ю. *Природная сила растений при лечении кашля. От эмпирического использования к доказательной медицине.* М.: Медиа-Сфера; 2017.
- Попп М. Технология фитониринга: неисчерпаемый потенциал, большие перспективы. *Здоровье Украины.* 2007;(13-14):60-61.
- EMA: Committee on herbal medicinal products (HMPC) Assessment report on *Hedera helix* L. folium, European Medicines Agency, London; 2011. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- Котлуков В.К., Казюкова Т.В., Антипова Н.В. Фитотерапия кашля при респираторных инфекциях у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2014;(1):50-54.
- Holzinger F., Chenot J.F. 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;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.
- Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Häberlein H. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry.* 2009;48(15):3477-3482. doi: 10.1021/bi802036b.
- Greunke C., Hage-Hülsmann A., Sorkalla T., Keksel N., Häberlein F., Häberlein H. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the beta 2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015;31:92-98. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.002.
- Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med.* 1997;63(2):125-129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
- Capasso A., Pinto A., Sorrentino R., Capasso F. Inhibitory effects of quercetin and other flavonoids on electrically-induced contractions of guinea pig isolated ileum. *J Ethnopharmacol.* 1991;34(2-3):279-281. doi: 10.1016/0378-8741(91)90048-1.
- Bedir E., Kirmizipekmez H., Sticher O., Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry.* 2000;53(8):905-909. doi: 10.1016/s0031-9422(99)00503-8.
- Gülçin I., Mshvildadze V., Gepdiremen A., Elias R. Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacolchiside-E and hederacolchiside-F. *Planta Med.* 2004;70(6):561-563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241892>.
- Holzinger F., Chenot J.F. 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;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.
- Schönknecht K., Krauss H., Jambor J., Fal A.M. Treatment of cough in respiratory tract infections - the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Wiad Lek.* 2016;69(6):791-798. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214817>.
- Tschiggerl C., Bucar F. Influence of saponin plants on the volatile fraction of thyme in herbal teas. *Fitoterapia.* 2011;82(6):903-910. doi: 10.1016/j.fitote.2011.05.006.
- Sienkiewicz M., Łysakowska M., Denys P., Kowalczyk E. The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains. *Microb Drug Resist.* 2012;18(2):137-148. doi: 10.1089/mdr.2011.0080.
- Engelbertz J., Lechtenberg M., Studt L., Hensel A., Verspohl E.J. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(3):848-853. doi: 10.1016/j.jep.2012.03.025.
- Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L., Marceca M.T., Guffanti E.E. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology.* 2006;76(2):61-68. doi: 10.1159/000089719.
- Müller A., Ganzera M., Stuppner H. 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.* 2006;1112(1-2):218-23. doi: 10.1016/j.chroma.2005.10.067.
- Науэрт К., Бентлей К., Фибих Б. Лабораторные исследования муколитического действия лекарственных средств, составленных из тимьяна и примулы в заданной пропорции. *Фитотерапия. Сборник трудов конгресса;* 2005. с 31.
- Ismael C., Willer G., Steindl H. Bronchipret bei akuter Bronchitis (Eine Kohortenstudie mit Bronchipret® versus chemisch definierte Mukopharmaka). *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin (Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin).* 2003;15(4):171-175. Available at: <http://www.ganzheitsmedizin.ch/ganzheitsmedizininhalt.html>.
- Kemmerich B. 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 produc-

- tive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(9):607–615. doi: 10.1055/s-0031-1296656.
28. Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination 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*. 2006;56(9):652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
29. Дрынов Г.И., Иванюшина О.К., Пискун А.М. Лечение респираторных вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями. Репринт, 1–4 с. Заболеваемость населения Российской Федерации. *Здоровье населения и среда обитания*. 2007;1(166):50–51.
- ### References
- Newman DJ, Cragg G.M. Natural Products as Sources of New Drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod*. 2016;79(3):629–61. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b01055.
 - WHO monographs on medicinal plants commonly used in the Newly Independent States (NIS). Geneva: WHO; 2010. (In Russ). Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s17534ru/s17534ru.pdf>.
 - Wagner L, Cramer H, Klose P, Lauche R, Gass F, Dobos G, Langhorst J. Herbal Medicine for Cough: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Forsch Komplementmed*. 2015;22(6):359–68. doi: 10.1159/000442111.
 - Selimzianova L.R., Vishneva E.A., Fedoseenko M.V., Promyslova E.A. Phytotherapy: Present State of the Issue. *Pediatric pharmacology*. 2016;13(5):488–493. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v13i5.1645.
 - Paul I.M. Therapeutic options for acute cough due to upper respiratory infections in children. *Lung*. 2012;190(1):41–4. doi: 10.1007/s00408-011-9319-y.
 - Malakhov A.B., Shakhnazarova M.D., Farber I.M., Velikoretskaya M.D., Shishov A.Ya. Modern Herbal Remedies for the Treatment of Acute Respiratory Infections in Children. *Lechebnoe delo = General medicine*. 2016;(2):22–7. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=26536617>.
 - Astaf'yeva N.G., Geppe N.A., Kobzev D.YU. *Natural strength of plants in the treatment of coughing. From empirical use to evidence-based medicine*. Moscow: Media Sphere; 2017. (In Russ.)
 - Popp M. Technology of phytonereering: infinite potential, great prospects. *Zdorov'ye Ukrainy = Health of Ukraine*. 2007;(13–14):60–61. (In Russ.)
 - EMA: Committee on herbal medicinal products (HMPC) Assessment report on *Hedera helix l. folium*, European Medicines Agency, London; 2011. Available at: <http://www.ema.europa.eu/ema/>
 - Kotlukov V.K., Kazyukova T.V., Antipova N.V. Phytotherapy of cough in respiratory tract infections in children. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2014;(1):50–54. (In Russ.)
 - Holzinger F., Chenot J.F. 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;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.
 - Sieben A., Prenner L., Sorkalla T., Wolf A., Jakobs D., Runkel F., Häberlein H. Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry*. 2009;48(15):3477–3482. doi: 10.1021/bi802036b.
 - Greunke C., Hage-Hülsmann A., Sorkalla T., Keksell N., Häberlein F., Häberlein H. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β_2 -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;31:92–98. doi: 10.1016/j.pupt.2014.09.002.
 - Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med*. 1997;63(2):125–129. doi: 10.1055/s-2006-957627.
 - Capasso A., Pinto A., Sorrentino R., Capasso F. Inhibitory effects of quercetin and other flavonoids on electrically-induced contractions of guinea pig isolated ileum. *J Ethnopharmacol*. 1991;34(2–3):279–281. doi: 10.1016/0378-8741(91)90048-1.
 - Bedir E., Kirmizipekmez H., Sticher O., Calis I. Triterpene saponins from the fruits of *Hedera helix*. *Phytochemistry*. 2000;53(8):905–909. doi: 10.1016/s0031-9422(99)00503-8.
 - Gülçin I., Mshvildadze V., Gepdiremen A., Elias R. Antioxidant activity of saponins isolated from ivy: alpha-hederin, hederasaponin-C, hederacoside-E and hederacoside-F. *Planta Med*. 2004;70(6):561–563. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15241892>.
 - Holzinger F., Chenot J.F. 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;2011:382789. doi: 10.1155/2011/382789.
 - Schönknecht K., Krauss H., Jambor J., Fal A.M. Treatment of cough in respiratory tract infections - the effect of combining the natural active compounds with thymol. *Wiad Lek*. 2016;69(6):791–798. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28214817>.
 - Tschiggerl C., Bucar F. Influence of saponin plants on the volatile fraction of thyme in herbal teas. *Fitoterapia*. 2011;82(6):903–910. doi: 10.1016/j.fitote.2011.05.006.
 - Sienkiewicz M., Łysakowska M., Denys P., Kowalczyk E. The antimicrobial activity of thyme essential oil against multidrug resistant clinical bacterial strains. *Microb Drug Resist*. 2012;18(2):137–148. doi: 10.1089/mdr.2011.0080.
 - Engelbertz J., Lechtenberg M., Studt L., Hensel A., Verspohl E.J. Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *J Ethnopharmacol*. 2012;141(3):848–853. doi: 10.1016/j.jep.2012.03.025.
 - Braga P.C., Dal Sasso M., Culici M., Galastri L., Marceca M.T., Guffanti E.E. Antioxidant potential of thymol determined by chemiluminescence inhibition in human neutrophils and cell-free systems. *Pharmacology*. 2006;76(2):61–68. doi: 10.1159/000089719.
 - Müller A., Ganzer M., Stuppner H. 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*. 2006;1112(1–2):218–23. doi: 10.1016/j.chroma.2005.10.067.
 - Nauert K., Bentley K., Fibiak B. Laboratory studies of the mucolytic effect of drugs composed of thyme and primrose in a given proportion. *Fitoterapija. Sbornik trudov kongressa = Phytotherapy. Collected works of Congress*; 2005. p. 31
 - Ismail C., Willer G., Steindl H. Bronchipret bei akuter Bronchitis (Eine Kohortenstudie mit Bronchipret® versus chemisch definierte Mukopharmaka). *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin (Schweizerische Zeitschrift für GanzheitsMedizin)*. 2003;15(4):171–175. Available at: <http://www.ganzheitsmedizin.ch/ganzheitsmedizininhalt.html>.
 - Kemmerich B. 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*. 2007;57(9):607–615. doi: 10.1055/s-0031-1296656.
 - Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination 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*. 2006;56(9):652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
 - Drynov G.I., Ivanyushina O.K., Piskun A.M. Treatment of respiratory viral infections in patients with allergic diseases. Reprint, 1–4 p. Morbidity of the population of the Russian Federation. *Zdorov'ye naseleniya i sreda obitaniya = Population health and environment*. 2007;1(166):50–51.

Информация об авторах:

Княжеская Надежда Павловна, к.м.н., доцент кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Бобков Евгений Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии педиатрического факультета, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: ebobkov@outlook.com

Information about the authors:

Nadezhda P. Knyazheskaya, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Pulmonology of the Faculty of Additional Professional Education, Federal State Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia; e-mail: kniajeskaia@mail.ru

Evgeniy V. Bobkov, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of Hospital Therapy of Paediatrics Faculty, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1, Ostrovityanova st., Moscow, 117997, Russia; e-mail: ebobkov@outlook.com