

УДК 616.233-002-08-053.2

ПРОСПАН®: ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПЕДИАТРИИ

В.Г. Майданник**Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца****Prospan®: Opportunities for use in clinical pediatrics****Maidannyk V.G.****A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine**

The article presents the data of numerous studies on the efficacy and safety of the use of dry extract of ivy leaves (Prospan® manufactured by Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Germany). These results were nearly exclusively obtained using the commercial ivy leaves dry extract (EA 575®). Were noted anti-inflammatory, secretolytic, bronchospasmolytic and mucoactive effects were noted. This paper will provide information on the clinical data obtained with this special extract EA 575®, showing the importance of those preparations as a valuable therapeutic option for the treatment of children with respiratory pathology (acute simple bronchitis, acute obstructive bronchitis, bronchopneumonia, bronchial asthma, etc.).

Keywords: Hedera helix (EA 575®), Prospan®, biological activity, bronchitis, safety, efficacy, children.

Проспан®: Возможности применения в клинической педиатрии**Майданник В.Г.****Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев**

В статье представлены данные многочисленных исследований эффективности и безопасности применения сухого экстракта листьев плюща (препарат Проспан® производства компании Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, Германия). Отмечен его секретолитический, бронхоспазмолитический и мукоактивный эффекты, а также высокая эффективность и безопасность применения препарата в лечении детей с респираторной патологией (острый простой бронхит, острый обструктивный бронхит, очаговая бронхопневмония, бронхиальная астма и др.).

Ключевые слова: сухой экстракт листьев плюща, Hedera helix (EA 575®), Проспан®, болезни органов дыхания, острые респираторные заболевания, дети.

Адрес для корреспонденции:

Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; 01004, г. Киев, ул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

Одной из важных современных тенденций усовершенствования терапии различных заболеваний в детском возрасте является более широкое использование фитопрепаратов. Поэтому не случаен интерес врачей к препаратам, полученным из растительного сырья. И в этом плане заслуживает внимания плющ (*Hedera helix* Linne; Araliaceae), вечнозеленое вьющееся растение длиной до 30 м с деревянистым лозообразным стеблем, которое издавна применялось в медицине как лекарственное растение. В последнее время ученые открыли активные вещества, которые действенны при кашле и бронхиальной обструкции [1, 2]. Лекарственным сырьем служат (*Hederae helices folium*) высушенные листья *Hedera helix* Linne. Важные компоненты в их составе – тритерпенсапонины (2,5-6%), из которых около 80% приходится на тритерпенацилгликозид гедеракозид С (1,7-4,8%), гедеракозид D (0,4-0,8%), гедеракозид В (0,1-0,2%) и монодесмозид α -гедерина (0,1-0,3%) [1]. Ферментативным расщеплением гедеракозид легко переходит при отделении обеих глюкоз и рамнозного остатка в α -гедерина [1, 2]. Также листья плюща в незначительных количествах содержат такие гедерасапонины как F, G, H и I. Другими составляющими компонентами являются фитостеролы, фенолы (флавоноиды, антоцианы, кумарины и фенольные кислоты), полиины, эфирное масло, аминокислоты, стероиды, витамины, флавоноиды и другие фенольные субстанции [1,3].

В 1949 году д-р Карл Энгельгард (Karl Engelhard), фармацевт и владелец компании «Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG» в 3-м поколении, начал исследования лечебных свойств растения *Hedera helix*, которое было известно своим свойством устранять кашель. Поводом для проведения этого исследования стали тяжелые приступы кашля у его дочери, страдавшей от коклюша.

В ходе проведенного исследования ученые из лаборатории Энгельгарда обнаружили, что листья – это та часть *Hedera helix*, в котором содержится наивысшая концентрация активных ингредиентов растения. Для получения оригинального действующего вещества препарата Проспан® (Prospran®) был разработан специальный метод экстракции, включающий 30% этанол. Так в 1950 году появился первый лекарственный препарат Проспан® (капли Проспан®). Дальнейшие научные исследования привели к разработке других лекарственных форм, например, Сироп от кашля Проспан® (продается в Германии с 1991 г.). В 100 мл сиропа содержится терапевтически действующая составная часть 0,7 г сухого экстракта листьев плюща (5-7,5:1). При этом не содержится алкоголь, сахар и красители. Экстракт плюща имеет очень приятный вишневый вкус, и поэтому особенно хорошо воспринимается детьми. Сегодня доступны и другие лекарственные формы, включая шипучие таблетки от кашля, суппозитории, таблетки и жидкость в пакетиках.

Фармакодинамика. Как известно, фармакодинамика – это комплекс параметров, характеризующих динамику и выраженность терапевтического эффекта препарата.

Наиболее важными активными ингредиентами сухого экстракта из листьев плюща, входящими в состав препарата Проспан®, в плане эффективности являются тритерпеновые сапонины олеанового типа, которые представлены гедерагенином, α -гедерином и гедеракозидом. Особенно важны для механизма действия α -гедерин и его гликозид гедеракозид С, который можно рассматривать как предшественник (превращается в α -гедерин под действием эстеразы).

Согласно последним данным рабочей группы профессора Hanns Häberlein из Боннского университета (Германия), содержащиеся в листьях сапонины гедеракозид С и α -гедерин вносят свой вклад в эффективность сухого экстракта из листьев плюща, действуя косвенно, на регулирующий механизм симпатической нервной системы. С помощью спектроскопических и иммуногистохимических методов сотрудники этой рабочей группы изучали биохимические эффекты указанных сапонинов. По данным этих исследований, выполненных на модели стимуляции человеческих альвеолярных клеток типа II, основной эффект сухого экстракта из листьев плюща состоит в том, что α -гедерин тормозит эндоцитоз β 2-рецепторов (и, следовательно, препятствует уменьшению их экспрессии). В результате на поверхности клетки присутствует больше функционирующих рецепторов, и нормальный для организма лиганд β 2-рецепторов – адреналин может проявлять больший эффект. Таким образом, сухой экстракт из листьев плюща усиливает сигнал адреналина в дыхательных путях косвенно, через воздействие на β 2-рецепторы [4, 5].

Как известно, β 2-адренергические рецепторы представляют собой тип рецепторов, связанных с G-белком, и, как правило, расположены в бронхиальном тракте. β 2-адренергические рецепторы располагаются в составе клеточных мембран и выглядят как строго организованные структурные единицы, которые являются подвижными и также известны под названием липидных рафтов. Если адреналин, как эндогенный лиганд, связывается с β 2-рецептором, параллельно происходят два важных процесса. Во-первых, адреналин посредством системы цАМФ снижает в бронхиальных клетках концентрацию внутриклеточного кальция, что обеспечивает расслабление гладких мышц бронхов и расширение их просвета. Во-вторых, цАМФ в клетках легочного эпителия способствует образованию и секреции сурфактанта, который уменьшает поверхностное натяжение жидкостной пленки, покрывающей альвеолы, в результате чего менее вязкий секрет легче откашливается и раздражающий кашель успокаивается.



Рис. 1. Механизм действия Проспана®

Условные обозначения: GRK2 (G protein-coupled receptor kinase 2) – протеин G рецепторная киназа 2; β_2 (β_2 -adrenergic receptor) – бета-2-адренергический рецептор; cAMP (cyclic adenosine monophosphate) – циклический аденозинмонофосфат, цАМФ); PKA (cAMP dependent protein kinase A) – цАМФ зависима протеинкиназа A

Если молекулы адреналина в возрастающих количествах присоединяются к связанным с мембраной β_2 -рецепторами, и уровень передачи сигнала превышает известный порог, накапливаются комплексы β_2 -рецептор-лиганд с образованием мембранного кармана на клеточной поверхности и последующей «деактивацией» [рецепторов], т.е. утратой их функции. Если происходит дальнейшее стимулирование, мембрана охватывает комплекс лиганд-рецептор и «интернализует» его путем эндоцитоза, сохраняя в виде эндосомы в цитоплазме клетки. Это приводит к уменьшению количества мембраносвязанных рецепторов и предотвращает превышение сигнала.

Этот двухступенчатый физиологический процесс препятствует перевозбуждению и в любое время обратим, если внеклеточная концентрация лиганда будет падать. Это гарантирует оптимальную передачу сигнала, который необходим для нормального функционирования клетки. Прежде чем рецептор подвергнется интернализации, активация β_2 -рецептора вызывает каскад сигналов. Если рецептор остается в составе клеточной мембраны, адреналин может диссоциировать и реактивировать рецептор.

Недавно было показано, что α - и β -гедерин увеличивают β_2 -адренергическую чувствительность клеток альвеолярного типа II (A549) и человеческих клеток гладких мышц дыхательных путей (HASM) [5]. Это происходит путем ингибирования интернализации β_2 -адренергических рецепторов (β_2AR) в условиях стимуляции. Интернализация β_2AR инициируется фосфорилированиями определенных серинов и треонинов с помощью сАМФ-зависимой протеинкиназы A (PKA) и G-связанных с рецептором киназ (GRK) [5]. Проведенные авторами исследования показали, что в совокупности полученные результаты свидетельствуют, что α -гедерин действует как косвенный ингибитор

GRK2, приводящий к уменьшенной гомологичной десенситивации β_2AR -GFP в клеточной линии, полученной из эмбриональных почек человека (HEK293, human embryonic kidney 293 cells) [5].

По мнению Greunke et al. [6], бронхоспазмолитическое и секретолитическое действие сухого экстракта листьев плюща (EA 575®) можно объяснить увеличением β_2 -адренергической реактивности бронхов. Недавно было показано, что α -гедерин ингибирует интернализацию β_2 -адренергических рецепторов (β_2AR) в условиях стимуляции. Кроме того, было показано, что предварительно обработанные α -гедерином клетки альвеолярного типа II и клетки гладкой мускулатуры дыхательных путей человека, выявили повышенное связывание β_2AR и повышенный уровень внутриклеточного цАМФ соответственно [6]. Однако следует отметить, что β -гедерин в качестве дополнительного компонента, предположительно ответственный за β_2 -миметические эффекты [6].

Недавно Schulte-Michels et al. [7] изучили противовоспалительное действие сухого экстракта листьев плюща (EA 575®) путем воздействия на нуклеарный (транскрипционный) фактор-кВ (NF-кВ), который находится в цитоплазме многих клеток в неактивном состоянии, будучи связанным со своим белком-ингибитором IкВ [8]. Результаты исследования показали снижение транскрипционной активности NF-кВ при воздействии EA 575® как на моноцитах, так и эпителиальных клетках легких человека. EA 575® способен ингибировать транскрипционную активность NF-кВ, частично угнетая его транслокацию в ядро после стимуляции фактор некроза опухоли-альфа (TNF α) [7].

Кроме того, было показано, что фосфорилирование ингибитора нуклеарного фактора NF-кВ (IкВ α) снижается, а фосфорилирование RelA усиливается после предварительной инкубации с EA 575®, что приводит к повышенной стабильности комплекса NFкВ:IкВ α [7]. EA 575® оказывает регулирующее воздействие на путь NFкВ, возможно, путем переключения специфичности IкВ-киназы (IKK) от IкВ α к RelA, что приводит к усиленной стабильности комплекса NFкВ:IкВ α и уменьшению транслокации RelA в ядре [7].

Как известно, RelA (или субъединица p65) – белок из семейства NF-кВ/Rel класса II, одна из основных субъединиц фактора транскрипции NF-кВ [9]. Домен RelA содержит терминальный белковый сегмент, так называемый Rel-гомологичный домен. Этот домен участвует в процессах взаимодействия с ингибитором IкВ, в процессах димеризации и переноса NF-кВ к ядру и связывания с ДНК после активации [10, 11].

В совокупности представленные результаты показывают, что ранее продемонстрированные противовоспалительные свойства EA 575® [12] являются следствием регулирующего воздействия на NF-кВ сигнальный путь, что, вероятно, связано с переключением специфичности IKK. Как обсуждалось выше, это уменьшает транскрипционную активность RelA дуплексным образом, во-первых, путем

стабилизации комплекса с его ингибитором, а во-вторых, путем уменьшения транслокации RelA в ядро. Достигнет ли EA 575[®] этого путем манипулирования скаффолд функцией регуляторной субъединицы NEMO, ведущей к более сильной связи IKK с RelA по сравнению с IκBα, должно стать предметом дальнейших исследований [12].

Таким образом, проведенные исследования показали, что противовоспалительное действие сухого экстракта листьев плюща (EA 575[®]) реализуется через нуклеарный фактор NF-κB, который обладает многоуровневым влиянием на многие регулирующие системы организма (рис. 2).

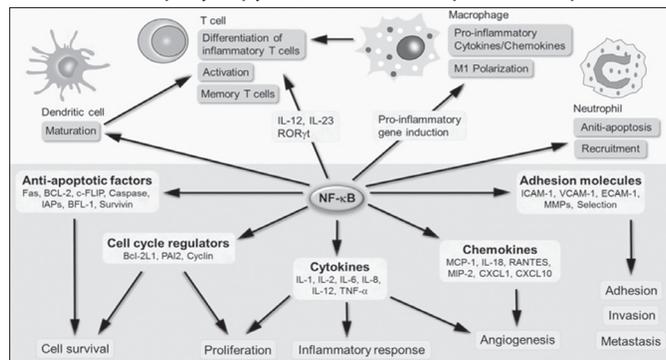


Рис. 2. Участие нуклеарного фактора В (NF-В) в развитии воспаления и его прогрессировании [8].

Условные обозначения: NF-κB – (nuclear factor NF-κB) нуклеарный (транскрипционный) фактор-κB; LPS – липополисахариды; IL – (interleukine) интерлейкин;

Таким образом, представленные результаты проведенных исследований убедительно свидетельствуют, что α-гедерин, входящий в состав препарата Проспан[®], за счет β2-адренергической стимуляции увеличивает продукцию сурфактанта и снижает внутриклеточное содержание ионов кальция (рис. 3). Это снижает вязкость слизи и расслабляет мышцы бронхов, обеспечивая комплексное секретолитическое, бронхолитическое и отхаркивающее действие.



Рис. 3. Патофизиологические эффекты α-гедерина

Еще одним важным аспектом позитивного действия сухого экстракта листьев плюща (EA 575[®]) является его влияние на выделение интерлейкина-6 (IL-6) макрофагами [12]. IL-6 играет ключевую роль в процессе формирования воспалительных процессов, а также в регуляции иммунного ответа на выделение различных цитокинов (рис. 4). IL-6 секретируются, например,

макрофагами дыхательных путей в ответ на различные воспалительные стимулы, в частности, такие как аллергены и респираторные вирусы. Поэтому у пациентов с воспалительными заболеваниями дыхательных путей может быть полезно лечение, направленное на уменьшение образования IL-6 [12].

В этом контексте было проверено влияние экстракта листьев плюща EA 575[®] на индуцированное липополисахаридами (LPS) высвобождение IL-6 из мышиных макрофагов (J774.2). При этом 7 мкг/мл (5 мкМ) кортикостерона служила положительным контролем и была способна уменьшить LPS-индуцированное высвобождение IL-6 на 46±4%. EA 575[®] испытывали в концентрациях от 40 до 400 мкг/мл. EA 575[®] уменьшал высвобождение LPS-индуцированного IL-6 дозозависимым образом и статистически значимым на 25±4%, 32±4% и 40±7% в концентрациях 80, 160 и 400 мкг/мл, соответственно [12].

Экспрессия IL-6, опосредованная NF-κB, отрицательно регулируется β-арестином 2, который представляет собой многофункциональный белок, первоначально идентифицированный как отрицательный адаптер рецепторов, связанных с G-белками (рис. 4) [13, 14]. Это очень важный элемент образования молекул клеточной адгезии путем ингибирования активации NF-κB.

Стимуляция TLR4 с помощью LPS активирует IκB киназу (IKK). Двукратное фосфорилирование IκBα IKK приводит к расщеплению комплекса IκBα/NF-κB. NF-κB транслоцируется в ядре клетки и индуцирует экспрессию IL-6. Активация β2-адренергического сигнального пути индуцирует экспрессию β-арестина 2, который образует комплекс с IκBα/NF-κB в цитозоле. β-арестин 2 стабилизирует IκBα/NF-κB и предотвращает фосфорилирование IκBα с помощью IKK [13, 14].

Представленные данные свидетельствуют о противовоспалительном эффекте EA 575[®], применяемом при терапии хронических и острых воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем.

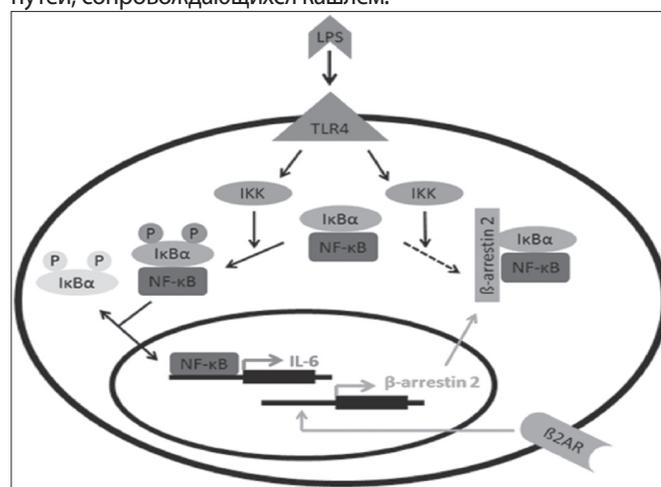


Рис. 4. Механизм опосредования NF-В экспрессии IL-6 [13, 14].

Условные обозначения: NF-κB – (nuclear factor NF-κB) нуклеарный (транскрипционный) фактор-κB; LPS – липополисахариды; IκB – (inhibitor of NF-κB) ингибитор NF-κB; IκBα – ингибитор нуклеарного фактора NF-κB; IKK – (IκB kinase) IκB киназа; IL – (interleukine) интерлейкин; TLR – (Toll-like receptor) Толл-подобные рецепторы.

Экспрессия IL-6, опосредованная NF-κB, отрицательно регулируется β-арестином 2, который представляет собой многофункциональный белок, первоначально идентифицированный как отрицательный адаптер рецепторов, связанных с G-белками (рис. 4) [13, 14]. Это очень важный элемент образования молекул клеточной адгезии путем ингибирования активации NF-κB. Стимуляция TLR4 с помощью LPS активирует IκB киназу (IKK). Двукратное фосфорилирование IκBa IKK приводит к расщеплению комплекса IκBa/NF-κB. NF-κB транслоцируется в ядре клетки и индуцирует экспрессию IL-6. Активация β2-адренергического сигнального пути индуцирует экспрессию β-арестина 2, который образует комплекс с IκBa/NF-κB в цитозоле. β-арестин 2 стабилизирует IκBa/NF-κB и предотвращает фосфорилирование IκBa с помощью IKK [13, 14].

Отхаркивающее и антиэкссудативное действие. Благодаря четкому научному подтверждению эффективности и профиля безопасности препарата Проспан®, он занимает доминирующее положение среди отхаркивающих средств растительного происхождения. Как известно, термином «отхаркивающие средства» обозначают вещества, которые облегчают и ускоряют удаление бронхиального секрета из бронхов и трахеи. Процесс выведения мокроты обеспечивают два механизма: мукоцилиарный клиренс (показатель самоочищающей способности легких) и кашель.

Первоначально в экспериментальных исследованиях было показано, что сапонины оказывают отхаркивающее действие. В частности, было показано, что в мерцательном эпителии кураризированной лягушки сапонины увеличивают секрецию и ускоряют цилиарную активность. Это действие связывают с поверхностно-активными свойствами сапонинов [15]. Как дальнейший механизм действия постулируется, что сапонины стимулируют слизистую оболочку желудка и последовательно, с помощью сенсорных волокон, парасимпатические слизистые железы в бронхах [16].

В дополнение к отхаркивающему действию Vogel [17] и Hiller et al. [18] доказали, что экстракт плюща оказывает антиэкссудативное и противовоспалительное действие.

Спазмолитическое действие. Проведенные в 1974 году исследования сухого экстракта листьев плюща убедительно показали, что он обладает спазмолитической активностью на модели изолированной подвздошной кишки морской свинки (с ацетилхолином как спазмогеном). В этом опыте было выявлено отчетливое зависимое от дозы спазмолитическое действие. При этом 1 г стандартизованного экстракта соответствовал спазмолитической эффективности 10 мг папаверина. Кроме того, экстракты плюща оказывали спазмолитическое действие на модели изолированной кишки кролика и кошки.

Trute et al. [19] также исследовали спазмолитическую активность сухого экстракта листьев плюща (5-7,5:1; средство экстракции: этанол 30%) по сравнению с папаверином на модели изолированной подвздошной кишки морской свинки, причем ацетилхолин использовался как спазмогенная субстанция. Авторы разделяли весь экстракт на фракции и

исследовали отдельные фракции, в какой мере они способствуют спазмолитической активности. Достоверно эффективными оказались сапонины и фенолы сухого экстракта листьев плюща. Был определен показатель папаверин-эквивалент, который оказался равным для α-гедерина около 55, для гедерагенина около 49, для кверцетина около 54, для камфарного масла около 143. Ввиду сравнительно высокой концентрации сапонинов в листьях плюща, нужно исходить из того, что именно они способствуют в первую очередь спазмолитической активности экстракта. На втором месте производные флавоноидов [19].

Несмотря на проведенные исследования, механизм, с помощью которого препараты плюща улучшают функции легких, до конца не до конца понят. Поэтому Wolf et al. [20] протестировали влияние трех основных сапонинов плюща, α-гедерина, гедеракозида С и гедерагенина на сужение и релаксационное поведение изолированных гладких мускульных полосок трахеи крупного рогатого скота по измерениям изометрического натяжения. В результате было показано, что ни одно из тестируемых соединений не изменяло гистамин или метахолин-индуцированное сокращение полосок гладкой мускулатуры. Напротив, индуцированная изопrenalлином релаксация прекомпонентных мышечных полосок, содержащих 100 мкМ метахолина, была значительно увеличена при предварительной обработке 1 мкМ α-гедерина в течение 18 часов. Предварительная обработка гедеракозидом С или гедерагенином не влияла на релаксацию, вызванную изопrenalлином. Впервые бронхолитический эффект α-гедерина был продемонстрирован измерениями изометрического натяжения с использованием полосок гладкой мускулатуры крупного рогатого скота [20].

На основе приведенных результатов был сделан вывод, что α-гедерин увеличивает опосредованную изопrenalлином релаксацию, возможно, путем ингибирования гетерологичной десенситизации, вызванной высокими концентрациями мускариновых лигандов, таких как метахолин [20].

Следует также обратить внимание, что предварительная обработка клеток α-гедерином выявила повышенный уровень внутриклеточного цАМФ в условиях стимуляции. Примечательно, что сапонины, связанные со структурой, такие как гедеракозид С и гедерагенин, не влияли ни на поведение связывания β2-адренергических рецепторов, ни на внутриклеточный уровень цАМФ [21].

Антимикробное действие. Антимикробный спектр действия плюща и его составных компонентов охватывает грампозитивные и грамотрицательные бактерии, дрожжи и грибы, а также различные простейшие [15]. В частности, Majester-Savornin et al. [22, 23] сообщили об антимикробной эффективности *Hedera helix* Linne против лейшманий. В этой связи особенно выделяют гедерасопонин С [1].

Favel et al. [23] исследовали антимикотическую эффективность тритерпенсапонинов *in vitro*. Оказалось, что дериваты гедерагенина имеют широкую активность против различных дрожжей и дерматофитов, α-гедерин оказался

самым действенным противогрибковым средством с высшей активностью против *Candida glabrata* [23, 8]. По данным Moulin-Traffort et al. [24], минимальная ингибирующая концентрация α -гедерина в отношении *Candida albicans* составляет 25 мкг/мл. Посредством трансмиссионной электронной микроскопии авторы показали, что α -гедерин вызывает разрушение клеточной мембраны и, таким образом, приводит к гибели клетки дрожжей [24].

Дальнейшие исследования Segal и Schlosser [25] показали, что плохо растворимые в воде агликоны – это антимикотически активная часть молекулы сапонинов, в то время как сами сапонины представляют только водорастворимую транспортную форму. Из этого можно заключить, что гликозидазы должны находиться в клеточной мембране, чтобы превращать сапонины в их агликоны и активизировать таким образом мембранолитическую активность сапонинов [25].

Действие на эластазу и гиалуронидазу. Исследованиями Facino et al. [26] *in vitro* было показано, что сапонины листьев плюща тормозят активность гиалуронидазы дозозависимо и неконкурентно. IC₅₀ была определена для гедерагенина как 280,4 мкмоль. Гедеракозид С и α -гедерин оказывают весьма слабое ингибирование гиалуронидазы и эластазы. Схожие эффекты отмечены также в отношении сериновой протеазы из поджелудочной железы свиньи: в то время как для гликозидов нельзя было установить никакой ингибирующей активности, IC₅₀ для гедерагенина составляет 40,6 мкмоль [26].

Гепатопротекторные эффекты. Одним из механизмов при химическом повреждении печени является образование реактивных радикалов кислорода. В экспериментах *in vitro* показано, что металлотионин – серосодержащий белок связывающий металлы – может связывать реактивные радикалы кислорода, в частности, гидроксид-радикалы и действовать таким образом гепатопротекторно [27].

Y.P. Liu и J. Liu [28] исследовали гепатопротекторные эффекты α -гедерина. Для этого мышам в течение 3 дней вводили подкожно 10 или 30 мкмоль α -гедерина/кг массы тела. Через 24 часа после последней инъекции исследовали активность ферментных и неферментных антиоксидантных защитных систем в цитозоле печени. Было установлено, что α -гедерин повышал концентрацию глутатиона на 20%, однако не оказывал никакого действия на глутатион-пероксидазу, глутатион-редуктазу и глутатион-серотрансферазу. Активность супероксиддисмутазы и хинон-редуктазы оставались также неизменными. Более высокая доза α -гедерина (30 мкмоль/кг массы тела) уменьшала каталазную активность на 20% [28]. При этом концентрация металлотионина в печени возрастала под влиянием α -гедерина примерно в 50 раз. Параллельно внутрипеченочные концентрации цинка и меди увеличивались на 25% и 80% соответственно. Возрастала также концентрация витамина С на 20%, в то же время введение α -гедерина не оказывало никакого эффекта на внутрипеченочное содержание α -токоферола. Резюмируя результаты этого исследования можно сказать, что α -гедерин увеличивает неферментные антиокси-

дантные защитные механизмы печени, которые способствуют гепатопротекторному действию α -гедерина по отношению к нескольким химическим веществам [28]. Подобные эффекты были выявлены на крысах [29].

В предшествующих опытах Liu et al. [30] показали то, что под влиянием α -гедерина гепатотоксичность кадмия (3,7 мг/кг) достоверно снижалась. Это было подтверждено уменьшением концентраций сывороточной аланинаминотрансферазы и сорбитолдегидрогеназы и результатами гистопатологических исследований печени. Хотя накопление кадмия в печени не происходило, однако, кадмий связывался α -гедерина-индуцированным металлотионином в цитозоле гепатоцитов и поэтому не мог достигать критических концентраций в клеточных органеллах, а именно в клеточном ядре, митохондриях и микросомах. Определение mRNA для металлотионина показало в дальнейшем, что металлотионины I и II синтезируются под влиянием α -гедерина в печени. В противоположность этому содержание металлотионина оставалось в других тканях почти неизменным. Доказанное для кадмия гепатопротекторное действие α -гедерина может переноситься также на другие тяжелые металлы, такие как цинк и железо, так как они также связываются металлотионином [30].

Следующий механизм гепатопротекторного действия α -гедерина связан с его способностью вызывать супрессию цитохрома P450 и его изоэнзимов. В 1995 году Liu et al. [29] исследовали действия трехдневной терапии подкожными инъекциями 10 и 30 мкмоль α -гедерина/кг массы тела на цитохром P450 у мышей. Было установлено, что 30 мкмоль α -гедерина/кг массы тела защищали мышей от поражения печени вызванного парацетамолом, бромбензолом, тетрахлоруглеродом, фурсемидом и тиацетамидом, в то время как гепатотоксичность хлороформа и диметилнитрозамина оставалась неизменной. Результаты этого исследования указывают на то, что в гепатопротекторном действии α -гедерина у мышей имеет значение супрессия цитохрома P450 [29], что было подтверждено и другими исследованиями [31, 32, 33].

Фармакокинетика. Как известно, фармакокинетика препарата – это комплекс параметров, характеризующих всасывание, распределение и выведение его из организма. Перечисленные процессы определяют динамику концентраций препарата в плазме крови, других тканях и жидкостях организма. К сожалению, к настоящему времени в литературе отсутствуют данные по фармакокинетике и биоэквивалентности листьев плюща и приготовленных из них экстрактов. Имеются только фрагментарные данные по фармакокинетике отдельных компонентов *Hedera helix*, в частности таких как гедеракозид С, гедеракозид D и α -гедерин [34].

Клиническое применение и эффективность. В литературе представлены результаты клинических исследований, подтверждающих бронхоспазмолитическое и секретолитическое действие экстрактов из листьев плюща (EA 575®. В частности, Mansfeld et al. [35] исследовали секретолитическое

и бронхоспазмолитическое действие сухого экстракта листьев плюща (Проспан®) у 26 детей (11 девочек, 15 мальчиков) с бронхиальной астмой в рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании. Дети были в возрасте 5-11 лет. Критерием включения была обратимость бронхиальной обструкции (объем форсированного выдоха за 1 секунду) при значении как минимум 10% после ингаляции 200 мкг фенотерола. Критериями исключения были состояния, когда дыхательные пути выдерживали $>0,9$ кПа/л/сек и была необходимость в антибиотикотерапии. Назначение β -симпатомиметиков за 6 часов до опыта не разрешалось [35]. Результатами этого исследования убедительно установлена, наряду с хорошей переносимостью, бронхоспазмолитическая эффективность препарата Проспан® при ректальном и пероральном применении. Причем бронхоспазмолитический эффект наступал довольно быстро (в течение 3 часов). Различия между формами применения не сказывались при назначенных дозировках.

В следующем, также двойном слепом перекрестном исследовании, проведенном Mansfeld et al. [36], впервые изучена эффективность сухого экстракта листьев плюща по сравнению с плацебо под плетизмографическим контролем параметров функции легких. Целью этого проведенного соответственно директивам GCP исследования было подтверждение клинически релевантную и статистически достоверную эффективность сухого экстракта листьев плюща (Проспан®) относительно улучшения нарушений вентиляции у детей с бронхиальной астмой по сравнению с плацебо. Критерии отбора для этого исследования соответствовали по существу таковым в сравнении капель со свечами [36]. В исследование были включены 28 детей (13 девочек и 15 мальчиков) с бронхиальной астмой (средний возраст – 7,8 лет). 4 ребенка были исключены из протокола в связи с интеркуррентной инфекцией. Под воздействием препарата сопротивление дыхательных путей составляло 0,144 кПа/л/сек [36]. В дальнейшем при терапии с сухим экстрактом листьев плюща (EA 575®) интраторакальные объемы газа принимали значения 1,71 -1,55 л и по остаточному объему 1,11-0,97 л. Результаты этого двойного слепого перекрестного исследования подтверждают бронхоспазмолитическую эффективность исследованного в форме капель сухого экстракта листьев плюща (Проспан®).

Gulyas и Lammiein [37] при назначении экстракта листьев плюща (Проспан®) в течение 4 недель у большинства пациентов отмечали в конце терапии улучшение состояния (исчезновение кашля и одышки, увеличение отделяемой мокроты). При этом увеличение отделения мокроты приписывается авторами секретолитическому действию сапонинов. Обращает внимание, что бронхоспазмолитическое действие наступает в течение недели применения препарата и определялось по показателям жизненной емкости [37]. По данным этого исследования очень высокая и высокая эффективность терапии установлена у 65% пациентов, а у 27% получены умеренные результаты. Только у 7% больных, которых лечили

сухим экстрактом листьев плюща, не было отмечено никакого улучшения [37].

Бронхоспазмолитическая эффективность сухого экстракта листьев плюща подтверждена также результатами исследования Gulyas et al. [38].

В рандомизированном двойном слепом параллельном исследовании была показана бронхоспазмолитическая эффективность сухого экстракта листьев плюща (Проспан®), которая была эквивалентна эффективности амброксола [39]. В этом исследовании 99 пациентов в возрасте от 25 до 70 лет с острым и хроническим обструктивным бронхитом получали более 4 недель ежедневно либо 3-5x20 капель препарата Проспан® плюс 3x1 плацебо таблетки, либо 3-5x20 плацебо капли плюс 3x1 таблетки амброксола. Измерялись целевые критерии наряду с клинической симптоматикой и аускультативными параметрами функций легкого (объем форсированного выдоха за 1 секунду, форсированная жизненная емкость, жизненная емкость и др.), которые измерялись перед лечением (базовый уровень) и еженедельно. Для ежедневного изменения скорости потока воздуха получали устройство, которое они могли брать домой [39]. В результате этого исследования по сравнению с амброксолом было показано превосходство препарата Проспан® в сокращении приступов кашля и одышки по сравнению с референсной субстанцией. При терапии экстрактом листьев плюща жалобы у пациентов исчезли полностью, а клинически значительное улучшение отмечено у 55% пациентов. При применении амброксола это значение составило 54% пациентов. Все оценки эффективности были также сравнимы – 55% хороших результатов в группе плюща и 58% в группе амброксола [39].

Результаты исследования, проведенного Lässig et al. [40], убедительно показали, что под влиянием препарата жалобы у больных с обструктивными заболеваниями дыхательных путей достоверно уменьшились. В начале наблюдения у 73% детей отмечался кашель (у 77,0% пациентов – частый кашель и у 23,0% – спорадический), но к концу лечения у 60,4% детей кашель отсутствовал. При этом 36,9% больных жаловались на редкий кашель и только у 2,7% отмечался частый кашель. Кроме того, если до начала лечения экстрактом листьев плюща у большинства детей наблюдалась вязкая мокрота, то в конце терапии этого не было ни у одного пациента. Соответственно возрастало количество детей со свободным дыханием с 31,0% в начале до 82,0% в конце лечения. После четырехнедельного лечения препаратом Проспан® у 55,3% детей отмечалось выздоровление и у 30,4% – существенное улучшение [40].

Весьма интересны данные исследования 248 пациентов с воспалительными и/или обструктивными заболеваниями дыхательных путей в возрасте от 0 до 79 лет (138 женщин и 110 мужчин), из которых 71% (n=176) были моложе 15 лет [41]. За исключением одного пациента все больные жаловались до начала терапии на кашель. Длительность терапии была равна $7,3 \pm 2,4$ дням для сиропа от кашля Проспан® и $35,2 \pm 2,5$ дням для таблеток от кашля Проспан®. В результате лечения

экстрактом листьев плюща у 91,3% больных исчезал первоначально существующий кашель, у 87,5% пациентов облегчалось отделение мокроты, исчезали одышка и респираторные боли – у 57,7% и 60,9% пациентов соответственно. Оценка эффективности лечения у 85,9% пациентов позволила признать результаты очень хорошими и хорошими [41].

Necker et al. [42] представили результаты мультицентрового проспективного постмаркетингового изучения эффективности применения Проспана® у 1350 детей, страдающих хроническим бронхитом, включая больных с наличием бронхиальной обструкции. В исследовании участвовали 135 врачей общей медицинской практики. Период наблюдения составлял 4 недели. Больные получали по ½-2 таблетки Проспана® в зависимости от возраста, содержащих 97,5 или 130 мг экстракта листьев плюща. Результаты исследования свидетельствуют, что к концу лечения кашель исчезал у 92,2% больных, у 94,2% – прекращалось выделение мокроты, у 83,1% исчезала одышка и у 86,9% – респираторная боль [42]. По мнению авторов, Проспан® является весьма эффективным средством для лечения хронического бронхита у детей.

Проведено открытое сравнительное контролируемое исследование с целью оценки клинической эффективности, переносимости и безопасности фитопрепарата, содержащего экстракт листьев плюща (Проспан®), у 263 детей с острой респираторной инфекцией (ОРИ) [43]. Установлено, что назначение Проспана® в первые дни заболевания способствовало сокращению продолжительности сухого и малопродуктивного кашля, улучшению реологии мокроты и дренажной функции бронхиального дерева, уменьшению выраженности бронхиальной обструкции и необходимости применения бронхолитиков, сокращению сроков госпитализации [43]. У детей с ОРИ, протекающей на фоне бронхиальной астмы вне приступа, применение Проспана® сопровождалось снижением частоты развития бронхообструктивного синдрома. По сравнению с другими препаратами от кашля фитопрепарат с экстрактом листьев плюща (EA 575®) оказывает более ранний (на 1-3 день) эффект [43].

Имеющиеся в литературе результаты 5 рандомизированных контролируемых исследований свидетельствуют, что препараты из листьев плюща оказывают положительное влияние на улучшение дыхательных функций у детей с хронической бронхиальной астмой [44].

Наиболее интересным результатом данного исследования представляется динамика течения заболеваний, сопровождавшихся синдромом бронхиальной обструкции. К 4-5-му дню лечения синдром бронхообструкции не регистрировался у всех детей, включенных в исследование [45].

Хорошо известно, что респираторная вирусная инфекция является триггером бронхоспазма у детей с бронхиальной астмой. Профилактика развития приступа на фоне ОРВИ является актуальной задачей и может существенно улучшить качество жизни ребенка. С.И. Барденикова и соавт. [43] наблюдали 23 детей с ОРВИ на фоне бронхиальной астмы в периоде ремиссии основного заболевания. Все дети получали базис-

ную терапию, соответствующую тяжести заболевания, которая при первых симптомах ОРВИ на 7 дней была увеличена в 2 раза, а в комплексную терапию были добавлены антигистаминные препараты. 13 детям с ОРВИ на фоне бронхиальной астмы в комплексной терапии был назначен Проспан®, и они составили основную группу наблюдения. Группа сравнения составила 10 человек с БА и была сопоставима по тяжести и периоду заболевания с основной группой [43]. Согласно представленным результатам, бронхиальная обструкция развилась у трех (22%) детей основной группы на третьи сутки течения ОРВИ. Дыхательные расстройства имели легкую степень тяжести у двух детей (в легких с обеих сторон выслушивались рассеянные сухие хрипы, объем форсированного выдоха за 1-ю с (ОФВ1) 75-79% от нормы). Им продолжено лечение препаратом Проспан®, на фоне чего утяжеления бронхиальной обструкции не наблюдалось. Сухой кашель через сутки стал влажным, продуктивным, к 7 дню болезни уменьшился. Хрипы в легких выслушивались 2 дня. Назначение бронхолитиков не потребовалось. У одного ребенка шести лет, страдающего бронхиальной астмой среднетяжелого течения и получающего базисную терапию ингаляционными кромонами, обструкция на фоне ОРВИ нарастала (ОФВ1 снизилась до 48% от нормы), ввиду чего усилена противовоспалительная и бронхолитическая терапия [43]. В группе сравнения бронхиальная обструкция клинически дебютировала у 4 детей (в 40%), по поводу чего им были назначены ингаляционные бронхолитики, а 3 пациентам – и ингаляционные глюкокортикостероиды [43].

Динамика суммарного индекса симптомов бронхообструкции достоверно продемонстрировала высокую эффективность раннего (в первые 1-2 суток) назначения препарата Проспан® у детей с ОРВИ, страдающих бронхиальной астмой. У этой группы пациентов назначение в комплексной терапии Проспана® в качестве отхаркивающего и секретолитического средства в первые сутки острой респираторной инфекции достоверно уменьшало и вероятность развития приступа бронхиальной астмы [43].

Таким образом, среди разнонаправленных эффектов экстракта из листьев плюща, а именно отхаркивающего, секретолитического и бронхоспазмолитического, наиболее уникальным и отличающим его от других препаратов от кашля (растительных или синтетических), является бронхоспазмолитическое действие. В связи с этим Проспан® можно рекомендовать и при респираторных инфекциях, сопровождающихся обструкцией.

Кроме того, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном перекрестном исследовании 30 детей (средний возраст 9,07 лет; минимальный-максимальный: 6-11), страдающие от частичной или неконтролируемой мягкой стойкой бронхиальной (аллергической) астмы, получали лечение препаратом Проспан® в течение четырех недель в дополнение к их ингаляционной кортикостероидной терапии или плацебо [46]. Авторами были исследованы динамические легочные объемы и расчетные показатели: VC (vital capacity)

– жизненная емкость легких (ЖЕЛ); FVC (forced vital capacity) – форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ); FEV₁ (forced expiratory volume in 1 sek, liter) – объем форсированного выдоха за 1 сек (л) (ОФВ1); MEF₇₅ (mean forced expiratory flow during the 75% of FVC) – объемная форсированная скорость выдоха интервале 75% ФЖЕЛ (МОС_{75%}). В результате проведенного исследования наблюдалось значительное улучшение MEF₇₅₋₂₅, MEF₂₅ и VC после приема оригинального экстракта листьев плюща. В частности, MEF₇₅₋₂₅ изменялся в среднем до 0,115 л/с (P=0,044), MEF₂₅ изменялся в среднем до 0,086 л/с (P=0,041), а VC изменялся в среднем до 0,052 л (P=0,044), но не после лечения плацебо. Однако, относительное изменение FEV₁ и MEF₇₅₋₂₅ при перекрестном анализе не позволило обнаружить эффект от лечения (FEV₁ P=0,6763 и MEF₇₅₋₂₅ P=0,6953) [46]. Таким образом, это исследование показывает, что дети с легкой неконтролируемой бронхиальной астмой, несмотря на регулярную ингаляционную терапию кортикостероидами могут выиграть от дополнительной терапии сухим экстрактом листьев плюща (EA 575[®]).

Количество бокаловидных клеток (goblet cell) и толщина базальной мембраны были обнаружены значительно ниже во 2-й экспериментальной группе, получавшей *Hedera helix*, но статистически значимой разницы между количеством тучных клеток, толщинами эпителиальных и субэпителиальных гладких мышечных слоев между 2-й группой и контролем не было [47]. Когда сравнивали группы экспериментальных животных, получавших *Hedera helix* (100 мг/кг) и дексаметазон (1 мг/кг), толщина эпителия, уровни субэпителиальных мышц, количество тучных и бокаловидных клеток в 3-й группе были значительно улучшены по сравнению со 2-й группой [47]. Хотя введение *Hedera helix* уменьшало только количество бокаловидных клеток (goblet cell) и толщину базальной мембраны в астматических дыхательных путях, дексаметазон улучшал все гистопатологические параметры, за исключением толщины базальной мембраны, лучше, чем *Hedera helix* [47].

На основании полученных результатов был сделан вывод, что введение *Hedera helix* уменьшало количество бокаловидных (эпителиальных) клеток (goblet cell) и толщину базальной мембраны, тогда как дексаметазон улучшал все гистопатологические параметры, за исключением толщины базальной мембраны, лучше, чем *Hedera helix*, в модели хронической астмы у мышей [47]. Авторы считают, что дальнейшие исследования необходимы для оценки влияния *Hedera helix* на дыхательные пути при астме.

Изучена клиническая эффективность сиропа Проспан[®] у больных острым и хроническим бронхитом, у которых была также проведена оценка переносимости, безопасности и наличие побочных эффектов [48]. Постмаркетинговое исследование было проведено в течение 23 месяцев (январь 2003 – ноябрь 2004) в 11 странах Латинской Америки, из них 86,4% больных было обследовано в 4 странах, в частности в Мексике (50,7%), Аргентине (14,7%), Венесуэле (11,2%), Перу (9,8%) и др. Исследователями выступали 3287 врачей, которые наблю-

дали 9657 детей (n = 5181; 53,7%) и взрослых (n = 4476; 46,3%). При исходном клиническом обследовании у пациентов отмечался кашель (100%), выделение мокроты (74,5%), респираторная боль (22%) и одышка (21,9%). После 7 дней терапии с помощью Проспан[®] у 95,1% пациентов наблюдали улучшение или исчезновение симптомов заболевания. В частности, у 93,4% обследованных больных наблюдалось улучшение или исчезновение кашля, у 92,9% – прекращение выделения мокроты, у 91,2% – исчезновение одышки и у 90,8% – респираторной боли [48]. Необходимо отметить, что у 96,6% больных наблюдалась хорошая и средняя (1,4%) переносимость препарата. Кроме того, результаты данного исследования показали, что у тех пациентов, которые получали сироп Проспан[®], дополнительное применение антибиотиков не имело никакой пользы. Более того, на 26% наблюдалось увеличение относительного риска возникновения побочных эффектов [48].

Представленные выше результаты были получены исключительно с использованием сухого экстракта листьев плюща EA 575[®]. Важно подчеркнуть, что все научные доказательства эффективности и безопасности использования фитопрепаратов относятся только к конкретным препаратам и ни в коем случае не могут быть экстраполированы на другие растительные средства, содержащие растения тех же ботанических видов. Продукты, состав которых подобен, могут быть обозначены термином «симиляр» (подобный). Симиляр гарантирует подобие свойств продуктов, но никак не их идентичность. Таким образом, научные данные, накопленные для препарата Проспан, не могут быть экстраполированы на симиляры. Каждому из них необходимо формировать собственную базу данных, основанную на результатах исследования именно данного препарата.

Именно с использованием оригинального экстракта получены многочисленные клинические данные, включающие 18 исследований 65 383 больных, страдающих острыми и хроническими заболеваниями респираторного тракта (острым бронхитом, рецидивирующим бронхитом, хроническим бронхитом, хроническим обструктивным бронхитом, бронхиальной астмой, хронической обструктивной болезнью легких и др.) [49, 50].

Очень интересные и полезные результаты были получены в рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, которое проводилось для оценки эффективности и безопасности экстракта плюща (EA 575[®]) при лечении острого кашля [51]. Под наблюдением находился 181 взрослый пациент с острым кашлем. Больные получали экстракт плюща (EA 575[®]) три раза в день в течение 7 дней. При лечении наблюдалось выраженное раннее начало эффективности, поскольку значительное снижение тяжести кашля было обнаружено в течение 48 часов после первого приема препарата [51].

В литературе было выявлено и проанализировано 10 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), в которых сообщалось о 17 463 больных [52]. Использование экстракта плюща (EA 575®) в РКИ (n = 360) показало статистически значимое превосходство в снижении частоты и продолжительности кашля у больных с острыми инфекциями верхних дыхательных путей.

Проведенные нами исследования по оценке эффективности препарата Проспан® показали, что данный препарат является высокоэффективным и безопасным для лечения детей с респираторной патологией (острый (простой) бронхит, острый обструктивный бронхит, очаговая бронхопневмония, бронхиальная астма и др.) [53, 54, 55]. Причем выраженный положительный эффект наблюдается даже у детей первого года жизни. Назначение препарата в терапевтической дозе приводит к выраженной клинической динамике симптомов заболевания, что проявляется уменьшением одышки, интенсивности кашля и улучшением аускультативной картины. Нормализация скоростных показателей функции внешнего дыхания по данным пикфлоуметрии дает возможность назначать данный препарат детям с обструкцией верхних дыхательных путей [53, 54, 55]. На основании полученных результатов был сделан вывод, что препарат Проспан® по своему фармакотерапевтическому эффекту следует считать высокоэффективным отхаркивающим и бронхолитическим средством, что позволяет рекомендовать его для включения в комплексную терапию респираторной патологии у детей всех возрастных групп.

Сходные результаты были получены у 1350 больных хроническим бронхитом в возрасте от 1 до 98 лет (в том числе 165 детей в возрасте до 12 лет включительно) при использовании препарата Проспан® [56]. Препарат назначался всем включенным в исследование больным и дозировался в соответствии с рекомендациями производителя с учетом возраста пациента. Длительность терапии составила 4 недели. Ко времени завершения лечения позитивная динамика кашля (исчезновение и улучшение), по сравнению с началом терапии, установлена у 92,2% больных, отхождения мокроты – у 94,2%, одышки – у 83,1%, боли в грудной клетке – у 86,9% обследованных [56].

В исследовании, которое было проведено Е.М. Овсянниковой и соавт. [57] с участием 5163 детей в возрасте от 1 мес. до 14 лет, страдающих ларинготрахеитом, трахеитом, бронхитом или их сочетанием и сопровождались кашлем. Все пациенты имели одинаковую тяжесть состояния, длительность болезни и получали, в основном, симптоматическое лечение; в редких случаях, по показаниям – антибактериальную терапию (3%). Проспан® назначали в следующих дозах: детям до года – 2,5 мл 2 раза в день, от 1 года до 6 лет – 2,5 мл 3 раза в день, детям школьного возраста – 5 мл 3 раза в день. Длительность терапии Проспаном® составила в среднем $5,87 \pm 0,43$ дня (на курс лечения не более 1 флакона). Дозирование препарата осуществляли с помощью мерного

стаканчика. Прием Проспана® начинали, как правило, с первых дней заболевания (при обращении к врачу): у 94% детей на 2-3-и сутки от начала заболевания, у 312 (6,0%) пациентов – в первые сутки болезни [57]. В результате комплексной терапии с включением Проспана® в течение 5 дней у всех пациентов отмечалась трансформация сухого кашля во влажный. Среди детей, начавших терапию Проспаном® в первые сутки заболевания, почти в половине случаев (45,8%) не происходило трансформации сухого кашля во влажный: у этих детей кашель вовсе прекращался спустя 2-4 дня от начала лечения.

Кроме того, терапия Проспаном® способствовала более легкому отхождению мокроты. Так, на 3-и сутки лечения у 66% детей кашель стал продуктивным с появлением легкоотделяемой мокроты, а на 4-е 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 Проспана®. У 39% пациентов кашель уже отсутствовал на 5-е сутки от начала терапии, а через неделю кашель прекратился у всех пациентов. Эффективность Проспана® была оценена как отличная (67%) и хорошая (33%) [57].

Клинические исследования по применению Проспана® показали значительное улучшение параметров функции внешнего дыхания у подавляющего большинства пациентов [36].

Итак, обладая мукокинетическим и секретолитическим действием, сравнимым с мукоактивными препаратами других фармакологических групп, Проспан® демонстрирует убедительный бронхоспазмолитический эффект, за счет специфического метаболита α -гедерина, образующегося из сапонинов плюща. Воздействие α -гедерина оптимизирует рециркуляцию β_2 адренорецепторов на поверхность эпителиальных клеток бронхов, увеличивает количество активных β_2 адренорецепторов и усиливает их чувствительность к адреномиметикам, что крайне важно в лечении обструктивных вариантов ОРВИ [58].

На основе этого положения была изучена эффективность Проспана® в комплексной терапии острого обструктивного бронхита [43]. Под наблюдением авторов находилось 65 детей (55 пациентов основной группы и 10 детей группы сравнения), возраст которых составил от 5 месяцев до 13 лет, причем преобладали дети дошкольного возраста. Представляется важным, что дети с проявлениями обструктивного бронхита на фоне ОРВИ в 28% случаев относились к диспансерной группе «часто болеющих». У 38 детей синдром бронхиальной обструкции наблюдался впервые, в остальных случаях отмечалось рецидивирующее течение бронхообструкции на фоне ОРВИ. Детям с легким течением обструктивного бронхита Проспан® назначался без бронхолитической и противовоспалительной терапии. По поводу бронхообструктивного синдрома среднетяжелого и тяжелого течения дети получали бронхолитики и глюкокортикостероиды ингаляционно (Беродуал и Пульмикорт через небулайзер) [43].

Согласно представленных данных у половины пациентов, получавших Проспан®, в течение первых 3 дней отмечалась достаточно быстрая положительная динамика частоты и выраженности кашля, с полным его исчезновением к 7 дню наблюдения в 84% случаев. У пациентов из группы сравнения через неделю от начала терапии кашель сохранялся в 30% наблюдений. На фоне комплексной терапии к 3 суткам наблюдения за счет уменьшения бронхиальной обструкции улучшилось состояние у детей основной группы: экспираторная одышка в покое исчезла, при физической нагрузке – уменьшилась (38% больных). При нагрузке до начала терапии одышка наблюдалась почти в 60% случаев в обеих группах, на третьи сутки – у 40% пациентов, частота в группах была одинакова, однако к 5 дню терапии одышка в группе сравнения была отмечена у 30% детей, в то время как в группе получавших Проспан® лишь у 4,6% детей. Через неделю одышка в покое отмечалась только у детей из группы сравнения [43].

Обращает внимание, что дистантные свистящие хрипы были отмечены у 1/3 детей, а к 5 дню терапии – у 4,6% пациентов основной группы и 10% – группы сравнения. К 7 дню шумного дыхания у наблюдаемых пациентов авторами не отмечено. Физикальные симптомы бронхиальной обструкции до начала терапии были характерны для всех наблюдаемых детей. К 5 дню терапии симптомов бронхообструкции не было более чем у половины детей, получавших Проспан®, и у 1/3 детей из группы сравнения. К 7 дню физикальные признаки синдрома свистящего дыхания сохранялись у 30% детей группы сравнения и лишь у 13,3% пациентов, получавших Проспан®, причем у детей группы сравнения степень клинических проявлений обструкции была выше, что потребовало назначения бронхолитиков [43].

Необходимость в бронхолитиках при поступлении была у 13% детей основной группы и 15% – группы сравнения. На 3 сутки заболевания у части детей клинические признаки обструкции усилились, что потребовало использования бронхолитиков у 23,2% детей, получавших Проспан®, и 80% детей группы сравнения, а к 7 дню терапии – у 4,6% и 30% пациентов соответственно. Следовательно, около 80% детей с острым обструктивным бронхитом при легкой степени тяжести бронхообструкции при раннем назначении Проспана® не нуждались в бронхолитической терапии. Эти результаты представляются достаточно важными, так как в амбулаторной практике порою единственным препаратом, используемым в аналогичных ситуациях, является Эуфиллин, обладающий выраженными побочными эффектами [43].

Клиническая переносимость. По данным Meyer-Wegener et al. [39], из 99 находившихся под наблюдением больных только у 7 были отмечены нежелательные явления при терапии сухим экстрактом листьев плюща, 2 из которых классифицировались врачами как связанные с принятием лекарства. Для амброксола это было 3 из 6 нежелательных явлений, причем одно из нежелательных событий привело к отмене терапии. Однако характер нежелательных явлений авторами

не сообщался. Учитывая низкую частоту нежелательных явлений пациенты в этом исследовании оценили переносимость препарата как хорошую и очень хорошую [39].

В исследованиях Mansfeld et al. [35] и Guiyas и Lammiein [37] переносимость исследованного сухого экстракта листьев плюща в 96% и 92% случаев оценивалась как очень хорошая. Похожие результаты переносимости лекарства были получены в рамках исследования Lässig et al. [40]: ни у кого из наблюдаемых детей не выявлено нежелательных сопутствующих явлений и переносимость была очень хорошей в 98% случаев.

Результаты ретроспективного обследования 52 478 детей (от 0 до 12 лет), которые получали препарат Проспан® для лечения респираторных заболеваний, подтвердили очень хорошую переносимость экстракта [59].

По данным Mansfeld et al. [36] общее количество нежелательных побочных эффектов при использовании Проспана® составило 0,22%. Наиболее важными были гастроинтестинальные побочные эффекты с частотой 0,17% [36].

В опубликованном Hecker в 1999 году исследовании только у одного из 248 наблюдавшихся пациентов после применения препарата появилась кожная аллергическая сыпь, однако не имевшая причинной связи с приемом препарата. Этот пациент получал одновременно парацетамол. Других нежелательных явлений не наблюдалось и 98% пациентов оценили переносимость препарата как «хорошо» и «очень хорошо» [41].

Несколько позже Hecker et al. [42] сообщили о 3 больных (0,2%) из 1350 находившихся под наблюдением, у которых нельзя было исключить побочное действие Проспана®. У двух из этих детей на фоне лечения Проспаном® отмечалась отрыжка и у одного – тошнота.

Очень хорошая переносимость Проспана® также зарегистрирована в возрастной группе детей до 1 года. Только диарея (0,27%) была отмечена как побочный эффект для данной группы детей [59]. Полагают, что желудочно-кишечные расстройства (диарея) обусловлены сорбитолом, содержащимся в сиропе, который оказывает слабительное действие.

Согласно исследованию Fazio et al. [48], безопасность терапии с помощью Проспана® была очень хорошей. Общая частота неблагоприятных событий составили 2,1% (у 198 из 9657 наблюдавшихся больных). Главным образом, среди побочных эффектов наблюдались желудочно-кишечные расстройства (у 1,5% больных; у 149 из 9657 больных), в частности такие как диарея (у 75 больных), боли в животе (у 38 больных), тошнота и рвота (у 26 больных). У 10 больных отмечалась кожная аллергия, а у 39 больных – другие эффекты [48]. Авторы цитированного исследования считают, что гастроинтестинальные эффекты при применении препарата в форме сиропа могут отмечаться из-за содержания сорбитола.

Способ применения и дозы. 100 мл раствора содержат как фармакологически активную составную часть 0,7 г сухого

экстракта листьев плюща (5-7,5:1) (средство экстракции: 30% этанол). Рекомендованная для взрослого дозировка 3 раза в день по 5-7,5 мл раствора, дети школьного возраста и подростки – 2 раза в день по 5 мл раствора и дети от 0 до 6 лет – 2 раза в день по 2,5 мл раствора.

При применении водных растворов для получения одинаковой эффективности по сравнению со спиртовыми растворами доза должна быть увеличена в 2,5 раза. Указанные дозировки учитывают данные Gulyss et al. [38] рандомизированного, двойного слепого, перекрестного исследования у детей с хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей, где была показана эффективность и хорошая переносимость спиртосодержащих и водных форм применения.

Проспан капли для детей 1-4 лет - по 12 капель 3 раза в день, детям 4-10 лет - по 16 капель 3 раза в день, с 10 лет и взрослым - по 24 капли 3 раза в день. Проспан Форте таблетки шипучие для детей 6-12 лет - ½ таблетки 3 раза в день. С 12 лет - по 1 таблетке 2 раза в день.

Длительность лечения определяется видом и тяжестью картины болезни. Тем не менее, она должна составлять при воспалениях дыхательных путей минимум одну неделю. Кроме того, для закрепления терапевтического эффекта, рекомендуется продолжить лечение лекарственным средством еще в течении 2-3 дней после исчезновения симптомов болезни.

Показания к применению. В соответствии с результатами доклинических исследований, которые были подтверждены клиническими наблюдениями, можно заключить, что экстракт листьев плюща имеет бронхоспазмолитическое и отхаркивающее действия и является клинически действенным и хорошо переносимым при заболеваниях дыхательных путей как у детей, так и взрослых [62]. Особенно отчетливое улучшение отмечается в отношении параметров функционирования легких и положительной динамики кашля [63]. В клинических исследованиях установлена бронхоспазмолитическая и секретолитическая эффективность препарата Проспан, полученного из сухого экстракта листьев плюща, независимо от избранной формы применения. Препарат показан больным с острыми воспалениями дыхательных путей, течение которых сопровождается кашлем, а также применим для симптоматического лечения хронических воспалительных заболеваний бронхов [63, 63].

Что касается противопоказаний, то они относятся к индивидуальной чувствительности к отдельным компонентам препарата. Но для препарата «Проспан сироп от кашля» в рубрике "противопоказания" дано следующее указание относительно фруктозы: «при фруктозной непереносимости лечение должно проводиться после консультации с врачом». В отношении побочных действий, то учитывается присутствие сорбитола, поскольку в редких случаях может наблюдаться послабляющее действие при применении препарата на основе сорбитола.

Литература/References

1. Lutsenko Yu., Bylka W., Matawska I., Darmohray R. Ye. *Hedera helix* as a medicinal plant. *Herba Polonica*. 2010; 56(1):83-96.
2. Майданник В.Г., Щупак М.Б., Качалова О.С. та ін. Проспан та можливість його застосування в клінічній педіатрії. *Педіатр., акуш. та гінекол.* 2003; (1):33-38.
3. Hansel R., Keller K., Rimpler H., Schneider G. Hagers *Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1993:460.
4. Greunke C., Hage-H Ismann A., Sorkalla T. et al. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the b2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 31:92-98.
5. Schulte-Michels J., Wolf A., Aatz S. et al. α -Hederin inhibits G protein-coupled receptor kinase 2-mediated phosphorylation of 2-adrenergic receptors. *Phytomedicine*. 2016a; 23(1):52-57.
6. Greunke C., Hage-H Ismann A., Sorkalla T. et al. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the 2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther.* 2015; 31:92-98.
7. Schulte-Michels J., Kessel C., H berlein H., Franken S. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NF B. *Inflammopharmacology*. 2018; May 11.
8. Liu T., Zhang L., Jool D., Sun S. NF- B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther.* 2017; 2:e17023.
9. Pawlowska E., Szczepanska J., Wisniewski K. et al. NF- B-Mediated Inflammation in the Pathogenesis of Intracranial Aneurysm and Subarachnoid Hemorrhage. Does Autophagy Play a Role? *Int J Mol Sci.* 2018;19(4).
10. Sen R., Baltimore D. Multiple nuclear factors interact with the immunoglobulin enhancer sequence. *Cell.* 1986; 80(5):321-330.
11. Schuliga M. NF-kappaB Signaling in Chronic Inflammatory Airway Disease. *Biomolecules.* 2015; 5(3):1266-1283.
12. Schulte-Michels J., Runkel F., Gokorsch S., H berlein H. Ivy leaves dry extract EA 575® decreases LPS-induced IL-6 release from murine macrophages. *Pharmazie.* 2016b; 71(3):158-161.
13. Kizaki T., Izawa T., Sakurai T. et al. 2-Adrenergic receptor regulates Toll-like receptor-4-induced nuclear factor- B activation through -arrestin 2. *Immunology.* 2008; 124(3):348-356.
14. Kizaki T., Shirato K., Sakurai T. et al. Beta2-adrenergic receptor regulate Toll-like receptor 4-induced late-phase NF-kappa B activation. *Mol Immunol.* 2009; 46(6):1195-1203.
15. Hamacher H., Krauss AH-P. *Efeu-Monographie im Rahmen der Aufbereitung nach # 25 Abs. 7 AMG. Kooperation Phytopharmaka*, Köln, Bonn, Frankfurt, Oberursel 1986.
16. Schulz V., Hansel R. *Rationale Phytotherapie*. Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1996:167-168.
17. Vogel G. *Zur Pharmakologie von Saponinen*. *Planta Med.* 1963; 11(3):362-376.

18. Hiller K., Keipert M., Linzer B. Triterpen saponins. *Pharmazie*. 1966; 21(12):713-751.
19. Trute A., Gross J., Mutschler E., Nahrstedt A. In vitro anti-spasmodic compounds of the dry extract obtained from *Hedera helix*. *Planta Med*. 1997; 63(2):125-129.
20. Wolf A., Gosens R., Meurs H., Hberlein H. Pre-treatment with α -hederin increases - adrenoceptor mediated relaxation of airway smooth muscle. *Phytomedicine*. 2011; 18(2-3):214-218.
21. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T. et al. 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.
22. Majester-Savornin B., Elias R., Diaz-Lanza A.M. et al. Saponins of the ivy plant, *Hedera helix*, and their leishmanicidal activity. *Planta Med*. 1991; 57(3):260-262.
23. Favel A., Steinmetz M.B., Regli P. et al. In vitro antifungal activity of triterpenoid saponins. *Planta Med*. 1994; 60(1):50-53.
24. Moulin-Traffort J., Favel A., Elias R., Regli P. Study of the action of alpha-hederin on the ultrastructure of *Candida albicans*. *Mycoses*. 1998; 41(9-10):411-416.
25. Segal R., Schlosser E. Role of glycosidases in the membranolytic, antifungal action of Saponins. *Arch Microbiol*. 1975; 104(2):147-150.
26. Facino R.M., Carini M., Stefani R. et al. Anti-elastase and anti-hyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscusaculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency. *Arch Pharm (Weinheim)*. 1995; 328(10):720-724.
27. Iszard M.B., Liu J., Klaassen C.D. Effect of several metallothionein inducers on oxidative stress defense mechanisms in rats. *Toxicology*. 1995, 104(1-3):25-33.
28. Liu Y.P., Liu J. Effect of alpha-hederin on hepatic detoxifying systems in mice. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1997; 18(1):33-36.
29. Liu J., Liu Y., Bullock P., Klaassen C.D. Suppression of liver cytochrome P450 by alpha-hederin: relevance to hepatoprotection. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1995; 134(1):124-131.
30. Liu J., Choudhuri S., Liu Y. et al. Induction of metallothionein by alpha-hederin. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1993;121(1):144-151.
31. Jeong H.G., Park H.Y. The prevention of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice by alpha-hederin: inhibition of cytochrome P450 2E1 expression. *Biochem Mol Biol Int*. 1998; 45(1):163-170.
32. Jeong H.G. Suppression of constitutive and inducible cytochrome P450 gene expression by alpha-hederin in mice. *Biochem Mol Biol Int*. 1998; 46(2):1019-1026.
33. Shi J.Z., Liu G.T. Effect of alpha-hederin and sapindoside B on hepatic microsomal cytochrome P-450 in mice. *Zhongguo Yao Li Xue Bao*. 1996; 17(3):264-266.
34. Yu M., Liu J., Li L. et al. Pharmacokinetic parameters of three active ingredients hederacoside C, hederacoside D, and α -hederin in *Hedera helix* in rats. *J Sep Sci*. 2016;39(17):3292-3301.
35. Mansfeld H.J., Hohre H., Repges R., Dethlefsen U. Sekretolyse und Bronchospasmodolyse. *TW Padiatrie*. 1997; 10(3):155-157.
36. Mansfeld H.J., Hohre H., Repges R., Dethlefsen U. Therapie des Asthma bronchiale mit Efeublätter Trockenextrakt. *MMW*. 1998; 140(3):26-30.
37. Gulyas A., Lammlein M.M. Zur Behandlung von Kindern mit chronisch-obstruktiver Bronchitis. *Sozialpadiatrie*. 1992; 214(8):632-634.
38. Gulyas A., Repges R., Dethlefsen U. Konsequente Therapie chronisch-obstruktiver Atemwegserkrankungen bei Kindern. *Atemweg- und Lungenkrankheiten*. 1997; 23(5):291-294.
39. Meyer-Wegener J., Liebscher K., Hettich M., Kastner H.G. Efeu versus Ambroxol bei chronischer Bronchitis. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*. 1993; 69(3):61-66.
40. Lässig W., Generlich H., Heydolph F., Paditz E. Wirksamkeit und Vertraglichkeit efeuhaltiger Hustenmittel-Prospan® Kindersaft bei rezidivierenden obstruktiven Atemwegserkrankungen. *TW P diatrie*. 1996; 9:489-491.
41. Hecker M. Wirksamkeit und Vertraglichkeit von Efeuextrakt bei Patienten mit Atemwegs-erkrankungen. *Natura Med*. 1999; 14(2):28-33.
42. Hecker M., Runkel F., Voelp A. Behandlung chronischer Bronchitis mit einem Spezialextrakt aus Efeublättern - multizentrische Anwendungsbeobachtung mit 1350 Patienten. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2002; 9(2):77-84.
43. Барденикова С.И., Зайцева О.В., Новожилова Л.Н. и др. Некоторые аспекты патогенетической терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2008; 7(1):40-46.
44. Hofmann D., Hecker M., Vlp A. Efficacy of dry extract of ivy leaves in children with bronchial asthma – a review of randomized controlled trials. *Phytomedicine*. 2003; 10(2-3):213-220.
45. Голобородько К.А. Применение препарата проспан у детей – обоснованный выбор в терапии ОРЗ. *Практика педиатра*. 2010; (5):34-37.
46. Zeil S., Schwanebeck U., Vogelberg C. Tolerance and effect of an add-on treatment with a cough medicine containing ivy leaves dry extract on lung function in children with bronchial asthma. *Phytomedicine*. 2014; 21(10):1216-1220.
47. Hocaoglu A.B., Karaman O., Erge D.O. et al. Effect of *Hedera Helix* on Lung Histopathology in Chronic Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2012; 11(4):316-323.
48. Fazio S., Pouso J., Dolinsky D. et al. Tolerance, safety and efficacy of *Hedera helix* extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: A prospective, open, multicentre postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine*. 2009; 16(1):17-24.

49. Guo R., Pittler M.H., Ernst E. Herbal medicines for the treatment of COPD: a systematic review. *Eur Respir J.* 2006; 28(2):330–338.
50. Lang C., R ttger-L er P., Staiger C. A Valuable Option for the Treatment of Respiratory Diseases: Review on the Clinical Evidence of the Ivy Leaves Dry Extract EA 575®. *Planta Med.* 2015; 81(12-13): 968–974.
51. Schaefer A., Kher M.S., Giannetti B.M. et al. A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough. *Pharmazie.* 2016; 71(9):504–509.
52. 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.
53. Майданник В.Г., Дука К.Д., Качалова О.С. та ін. Ефективність застосування проспану при захворюваннях органів дихання у дітей. *Педіатр., акуш. та гінекол.* 2003; (4):21-26.
54. Майданник В.Г., Свойкіна С.Ю. Ефективність та безпечність застосування проспану при гострому бронхіті у дітей. *Педіатр., акуш. та гінекол.* 2006; (3):49-51.
55. Maidannik V., Duka E., Kachalova O., Efanova A., Svoynkina S. et al. Efficacy of Prospan application in children's diseases of respiratory tract. *Pediatrics, Toxicology and Gynecology.* 2003; (4):1-7.
56. Hecker M., Runkel F., Voelp A. Behandlung chronischer Bronchitis mit einem Spezialextrakt aus Efeubl ttern - multi-zentrische Anwendungsbeobachtung mit 1350 Patienten. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2002; 9(2):77-84.
57. Овсянникова Е.М., Коровина Н.А., Захарова И.Н., Юркив И.Я. Эффективность и переносимость препарата Проспан® при лечении воспалительных заболеваний респираторного тракта у детей (по результатам многоцентрового исследования). *Педиатрия.* 2007; 86(5):88-93.
58. Сорока Н.Д., Гомозова С.П., Кречмар Е.А. Эффективность и безопасность клинического применения сухого экстракта листьев плюща в лечении заболеваний органов дыхания у детей. *Пульмонология.* 2008; (4):86–92.
59. Kraft K. Vertr glichkeit von Efeubl ttertrockenextrakt im Kindesalter (Tolerability of dried ivy leaf extract in children). *Zeitschrift fur Phytoterapie.* 2004; 25(4):179–181.
60. Johnke H., Bjarnason B. [Contact dermatitis allergy to common ivy (*Hedera helix* L.)]. *Ugeskr Laeger.* 1994;156(25):3778-3779.
61. Schulz V., Hansel R. *Rationale Phytolherapie.* Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1996:167-168.
62. Prospan-the bronchosecretolytic and antiitussive drug. *ZFA (Stuttgart).* 1976; 52(10):546-548.
63. Duchtel-Bruhl A. Results of treatment in spastic bronchitis in childhood using Prospan. *Med Welt.* 1976; 27(10):481.

Сведения об авторе:

Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав. кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; 01004, г. Киев, ул. Л. Толстого, 10; e-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданник, 2018