



# Лечение кашля: простые ответы на сложные вопросы

**3 ноября 2015 г. в Киеве состоялась научно-практическая телеконференция с международным участием «Лечение кашля с позиций доказательной медицины. Простые ответы на сложные вопросы», организованная при поддержке Представительства Альпен Фарма АГ. В мероприятии, транслировавшемся онлайн в режиме реального времени, приняли участие врачи Киева, Одессы, Черновцов, Хмельницкого, Днепропетровска, Харькова и Запорожья.**

Ключевой темой для обсуждения стала терапия кашлевого синдрома и эффекты оригинального сухого экстракта листьев плюща обыкновенного EA 575 при лечении кашля, представленного на рынке в виде линии бренда Проспан®.

Копилку позитивных эмоций приглашенных на мероприятие врачей дополнили возможность пообщаться с коллегами и зарубежными гостями, интеллектуальная викторина с приятными сюрпризами, доступный формат подачи информации при безукоризненной технической поддержке и, наконец, царившая на встрече дружеская атмосфера.

## Путешествие во времени

Доклад «Инновационные технологии на страже здоровья: вчера и завтра» представил **руководитель экспортного отдела компании Engelhard Arzneimittel Маркус Ковик (г. Франкфурт-на-Майне, Германия).**

— Engelhard Arzneimittel — компания с более чем 140-летним опытом. Начало ее истории датируется 1826 г., когда во Франкфурте-на-Майне была открыта аптека Zur Rose. В то время по улицам еще не ездили машины, а для приобретения лекарства необходимо было сделать предварительный заказ у фармацевта.

На выставке паровых машин в Лондоне в 1872 г. основатель компании Zur Rose приобрел инновационное устройство и начал применять его при производстве лекарств; фактически этот момент стал новой точкой отсчета и официальным днем рождения компании Engelhard Arzneimittel — но уже не как аптечного учреждения, а в статусе фармацевтического предприятия.

## Интересный факт

*Примечательно, что в то время предприятие располагалось по соседству с домом знаменитого поэта и мыслителя Иоганна Вольфганга Гете. К сожалению, история умалчивает о том, был ли он потребителем средства ISLA toos (первого в Германии «готового» препарата, выпуском которого ознаменовался 1860 год), но огромная популярность данного лекарства среди горожан позволяют предполагать это с высокой долей вероятности.*

Сегодня компанией Engelhard Arzneimittel, в которой работает около 360 сотрудников, руководит уже пятое поколение семьи основателя — Оливер и Ричард Энгельхарды. Многие транснациональные компании для снижения стоимости продукции переносят производство в другие страны (Индию, Пакистан и др.). Компания Engelhard Arzneimittel производственные мощности, а также центр исследования и развития оставила в Германии с целью обеспечить традиционное немецкое качество продукции. Сегодня компания экспортирует свою продукцию более чем в 100 стран со строгим контролем качества производства.

Почти полуторазековая история Engelhard Arzneimittel была щедрой на победы и яркие профессиональные свершения: компания одной из первых получила лицензию на производство пенициллина (в 1949 г.), стала автором таких лекарственных «бестселлеров», как Проспан® (применяется для купирования всех видов

кашля), Трахисан (используется при инфекциях и боли в горле), Исла-Минт/Исла-Моос (средства на основе исландского мха для устранения осиплости и охриплости голоса), Тирозур (предназначен для заживления инфицированных ран, в том числе ожоговых, на всех стадиях процесса) и др.

Проспан® сироп впервые был представлен в Германии еще в 1991 г., а спустя всего 4 года отнесен к средствам рациональной фитотерапии. В 2000-х гг. был раскрыт механизм действия экстракта плюща и разработаны его новые лекарственные формы (раствор, таблетки, шипучие таблетки). Препарат Проспан® обладает одной из самых больших доказательных баз: результативность его применения оценивали в международных клинических исследованиях с участием более чем 65 тыс. человек. Как свидетельствуют статистические данные за 2014 г., в Германии Проспан® сироп является безусловным лидером в статистике педиатрических назначений, а частота его применения и уровень продаж исчисляются цифрами с шестью нулями: без малого 6 млн упаковок сиропа Проспан покупают в аптеках Германии за год (доля рынка достигла почти 15%).

## Интересный факт

*Проспан® — бренд с международной известностью; он входит в Top-3 в категории средств против кашля более чем в 40 государствах (включая Австрию, Францию, Германию, Хорватию, Словению, Эстонию, Литву и др.).*

В 2015 г. в Украине были представлены 3 новые разработки компании — Проспан® капли 20 мл, Проспан® сироп 200 мл и Проспан® таблетки № 20. Столь широкий ассортимент лекарственных форм позволяет пациентам выбрать инструмент для борьбы с кашлем на любой вкус и цвет, причем как в прямом, так и в переносном смысле.

## Раскрывая секреты природы

Профессор кафедры клеточной биологии и молекулярных исследований лекарственных средств Университета биохимии и молекулярной биологии (г. Бонн, Германия) Ханс Хаберляйн детально и доступно описал на клеточном и молекулярном уровнях механизм действия оригинального сухого экстракта листьев плюща (EA 575®).

— Кашель является стрессовым фактором для организма и вызывает продукцию адреналина. Последний, в свою очередь, связывается с  $\beta_2$ -адренорецепторами ( $\beta_2$ -АР), расположенными на поверхности альвеолоцитов II типа; при этом выделяется значительное количество цАМФ, стимулирующего продукцию сурфактанта в просвет дыхательных путей (ДП) и снижающего вязкость мокроты. С помощью данного механизма реализуется секретолитический эффект. Параллельно адреналин влияет и на  $\beta_2$ -АР, локализирующиеся в гладкой мускулатуре бронхов, что также сопровождается усилением выработки цАМФ и снижением концентрации кальция внутри клетки; в результате наступает миорелаксация, устраняется бронхоспазм.

К сожалению, такие компенсаторные возможности организма лимитированы количеством активных рецепторов



на клеточных мембранах. Адреналин соединяется с  $\beta_2$ -АР, образует комплекс рецептор/лиганд и стимулирует образование цАМФ. При достижении определенной концентрации цАМФ указанный комплекс перемещается по цитоплазматической мембране и достигает т. н. окаймленных полостей, где погружается внутрь клетки (интернализируется) путем эндоцитоза. Вследствие этого количество активных  $\beta_2$ -АР на поверхности клеток уменьшается. В лабораторных условиях нами был выполнен следующий эксперимент: нативные альвеолоциты II типа были предварительно обработаны 1 мкмоль  $\alpha$ -гедерина, наиболее активного ингредиента экстракта плюща, в течение 24 ч, а затем подвергнуты воздействию 10 мкмоль тербуталиа (провоцирующего интернализацию  $\beta_2$ -АР). Было установлено, что в обработанных  $\alpha$ -гедерином клетках блокировался процесс интернализации, активные  $\beta_2$ -АР сохранялись на поверхности клетки, на основании чего сделан вывод относительно способности  $\alpha$ -гедерина опосредованно повышать  $\beta$ -адренергический ответ.

Кроме того, в экспериментальных условиях мы также изучали способность  $\beta_2$ -АР к образованию комплекса рецептор/лиганд: определен базовый уровень связывания клеток, а затем оценен аналогичный параметр для клеток, предварительно обработанных  $\alpha$ -гедерином в разных концентрациях — от 0,1 до 1 мкмоль. На фоне стимуляции способность рецепторов к образованию рецептор/лиганд существенно возрастала и коррелировала с концентрацией  $\alpha$ -гедерина. Аналогичные данные получены относительно продукции цАМФ: она повышалась примерно на 30% после предварительного воздействия на клетку  $\alpha$ -гедерина. Усиление связывающей способности  $\beta_2$ -АР и синтеза цАМФ вследствие обработки клеток  $\alpha$ -гедерином указывает на повышение  $\beta$ -адренергического влияния.

Механизм, посредством которого  $\alpha$ -гедерин подавляет интернализацию  $\beta_2$ -АР, достаточно тонкий и сложный. Процессу погружения рецептора в клетку предшествует двойное фосфорилирование с участием протеинкиназы А и G-протеинкиназы-2. Если сравнивать  $\alpha_2$ -АР с почтовой корреспонденцией, то первое фосфорилирование, обеспечивающееся протеинкиназой А (фосфорная группа в позиции 345/346), — это нанесение на него марки, а второе, осуществляющееся при участии фермента GPK2 (киназы рецепторов, связанных с G-белком; фосфорная группа в позиции 355/356), — указание адреса. Таким образом, имеются все необходимые данные для доставки «письма» в окаймленные полости с целью последующей интернализации.

После стимуляции изопrenalином существенно интенсифицируется процесс фосфорилирования с помощью протеинкиназы А, при применении ингибитора данного фермента он снижается до исходного уровня. В рамках эксперимента

удалось установить, что  $\alpha$ -гедерин оказывает сопоставимые с изопrenalином эффекты — не подавляет протеинкиназу А.

Аналогичный опыт относительно влияния  $\alpha$ -гедерина на фосфорилирование посредством GPK2 продемонстрировал дозозависимое угнетение его активности; то есть в данной ситуации на «письмо» ( $\beta_2$ -АР) наклеена марка, но при этом не написан адрес, а значит доставка в пункт назначения (окаймленные полости для интернализации) не может быть осуществлена. Я чрезвычайно горжусь тем, что столь важное открытие, облегчающее задачу исследователей в расшифровке терапевтических свойств сухого экстракта листьев плюща, сделал мой сын, Феликс Хаберляйн.

Вместе с тем следует учитывать, что имеющиеся данные не могут быть автоматически экстраполированы на другие экстракты на основе данного растения. Для обеспечения высочайшего качества продукции и количества продукции БАВ в конечном продукте необходимо строгого соблюдения одинаковых условий выращивания и сбора лекарственных растений, максимально контролируемое и стандартизированное управление процессами. Состав экстракта определяется множеством факторов (концентрацией активных веществ, их размером и гомогенностью, временем и методом экстракции и пр.). Поликомпонентный состав экстракта EA 575®, содержащий  $\alpha$ -гедерин, гедеракозид С (является пролекарством и трансформируется впоследствии в  $\alpha$ -гедерин), рутин, хлорогеновую кислоту и др., представляет собой коммерческую тайну и не может быть скопирован другими компаниями со 100% точностью.

Обширный метаанализ работ, посвященных клиническому применению экстракта EA 575®, выполнили С. Lang и коллеги. Результаты данной работы, подтверждающие многочисленные преимущества Проспана, опубликованы в Planta Med в 2015 г. Закономерно, что несоответствие профиля активных соединений препаратов-аналогов такому уникальному экстракту Проспана может обуславливать отличия по параметрам биодоступности действующих веществ, эффективности и безопасности.

Подавляя фосфорилирование  $\beta_2$ -АР, реализующееся при участии GPK2,  $\alpha$ -гедерин способствует повышению количества рецепторов на поверхности клеток и усилению продукции цАМФ, благодаря чему:

- возрастает синтез сурфактанта (секретолитическое действие);
- снижается уровень кальция внутри клетки (устранение бронхоспазма).

В результате Проспан® расширяет компенсаторные возможности организма в борьбе против кашля.

## Интересный факт

*Проспан® не входит в списки лекарств, запрещенных к применению у спортсменов.*





### Аргументы, обоснования, доказательства

«Убеждает то, что доказано», — уверен заведующий кафедрой педиатрии № 4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца (г. Киев), академик НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Виталий Григорьевич Майданник, представивший вниманию аудитории анализ результатов клинических исследований и безопасности сухого экстракта листьев плюща обыкновенного (выющегося) — *Hedera helix*.

— Экстракт из листьев плюща содержит множество активных компонентов: три-терпеновые сапонины ( $\alpha$ -гедерин, гедеракозид С), гедерасапонины В, D, F, G, H, I, фитостеролы, полиины, эфирные масла, флавоноиды и др. На сегодняшний день выполнено более 20 международных клинических исследований с использованием данного оригинального экстракта, которые включали свыше 65 тыс. участников. Эффективность Проспана (экстракт EA 575\*) изучалась при респираторной патологии (в т. ч. при необструктивном/обструктивном бронхите, рецидивирующем бронхите, бронхиальной астме и др.). Метаанализ 10 работ (n=1014) был осуществлен группой ученых под руководством С. Lang в 2015 г.

В более ранних испытаниях, не вошедших в указанный метаанализ и выполненных в том числе и отечественными клиницистами, определяли влияние Проспана (сиропа и капель для приема внутрь) при хроническом обструктивном заболевании легких (Gulyas et al., 1992, 1997), рецидивирующей патологии, сопровождающейся бронхообструкцией (Lassing et al., 1996); а также при остром бронхите (Tjesic-Rdinkovic D. et al., 2002; Майданник В.Г. и соавт., 2003; Болыбот Ю.К. и соавт., 2004; Fazio S. et al., 2005; Крючко Т.А., 2006; Беш Л.В., 2007).

В выполненном нами исследовании, результаты которого были опубликованы в 2003 г., проводилось сравнение эффективности Проспана и амброксола у 72 пациентов в возрасте от 7 мес до 15 лет с диагностированной бронхолегочной патологией (ОРВИ, острым и рецидивирующим бронхитом, бронхиальной астмой, пневмонией, муковисцидозом); 53 участника получали Проспан®, 19 — амброксол. Терапия с использованием Проспана продемонстрировала ряд преимуществ в сравнении с применением амброксола: наблюдалась более выраженная динамика угасания хрипов (29 vs 36% на 7-е сутки и 8 vs 26% на 14-е сутки соответственно), исчезновения одышки (0 vs 11% на 7-е сутки соответственно;  $p < 0,05$ ), нормализации показателей функции внешнего дыхания (нарушения сохранялись у 7 и 69% пациентов соответственно;  $p < 0,01$ ). В рамках исследования использовался новый метод для оценки респираторной функции на основе акустических сигналов, разработанный в Институте гидромеханики НАН Украины. Он также подтвердил преимущества Проспана в отношении купирования хрипов. При оценке эффективности лечения врачами и родителями пациентов полученный результат оценивали как хороший и отличный приблизительно 90% опрошенных.

В исследовании группы ученых под руководством профессора Л.В. Беш (2007) сопоставлялись эффективность и безопасность Проспана и амброксола при остром обструктивном бронхите у детей. Выявленное бронхолитическое действие (на 2-е сутки лечения частота применения пациентами сальбутамола была в 1,5 раза меньше среди получавших Проспан®) свидетельствует о рациональности включения Проспана в комплексную терапию бронхообструктивного синдрома.

### Интересный факт

**Проспан® сироп не содержит спирта.**

Заслуживают внимания результаты работы S. Fazio и соавт. (2005), выполненной

в ряде стран Латинской Америки (Чили, Колумбия, Аргентина, Гватемала, Парагвай, Перу, Венесуэла, Эквадор, Мексика, Уругвай и др.). О ее масштабности свидетельствует количество задействованных в испытании клиницистов (n=3287) и участников (n=9657, 53,7% — дети). В исследование включали пациентов с острым бронхитом (возраст от 0 до 90 лет); критериями исключения служили наличие тяжелой кардиоваскулярной патологии и заболеваний легких, прием муколитиков и/или противокашлевых средств, гиперчувствительность к экстракту листьев плюща, нарушение толерантности к фруктозе, беременность. Проспан® сироп применяли с частотой 3 р/сут: у детей в возрасте от 0 до 5 лет — по 2,5 мл, больных 6-12 лет — по 5 мл, пациентов старше 12 лет — по 7,5 мл. Длительность терапии составляла 7 дней.

У участников наблюдались респираторный болевой синдром (у 22%), одышка (у 21,9%), наличие мокроты (у 74,5%), кашель (у 100%). На фоне использования Проспана улучшение/исчезновение кашля регистрировалось у 93,4% пациентов; выделения мокроты — у 92,9% больных; одышка и респираторной боли — у 91,2 и 90,8% участников соответственно. Проспан® хорошо переносился в 97% случаев. Эффективность и переносимость у детей и взрослых оказалась сопоставимой — на уровне 95-97%. При сравнении монотерапии Проспаном с комбинацией Проспана и антибиотиков ухудшения профиля безопасности не выявлено.

Проспан® отличается выраженным отхаркивающим, бронходилатационным и противокашлевым действием. Считается, что редкие гастроинтестинальные проявления, возникающие при применении сиропа Проспан®, обусловлены содержанием в нем сорбитола. Противопоказано назначать препарат пациентам с индивидуальной гиперчувствительностью, нежелательно — в период лактации и в случае непереносимости фруктозы.

Растительное происхождение, высокая эффективность и многообразие терапевтических свойств, высочайший профиль безопасности, простота и удобство дозирования относятся к неоспоримым достоинствам линейки Проспан® и подтверждают целесообразность широкого использования этих средств в клинической практике. Я уверен, что в будущем медицинское сообщество ожидает еще множество открытий, касающихся уникальных особенностей сухого экстракта листьев плюща.

### Вопрос — ответ

Формат мероприятия не ограничивал общение сухой констатацией фактов, а предполагал диалог между экспертами и практическими специалистами. И в киевской аудитории, и в студиях городов, дистанционно участвующих в телемосте, прозвучало большое количество дополнительных вопросов.

**?** Можно ли применять Проспан® с помощью небулайзера?

— Из всех средств линейки, которые уже зарегистрированы в Украине и скоро появятся на аптечных полках, для осуществления ингаляций через небулайзер подходит только Проспан® капли; остальные формы применяются перорально.

**?** Внесен ли Проспан® в протоколы лечения респираторной патологии у детей и взрослых в Германии?

— В настоящее время регистрационные органы обсуждают необходимость его внесения в схемы лечения детей; скорее всего, решение будет положительным.

**?** Насколько высок риск аллергизации при терапии Проспаном?

— Значительным аллергенным потенциалом обладает такой компонент свежих листьев плюща, как фалькаринол. Однако в процессе экстракции его исключают из состава, следовательно, нет оснований опасаться повышения частоты аллергических реакций при лечении экстрактом EA575.

**?** Чем объясняется селективность действия  $\beta$ -гедерина в отношении  $\beta_2$ -АР?

— Его точка приложения — блокирование фосфорилирования, опосредованного GPK2, а этот фермент специфичен именно для  $\beta_2$ -АР.

**?** Можно ли сказать, что на сегодня раскрыты все механизмы влияния Проспана?

— И да, и нет. Ученым удалось расшифровать секретолитические и бронхолитические свойства Проспана, но пути реализации противовоспалительного действия сухого экстракта листьев плюща требуют дальнейшего изучения.

**?**  $\alpha$ -Гедерин оказывает дозозависимое угнетающее влияние на процесс фосфорилирования. Какое содержание данного вещества в лекарственных формах можно считать оптимальным?

— При использовании Проспана секретолитический эффект и устранение бронхоспазма наблюдаются достаточно быстро, как правило, в течение 2 дней. За счет способности  $\alpha$ -гедерина накапливаться достигается концентрация, обеспечивающая терапевтический эффект.

**?** Разрешено ли назначение Проспана в виде сиропа детям в возрасте до 1 года, беременным?

— Пациенты младшей возрастной категории принимали участие в клинических

испытаниях по применению Проспана сиропа, при этом были получены хорошие результаты. Однако официально зарегистрированным и указанным в инструкции показанием является возраст  $>1$  года. Что касается периода беременности, назначать Проспан® следует осторожно с учетом индивидуального риска.

**?** Где выращивают плющ для производства Проспана?

— Отличительная черта Engelhard Arzneimittel — наличие собственных плантаций по выращиванию лекарственных растений (они расположены вблизи побережья Средиземного моря), четкая стандартизация технологических процессов, что позволяет гарантировать чистоту продукта, его действенность и безопасность. Поскольку метеосостояние непредсказуемо и изменчиво (лето может оказаться жарким и сухим или, напротив, дождливым), площади плантаций в разы превышают потребности компании. И если, например, погода на юге Франции не соответствует требованиям, в изготовлении лекарств будет использоваться сырье, выращенное на севере Италии.

Символом многочисленных форм выпуска бренда Проспан® неслучайно является лягушка, во многих странах олицетворяющая благосостояние и жизненные силы. Вряд ли кто-то оспорит утверждение о том, что истинное богатство — вовсе не накопление материальных благ, а капитал, состоящий из отличного самочувствия, душевной гармонии и наличия надежных партнеров, в том числе и качественных лекарственных средств, которым можно доверить решение проблем со здоровьем.

Подготовила Ольга Радучич



# ПРОСПАН®

## ПРИРОДА ПРОТИ КАШЛЮ

### ГАРАНТОВАНИЙ КЛІНІЧНИЙ УСПІХ широкий спектр доведених фармакологічних ефектів

	ПРОСПАН®	АМБРОКСОЛ	АЦЕТИЛЦИСТЕЇН
МУКОЛІТИЧНИЙ	✓	✓	✓
МУКОКІНЕТИЧНИЙ	✓	✓	
БРОНХОЛІТИЧНИЙ	✓		

Ефективність ПРОСПАНУ за багатьма показниками переважає добре відомі синтетичні препарати\*

Виробник: ENGELHARD ARZNEIMITTEL ГІБХІ Ко (Німеччина), www.engelhard-am.de

Представництво "Альпен Фарма АГ" (Швейцарія) в Україні: 04075, м. Київ, Пуца-Водича, вул. Лісна, 30 а. Тел.: +38(044) 401 81 03, www.alpenpharma.com

Інформація для фахівців. Реклама лікарського препарату. Перед застосуванням ознайомитися з інструкцією. Зберігати в недоступному для дітей місці.

\*1. Mansfield HJ, Hohre H, Reppes R. Efektives sympatometics Effektes Folium Hederae helices/ MMW. - 1998. - T. 140 (3) - S.26-30.

2. Hecker M, Runkel F, Völp A. Behandlung chronischer Bronchitis mit einem Spezialextrakt aus Efeuabaetern - multizentrische Anwendungsbeobachtung mit 1350 Patienten/ J. Forsch. Komp. Klass. Nat. - 2002. - Vol. 9. - P.77-84.