

УДК 616.211+616.216+616.284]-085

Т.И.Гаращенко, М.Р.Богомильский,
Е.Ю.Радциг**СИНУПРЕТ В ЛЕЧЕНИИ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПОЛОСТИ
НОСА, ОКОЛОНОСОВЫХ
ПАЗУХ И СРЕДНЕГО УХА**Кафедра ЛОР-болезней
педиатрического факультета
РГМУ

По данным Всемирной организации здравоохранения, каждый четвертый ребенок может быть отнесен к категории часто болеющих детей (более 4 эпизодов простудных заболеваний за год). Напомним также, что ОРВИ является наиболее частым состоянием, предшествующим острому синуситу, заболеваниям среднего уха, а также может спровоцировать обострение хронического процесса верхних дыхательных путей и среднего уха.

Под действием вирусов происходит повреждение мерцательного эпителия верхних дыхательных путей, развивается отек слизистой полости носа и околоносовых пазух с обструкцией естественных выводящих соустьев околоносовых пазух, слуховой трубы. Это ведет к ухудшению мукоцилиарного клиренса, изменению количественных и качественных характеристик носового секрета, а также нарушению дренажа околоносовых пазух и барабанной полости, что, помимо застойных явлений, создает условия для вторичного бактериального воспаления. При длительном воздействии повреждающих факторов изменения слизистой могут стать необратимыми и заболевание примет хронический характер. Другими факторами, нарушающими нормальную аэрацию придаточных пазух носа и способствующими развитию синуситов, могут быть: искривление носовой перегородки, врожденные аномалии развития латеральной стенки полости носа, аллергический ринит, аденоидные вегетации (рис.1).

Помимо развития синусита, как острого (длительность заболевания менее 1 месяца), так и хронического (длительность заболевания более 3 месяцев), вышеуказанные причи-

ны могут вызывать дисфункцию слуховой трубы (Т.И.Гаращенко, 1996) (таблица1), ведущую к нарушению нормальной аэрации барабанной полости. При нормальных физиологических условиях слизь, продуцируемая в полости носа и околоносовых пазухах, транспортируется в носоглотку двумя потоками, обтекающими глоточное устье слуховой трубы. Изменение реологических характеристик секрета, воспалительные явления в носоглотке вызывают нарушение нормальных путей оттока секрета, перекрещивание потоков с "затоплением" глоточного устья слуховой трубы, развитием патологического рефлюкса и, как следствие, различных форм острых средних отитов — негнойных (экссудативный, катаральный) или среднего гнойного отита, так и обострений хронических заболеваний среднего уха.

С учетом всех особенностей патогенеза заболеваний верхних дыхательных путей и среднего уха для повышения эффективности лечения, а также для профилактики развития осложнений и перехода в хроническую форму, все более прочное место в стандартных протоколах лечения занимают мукоактивные препараты. Патофизиологические механизмы определяют цель терапии как восстановление дренажной функции и вентилиации, а секретолитики и противовоспалительные средства фармакологически отвечают главной задаче.

Уникальным с этой точки зрения является препарат Синупрет (Бионорика, Германия), обладающий выраженным секретолитическим и противовоспалительным действием. Помимо этого Синупрет проявляет также антивирусные и иммуномодулирующие свойства. Такой

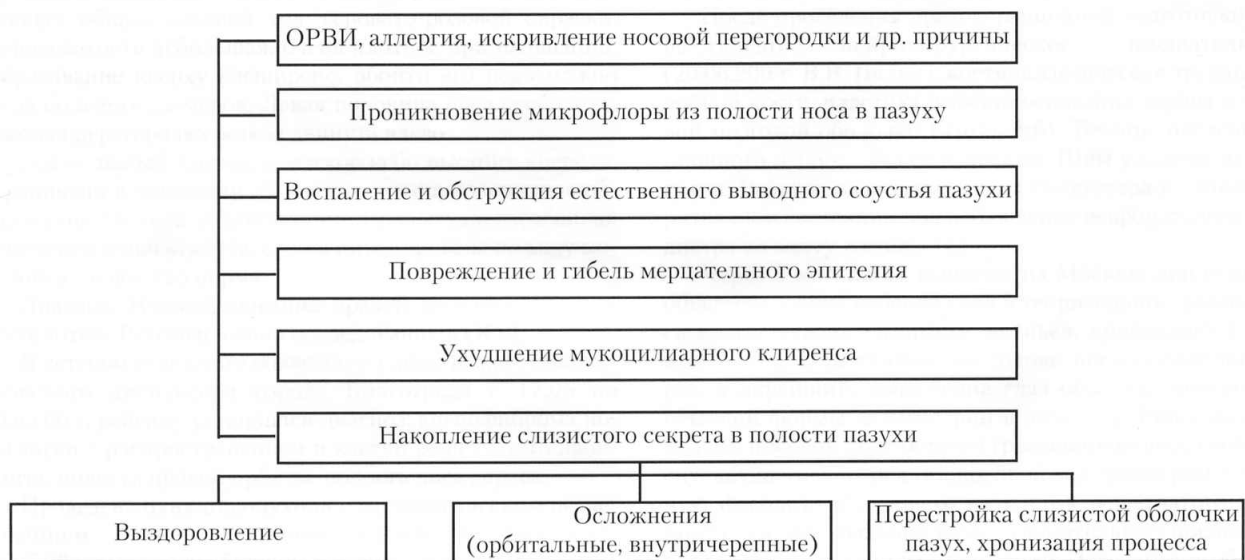


Рис. 1 Патогенез острого синусита.

многофункциональный подход к лечению имеет очевидное преимущество перед муколитической терапией, если принять во внимание значительные изменения в иммунной системе, возникающие при синусите. Восстанавливая мукоцилиарный клиренс, уменьшая отек слизистой, снижая вязкость секрета, Синупрет решает главные задачи в лечении острого и хронического синусита, заболеваний среднего уха и других заболеваний дыхательных путей.

Синупрет — это растительный комплекс, в состав которого входят следующие активные компоненты:

- корень генцианы (оказывает рефлекторное действие, стимулируя усиление бронхиальной секреции, выделение слюны и желудочного сока; не содержит танинов, следовательно, его тонизирующее действие не сопровождается возбуждающим эффектом),

- цветки первоцвета (секретолитическое и отхаркивающее действие; главный аллерген, из-за которого возникает аллергия на примулу — примин, не содержится в той части растения, которая используется при изготовлении препарата Синупрет),

- щавель (противовоспалительное, антимикробное и антиоксидантное действие),

- цветки бузины (противовоспалительное, спазмолитическое, секретолитическое действие),

- вербена (отхаркивающее, противоотечное, жаропонижающее, секретолитическое действие).

Активные компоненты растений, входящих в состав Синупрета, дополняют друг друга по своим фармакологическим свойствам и клиническим эффектам при лечении синусита.

Клиническая эффективность Синупрета и его ингредиентов подтверждена большим количеством достоверных научных исследований. Убедительно показана клиническая эффективность Синупрета с сравнением с стандартными синтетическими секретолитиками. По целому ряду клинических параметров Синупрет продемонстрировал свое преимущество перед отхаркивающими препаратами растительного происхождения.

Секретолитическое действие препарата, а также отдельных его компонентов, исследовались в стандартных тестах:

- модель Perry-Boyd (определение объема продуцированного секрета у кролика за определенный период времени)

- тест с красным фенолом (подопытным животным делают интраперитонеальную инъекцию красного фенола, а затем измеряют его концентрацию в бронхиальном лаваже; повышение концентрации индикатора свидетельствует об усилении секреции).

Все компоненты препарата показали усиление секреции в обеих моделях (W.F.Perry et al, 1941; H.Engler et al, 1984). В настоящее время считается, что горечи генцианы (амарогендин, генциопикрозид) отвечают за секретолитический эффект, оказывая стимулирующее действие на слизистую желудка и вызывая рефлекторное увеличение бронхиальной секреции. Сапонины цветков примулы стимулируют слизистую желудка, что приводит к стимуляции блуждающего нерва и его ядра в ЦНС, что, в свою очередь, рефлекторно повышает бронхиальную секрецию и способствует удалению скопившейся в бронхах слизи (так как усиливает активность ресничек мерцательного эпителия (G.V.Leslie, 1978), проявляя и мукокинетическую активность).

По сравнению со стандартными синтетическими секретолитиками N- ацилцистеином и бромгексином, Синупрет продемонстрировал по меньшей мере такую же секретолитическую активность в модели Perry-Boyd (P.F.Curie et al, 1993).

Противовоспалительный эффект доказан в тесте с каррагенин-индуцированным отеком лапы крысы. Ярко выраженный противовоспалительный эффект наблюдался у экстракта щавеля, корней примулы, что связывают с действием сапонинов, ингибирующих синтез простагландинов (G.V.Leslie, 1978).

Терапевтический или профилактический эффект препарата и его компонентов исследовался в стандартной модели с вирусом парагриппа 1, штамма Sendai. Данный вирус вызывает у мышей заболевание, очень похожее на вирусную инфекцию дыхательных путей у человека. В данной модели было показано, что терапевтический и профилактический прием препарата Синупрет значительно увеличивает период выживаемости, к тому же было выявлено, что Синупрет увеличивает соотношение CD4+/ CD8+ лимфоцитов (Т-хелперов/Т-супрессоров) в периферической крови (P.F.Curie et al, 1993). Данная модель не дает, однако, представления о механизме такого действия. Хотя в контрольных группах (секретолитик амброксол) и иммуностимулятор

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ РЕФЛЮКС В УСТЬЕ ТИМПАНАЛЬНОЙ ТРУБЫ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Возрастная невыраженность трубных валиков 2. Зияние слуховой трубы у недоношенных и детей, перенесших черепно-мозговую травму 3. Рефлюкс, связанный с переполнением тубарного устья секретом в момент открытия слуховой трубы
ОБСТРУКТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ	<ol style="list-style-type: none"> 1. Врожденная гипо-аплазия тубарного устья при пороках развития наружного и среднего уха 2. Наружная обструкция (гиперплазия носоглоточной, трубной миндалины, гипертрофия задних концов нижней и средней носовых раковин) 3. Внутренняя обструкция (грануляции, кисты, травмы) 4. Смешанная обструкция 5. Паретическая обструкция
ЗИЯЮЩИЕ СЛУХОВЫЕ ТРУБЫ	<ol style="list-style-type: none"> 1. У недоношенных и незрелых детей 2. При атрофических сальпингитах

Таблица 1 Эндоскопическая классификация дисфункции слуховой трубы (Т.И. Гарашенко, 1996).

(мурамил пептид) также наблюдалось увеличение периода выживаемости, все же эффект Синупрета в оптимальной дозе был более выражен. Представляется возможным синергизм эффектов Синупрета, то есть некоторую роль в достижении такого результата могут играть и дополнительные эффекты (например, противовирусные свойства компонентов Синупрета).

Антивирусные свойства исследовались *in vitro*. Оказалось, что только экстракт первоцвета и вербены ингибировали образование вирусов в клеточной культуре с доза-зависимым эффектом.

Синупрет обладает выраженной активностью в отношении респираторно-синтициального вируса (RSV), который приводит к развитию значительной патологии респираторного тракта, особенно у маленьких детей, включая бронхообструктивный синдром.

Говоря об инфекционных заболеваниях дыхательного тракта, следует помнить, что при этом происходит воспаление слизистой воздухоносных путей в результате воздействия вирусов, бактерий и других микроорганизмов, запускающих сложный каскад реакций местного и/или общего иммунитета. Таким образом, лекарственные препараты, усиливающие неспецифическую защиту организма, а именно, активность фагоцитов (нейтрофильных гранулоцитов, тканевых макрофагов) и различных типов и субпопуляций лимфоцитов представляют собой значительную терапевтическую ценность.

В экспериментах *in vitro* установлено, что Синупрет:

- стимулирует фагоцитоз,
- повышает концентрацию интерлейкина -1В, выделяемый клетками моноцитарно-макрофагальной системы линии ММ6,
- ингибирует циклооксигеназу, снижая образование медиатора воспаления- простагландина E2.

Вышеперечисленные данные свидетельствуют, что Синупрет, обладающий комплексным действием, может подключаться к стандартным протоколам лечения заболевания верхних дыхательных путей и среднего уха, основной целью которых является:

- нормализация количественных и качественных характеристик секрета,
- восстановление функции мукоцилиарной системы,
- ликвидация воспалительного отека слизистой дыхательных путей, слуховой трубы, барабанной полости,
- профилактика развития и лечение бактериальной су-

перинфекции,

- регенерация слизистой дыхательных путей,
- профилактика хронизации болезни,
- иммуностимулирующее воздействие.

Это подтверждено целым рядом клиническим исследований в клиниках РФ и за рубежом, одним из которых было исследование, проведенное кафедрой ЛОР-болезней педиатрического факультета РГМУ (Т.И.Гарашенко, Е.Ю.Радциг, 2000; Т.И.Гарашенко и соавт., 2001).

Нами проведено клиническое исследование клинической эффективности препарата Синупрет у 30 детей с заболеваниями околоносовых пазух и среднего уха.

Возраст детей колебался от 2 л. 6 мес. до 12 лет, средний возраст 7 л. 3 мес., в состав групп входили: 18 мальчиков (60%) и 12 девочек (40%), у 9 (30%) детей отмечались аденоидные вегетации 1-2 степени. Для оценки клинической эффективности препарата была набрана контрольная группа детей с аналогичной патологией — 16 мальчиков и 14 девочек).

Всем больным проводилось:

- общая оценка состояния больного,
- ЛОР-осмотр, включая рино-фаринго-ото-скопию,
- аудиометрия(тональная пороговая, игровая- у детей младших возрастных групп),
- импедансометрия (детям всех возрастных групп),
- определение времени мукоцилиарного транспорта (тест с угольным порошком).

Функция мукоцилиарного транспорта (МЦТ) оценивалась на основании результатов теста с угольным порошком. Для оценки нарушения функции МЦТ мы использовали классификацию, предложенную в 1985 г. Б.В. Шеврыгиным, согласно которой:

- норма — до 15-20 мин,
- 1 степень—20-30 мин,
- 2 степень—31-60 мин,
- 3 степень — более 60 мин.

Динамика показателей МЦТ представлена на графике 1.

Типы тимпаногамм определялись в соответствии с классификацией Jerger, (1970 г.):

- тип А — нормальная аэрация барабанной полости (давление в ней равно атмосферному);
- тип В — полость среднего уха заполнена экссудатом;
- тип С — нарушение вентиляции полости среднего уха и возникновение в нем отрицательного давления. Выделяют два подтипа: С1— пик кривой от 0 до -200 мм в. ст.; С2 —

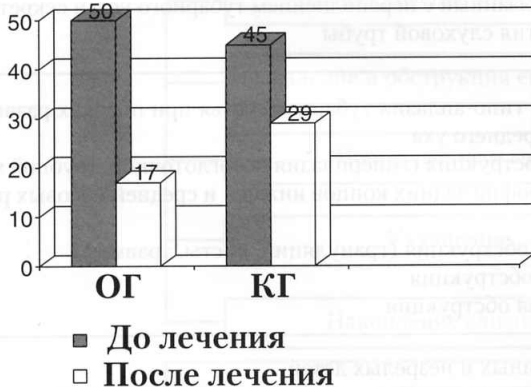


График 1 Мукоцилиарный транспорт (в минутах) у детей основной и контрольной группы с негнойными заболеваниями среднего уха.

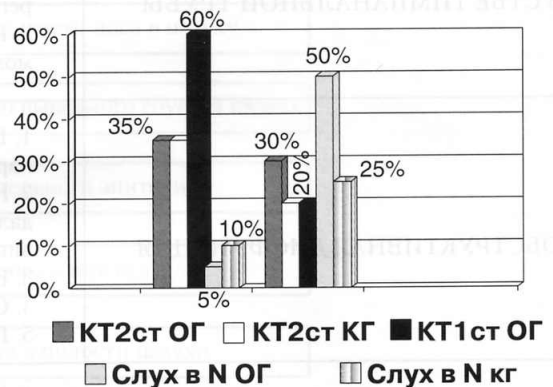


График 2 Динамика аудиологических показателей у детей основной и контрольной группы с негнойными заболеваниями среднего уха.

пик кривой от -200 до -400 мм в. ст.

Для оценки степени тугоухости была использована Международная классификация тугоухости:

- норма — от 0 до 25дБ;
- 1 степень — 26-40дБ;
- 2 степень — 41-55 дБ;
- 3 степень — 56-70 дБ;
- 4 степень — 71-90дБ;
- глухота — более 90дБ.

В начале лечения нормальные значения МЦТ не отмечались ни у одного больного (0%) основной (ОГ) и контрольной (КГ) групп. Нарушение функции МЦТ 1 степени определялись у 3 детей (10%) ОГ и 6 детей (20%) КГ, 2 степени 24 ребенка (80%) (ОГ) и 21 ребенок (70%) (КГ), 3 степени — 3 больных (10%) больных в ОГ и КГ.

Через 3-5 дней восстановления значений МЦТ не отмечалось ни в одной из групп, но степень выраженности этих нарушений у больных основной группы была меньше: нарушение функции МЦТ 1 степени — у 12 больных (40%) ОГ и КГ, 2 степени 18 больных (60%) (ОГ) и 16 больных (53%) (КГ), 3 степени — 0% больных в ОГ и 2 больных (6%) больных в КГ).

Через 7-10 дней от начала лечения нормальные значения МЦТ отмечались у 27 больных (90%) ОГ и 9 больных (30%) КГ, нарушение функции МЦТ 1 степени имели 3 больных (10%) ОГ и КГ, 2 степени не было в ОГ и выявлено у 18 больных (60%) КГ, нарушений функции МЦТ 3 степени выявлено не было (ни в ОГ, ни в КГ).

Среднее время МЦТ (см. график 1) составило:

До лечения — 49 мин (ОГ) и 47 мин (КГ),

3-5 день приема препарата — 28 мин (ОГ) и 36 мин (КГ),

На 7-10 день приема препарата — 14 мин (ОГ) и 21 мин (КГ).

Таким образом, нормализация времени МЦТ отмечена только у больных основной группы.

Особой интерес представляет динамика аудио- и тимпанометрических показателей (графики 2 и 3). Если до начала лечения 18 детей (60%) ОГ и КГ имели кондуктивную тугоухость (КТ) 1 степени, 12 детей (40%) — КТ 2 степени, нормальных порогов слуха ни у одного ребенка выявлено не было, то на 3-5 день приема препарата КТ 1 степени определялась у 27 детей (90%) ОГ и 24 детей (80%) КГ, КТ 2 степени определялась у 6 детей (20%) КГ (в основной группе данной степени тугоухости зафиксировано не было), нормальный слух — у 3 детей (10%) ОГ (в контрольной

группе — 0%).

Контрольные исследования перед выпиской из стационара (на 7-10 день приема препарата) показали, что нормальные пороги слуха определялись у 28 детей (93%) ОГ и 18 детей (60%) КГ, кондуктивная тугоухость 1 степени у 2 детей (7%) ОГ и 9 детей (30%) КГ, и только у 3 больных (10%) КГ зафиксирована кондуктивная тугоухость 2 степени. Соответствовала этим данным и динамика тимпанометрической картины.

До лечения тип В определялся у 5 детей (17%) ОГ и 7 детей (23%) КГ, тип С2 — 7 детей (23%) ОГ и 11 детей (36%) КГ, тип С1 — 18 детей (60%) ОГ и 12 детей (40%) КГ, тип А отсутствовал у больных обеих групп.

На 3-5 день приема препарата тип В — 3 больных (10%) в ОГ и КГ, тип С2 — 12 больных (40%) ОГ и 15 больных (50%) КГ, тип С1 — 15 больных (50%) ОГ и 12 больных (40%) КГ, тип А отсутствовал у больных обеих групп.

На 7-10 день приема препарата тип В не определялся у больных ОГ и КГ, тип С2 — 9 больных (30%) в КГ (у больных ОГ не определялся), тип С1 — 18 больных (60%) ОГ и 15 больных (50%) КГ, тип А — 12 больных (40%) ОГ и 6 больных (20%) КГ.

Динамика риноскопической картины отображала эти изменения и представлена на графике 4.

Таким образом, на фоне приема препарата Синупрет отмечено:

- более выраженная динамика риноскопической картины (уменьшение отечности полости носа, улучшение оттока отделяемого и нормализация его характера);

- существенное улучшение аудиологических показателей (93% нормальных аудиограмм у больных ОГ против 60% в КГ, более ранняя положительная аудиологическая динамика — меньший % КТ 2 степени и более высокий % КТ 1 степени уже ко 2 визиту у детей ОГ);

- в 2 раза по сравнению с КГ больший % нормальных тимпанограмм у детей ОГ, более выраженное снижение процента типов патологических кривых (типа В, С2) при относительно высоком процента кривых типа С1 (в данном случае рассматриваемый как переходный тип к нормальному типу А);

- нормализация времени МЦТ у детей ОГ (в контрольной группе нормализации данного показателя не отмечено), меньший процент детей (по сравнению с КГ) имели нарушение функции МЦТ и в более легких (нежели, чем в КГ) степенях.

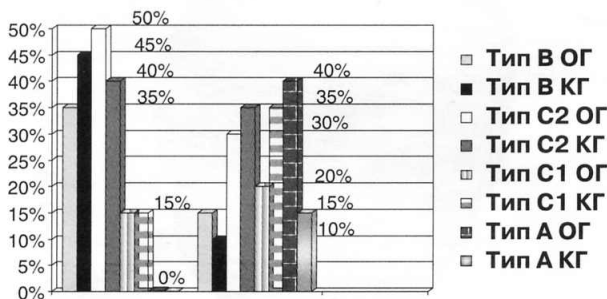


График 3 Динамика тимпанометрических показателей у детей основной и контрольной группы с негнойными заболеваниями среднего уха.

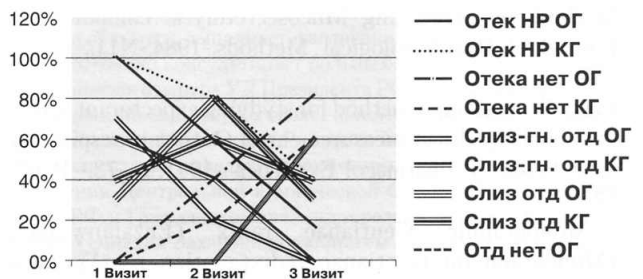


График 4 Динамика риноскопической картины у детей основной и контрольной группы.

Обобщая вышеизложенное, хочется отметить, что препарат Синупрет, противовоспалительное и противоотечное средство растительного происхождения, обладает также выраженным мукоактивным действием, хорошо переносится больными (о чем свидетельствует отсутствие каких бы то ни было побочных и нежелательных явлений). Учитывая это, рекомендуется включение препарата Синупрет в стандартные протоколы лечения больных с заболеваниями полости носа, околоносовых пазух и среднего уха.

Кроме того, профилактический прием препарата Синупрет 14- или 21-дневными курсами (с сохранением стандартной дозировки) благодаря непрямому мукоактивному, мукокинетическому и противовоспалительному действию будет способствовать нормализации значений МЦТ и результатов аудиологического и тимпанометрического исследований у больных с нестабильными или флюктуирующими аудио- и тимпанограммами, нарушенными или нестабильными значениями функции МЦТ, предотвращая развитие острых и хронических негнойных заболеваний среднего уха (экссудативные и адгезивные отиты, тимпаносклероз) у детей. Противовирусная активность Синупрет также должна учитываться врачом, при выборе мукоактивного препарата в период эпидемии.

Учитывая многоцелевое и комплексное воздействие препарата Синупрет, возможна монотерапия им без применения топических деконгестантов, антибактериальных препаратов, особенно, при отечно-катаральных и серозных формах синуситов, экссудативных средних отитах, что в настоящее время является объектом ряда клинических исследований. Такой подход позволит получить достаточно значимый фармако-экономический эффект.

ЛИТЕРАТУРА

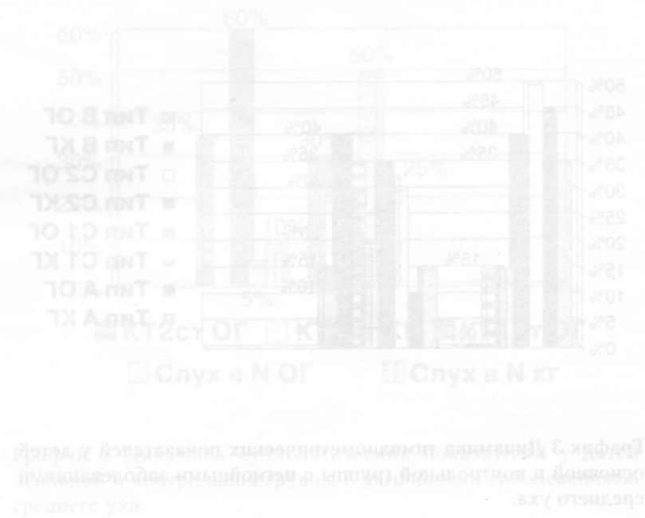
1. Гаращенко Т.И., Богомилский М.Р., Радциг Е.Ю. Мукоактивные препараты в лечении острых и хронических заболеваний носа и околоносовых пазух, негнойных заболеваниях среднего уха у детей. // "Актуальные вопросы оториноларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов". Юбилейный сборник научных трудов.- М.2001, с.144-151.
2. Гаращенко Т.И., Радциг Е.Ю.. Мукорегулирующие препараты в лечении негнойных заболеваний среднего уха. //Лечащий врач, №1-2000- с.19-23.
3. Гаращенко Т.И.. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей у детей. // Автореферат диссертации Едокт. Мед.наук. -М., 1996.
4. Engler H. et all. Tracheal Phenol Red secretion. A new Method for Screening Mucosecretolytic compounds// Journal of Pharmacological Methods.-1984.-N11.-P.151-157.
5. Perry W. F. et all. A method for studying expectorant action in animals by direct measurement of Output in respiratory tract fluids//J. Pharmacol Exp Ther .-1941.-N.-73.- P. 65-77.
6. Monographie Gentianae radix (Enzaianwursel) (Monograph on Gentianae radix(gentian root)). Banz (Federal Gazette) no 223 of Nov.30,1985 and correction in Banz no50 of March13,1990.
7. Leslie G.B. Pharmacometric evaluation of nine Bio-Strath Herbai remedies// Medita.-1978.- N10.- P.31-47.
8. Curie P.F. et all. Pharmacological Evaluation of Bionorica

- Drugs. Part 1: tracheo- Bronchal Phenol Red secretion in rats. Report, Batelle Institute, Geneva.-1993.
9. Batelle Institute Francfurt.1992. Untersuchungen zum Schutzeffekt von Sinupret im Atemwegsinfektionsmodell an der Maus (Investigations on the protective effect of Sinupret in the airways infection model in the mouse), Contract number V627 227. Report, Binorica Arzneimittel GmbH, Neumarkt.
10. Glatthaar B et all. Einfluss von pflanzlichen Extrakten auf die Vermehrung von atemwegsrelevanten Veren in vitro (Influence of plant extracts on the propagation of airways-elevant viruses in vitro) (working title), Manuscript in preparation, Plantamed Arzneimittel GmbH, Neumarkt.

T.I.Garaschenko, M.R.Bogomilsky, E.Yu.Radzig
SINUPRET IN TREATMENT OF NASAL, PARANASAL SINUSES AND MIDDLE EAR OF DISEASES

**Москва, ул.Островитянова, д.1,
 РГМУ, кафедра ЛОР-болезней
 педиатрического факультета**

Поступила 08.04.2002



РОССИЙСКАЯ РИНОЛОГИЯ



2002

3