

3. *Ковалева С.И.* Особенности эпидемиологии туберкулеза в Москве и меры по её улучшению // Пробл. туб.—1994.—№5.—С.2—4.
4. *Перельман М.И.* Хирургия туберкулеза легких // Пробл. туб.—1998.—№3.—С.27—32.
5. *Пунга В.В., Капков Л.П.* Туберкулез в России // Пробл. туб.—1999.—№1.—С.14—16.
6. *Репик В.И., Винокурова А.В., Чуканов В.И.* Своевременная диагностика туберкулеза органов дыхания у лиц разных возрастных групп в условиях поликлиники и многопрофильной больницы: Пособие для врачей / Под ред. проф. А.Г.Хоменко.—М., 1993.
7. *Репик В.И.* Диагностика туберкулеза органов дыхания у лиц старших возрастных групп // Методы лучевой диагностики в клинической практике: Сб. науч. тр. ЛОО при КМ СССР.—М., 1990.—С.6—11.
8. *Соколов В.А., Красноторова С.Ю., Савельев А.В., Попов В.А.* Организационные и методологические аспекты поздней диагностики туберкулеза и рака легких // Национальный конгресс по болезням органов дыхания, 7-й.—М., 1997.—п.424.
9. *Тюрин И.Е., Нейштадт А.С., Черемисин А.С.* Компьютерная томография при туберкулезе органов дыхания.—СПб.: Корона принт, 1998.—С.235.
10. *Хоменко А.Г.* Туберкулез как международная и национальная проблема // Пробл. туб.—1994.—№2.—С.2—4.
11. *Хоменко А.Г.* Туберкулез сегодня и завтра — проблемы и пути решения // Пробл. туб.—1995.—№1.—С.4—8.
12. *Хоменко А.Г.* Выявление больных туберкулезом и современные методы химио-терапии // Пробл. туб.—1996.—№5.—С.2—5.
13. *Хоменко А.Г., Мишин В.Ю.* Диагностика и лечение остропрогрессирующих форм туберкулеза // Пробл. туб.—1996.—№5.—С.21—23.
14. *Хоменко А.Г.* Актуальные проблемы туберкулеза // Клини. мед.—1996.—№7.—С.4—7.
15. *Хоменко А.Г.* Туберкулез вчера, сегодня, завтра // Пробл. туб.—1997.—№6.—С.9—11.
16. *Хоменко А.Г.* Современные тенденции в эпидемиологии туберкулеза и пути уменьшения резервуара инфекции // Пробл. туб.—1997.—№1.—С.4—6.
17. *Чуканов В.И.* Проблемы лечения больных туберкулезом легких // Пробл. туб.—1997.—№4.—С.17—19.
18. *Шилова М.В.* Распространенность туберкулеза в России и значимость различных показателей для её оценки // Пульмонология.—1995.—№4.—С.6—11.

Поступила 31.01.2000

©КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2000

УДК 616.2-002.5-036.21-07

Н.А.Колганова, Г.Л.Осипова

КАШЕЛЬ И ЕГО ЛЕЧЕНИЕ ЛЕВОПРОНТОМ — НОВЫМ ПРЕПАРАТОМ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

НИИ Пульмонологии МЗ РФ

COUGH AND ITS TREATMENT WITH THE NEW PERIPHERALLY-ACTING DRUG LEVOPRONT

N.A. Kolganova, G.L. Osipova

Summary

The efficacy and tolerability of new anti-coughing peripherally-acting drug Levopront (Levodropropizine) were studied in patients with dry cough. Data for 60 patients aged from 18 to 73 years with various respiratory diseases treated in 3 clinics were analyzed. Levopront was applied in a commonly recommended dose during 7-10 days.

The efficacy of Levopront was 90% and good or quite good results embodied in disappearance or significant reduction of cough were found in 80% of the cases. The drug's high efficacy was accompanied by its good tolerability. The adverse events displayed were not great and did not require the treatment abolition.

Thus, the results obtained evidence that Levopront (Levodropropizine) is an effective and safe drug for treatment of dry cough due to various respiratory pathology in patients of different age.

Резюме

Изучена эффективность и переносимость нового противокашлевого препарата периферического типа действия левопронт (леводропропизин) у пациентов с сухим непродуктивным кашлем. Анализу подвергнуты данные из 3 клиник по 60 пациентам в возрасте от 18 до 73 лет с различными заболеваниями органов дыхания. Левопронт назначался в обычной рекомендуемой дозе в течение 7—10 дней.

Эффективность лечения левопронтом составила 90%, отличный или хороший результат, сопровождающийся исчезновением или существенным уменьшением кашля, наблюдался в 80% случаев. При этом высокая эффективность сочеталась с хорошей переносимостью препарата. Выявляемые побочные эффекты были незначительны и не требовали прекращения лечения.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что левопронт (леводропропизин) является эффективным и безопасным средством для лечения сухого непродуктивного кашля, возникшего при разных заболеваниях органов дыхания у пациентов различных возрастных групп.

Кашель — один из самых частых симптомов заболеваний органов дыхания. Исследования, проведенные в середине 90-х годов в ряде европейских стран, свидетельствуют о том, что более 25% больных, обращающихся к врачам, имеют патологию органов дыхания [1]. Значительная часть больных переносит острые воспалительные заболевания верхних дыхательных путей: острый ларинготрахеит, ринит, фарингит и другие, многие из них нуждаются в назначении противокашлевых препаратов. Большую и разнообразную по своей природе группу составляют хронические легочные заболевания, такие как бронхиты, бронхиальная астма, пневмосклероз, эмфизема легких и др. В ряде случаев при этих заболеваниях мучительный непродуктивный кашель может усилить проявление обструкции и дыхательной недостаточности, как это имеет место при кашлевом варианте бронхиальной астмы. Гетерогенна по своей природе и группа интерстициальных заболеваний легких, характеризующаяся развитием воспаления, дезорганизации и фиброза структурных единиц легочной ткани [5]. К ним относится идиопатический фиброзирующий альвеолит, который в период необратимых изменений паренхимы легких, в фазе фиброза, требует не столько назначения отхаркивающих препаратов, сколько средств, подавляющих кашель.

За последние годы возросло число случаев рака и туберкулеза легких [3]. Синдром кровохарканья, часто осложняющий течение онкологических заболеваний легких и туберкулеза, также требует назначения препаратов, успокаивающих и подавляющих кашель. Противокашлевые препараты необходимы также пациентам с функциональными нарушениями в органах дыхания, при дискинезии трахеи и рефлюксной болезни. Таким образом, спектр заболеваний, при которых необходимы эффективные противокашлевые средства, весьма разнообразен.

Физиология кашля в настоящее время изучена достаточно хорошо. Кашлевые рецепторы расположены между клетками эпителия, преимущественно в задней стенке глотки, гортани, трахее, области корня и разделения главных и долевых бронхов.

Различают два типа кашлевых рецепторов: ирритативные, реагирующие быстро на механические, химические и термические раздражители (со скоростью проведения импульса до 25 м/с) и С-рецепторы (со скоростью проведения 2 м/с), которые возбуждаются под влиянием преимущественно эндогенных раздражителей, таких как медиаторы воспали-

ния: простагландины, брадикинин, субстанция Р и др; но могут реагировать и на внешние ирританты. Импульсы поступают в кашлевой центр, расположенный в продолговатом мозге, откуда через п. vagus, диафрагмальный нерв и спинальные эффекторные волокна переходят на мышцы гортани, диафрагмы, мускулатуру бронхиальной стенки и тазового дна. В первую фазу кашлевого акта происходит спазм голосовой щели и сокращение вышеуказанных групп мышц. Резко повышается внутригрудное давление. Во вторую фазу голосовая щель открывается, воздух выходит из дыхательных путей, изгоня индукторы кашлевого рефлекса [2].

Для подавления или уменьшения кашля могут быть применены препараты как центрального, так и периферического действия. Препараты первой группы, обладая высокой активностью, к сожалению, имеют существенные побочные эффекты (прежде всего возможность развития толерантности и лекарственной зависимости), а имеющиеся на рынке лекарственные средства из второй группы отличаются малой эффективностью.

Поэтому разработка и внедрение в медицинскую практику новых противокашлевых препаратов, характеризующихся высокой эффективностью и при этом хорошей переносимостью, без существенных побочных эффектов, весьма актуальны.

Высокоэффективным противокашлевым средством периферического действия является левопронт (действующее вещество леводропропизин) — неопитанное соединение, впервые появившееся на рынке некоторых западных стран в 1988 году. Противокашлевая активность его сопоставима с дропропизином, но действие на ЦНС значительно менее выражено.

В исследованиях на животных было показано, что левопронт обладает периферическим действием, по видимому, включающим сенсорные нейропептиды, такие как, например, субстанция Р. Предполагается, что левопронт действует на уровне нервных окончаний, подавляя высвобождение нейропептидов путем ингибирования проведения нервных импульсов по С-волокам, а не предотвращая их действие на уровне рецепторов. Периферический характер действия левопронта подтверждается отсутствием влияния на дыхательный центр мозга у пациентов, у которых имелась гиперкапния и гипоксемия. У этих пациентов левопронт не оказывал влияния на содержание двуокси углерода и кислорода в крови.

Способность левопронта модулировать активацию С-волокон позволила предположить, что это соединение может способствовать не только предотвращению кашля, но и обладает мощной бронхолитической активностью. Так в клинических исследованиях, в которых участвовали пациенты, страдающие астмой и аллергией, левопронт частично подавлял бронхоспазм, вызванный аэрозольным воздействием на слизистую бронхов дистиллированной воды и специфических аллергенов. Однако он не оказывал влияния на бронхоспазм, индуцированный метахолином. Эти результаты свидетельствуют о том, что для левопронта характерна способность частично подавлять высвобождение гистамина и нейропептидов и что он не обладает антихолинергическим действием. В ряде исследований показано, что левопронт не влияет на дыхательные движения и сердечно-сосудистую систему.

В период с 1988 по 1995 год в Италии были проведены обследования более 1300 пациентов в возрасте от одного года до 90 лет, получавших лечение левопрентом [4]. В исследовании принимали участие 57 клиник из разных городов. Было показано, что у пациентов с сухим непродуктивным кашлем эффективность нового соединения леводропропизина составляет 98%. Выявляемые побочные эффекты были незначительны и только в 13 случаях лечение было прекращено, что соответствует 1% всех наблюдений. Отмечались следующие нежелательные реакции: тошнота, изжога, рвота, боль в животе, сонливость, головная боль, головокружение. Однако все эти симптомы были временными, в основном легкими и проходили самостоятельно без дополнительного лечения.

В России в трех центрах было проведено открытое несравнительное клиническое изучение эффективности и переносимости левопронта на 60 больных с заболеваниями легких, нуждавшихся в подавлении кашлевого рефлекса. В исследование включались больные хроническим обструктивным бронхитом — 22 пациента (12 из которых имели вторичную бронхиальную астму); с трахеобронхиальной дискинезией — 18; пневмонией — 12; с опухолью легких — 7; с раком правой почки с метастазами в легкие и правосторонним метастатическим плевритом — 1 пациент. Возраст больных был от 18 до 73 лет; 27 мужчин и 33 женщины.

Левопронт назначался внутрь по 1 мерному стаканчику (10 мл) сиропа, что эквивалентно 60 мг леводропропизина, три раза в день с промежутками не менее 6 часов. Продолжительность лечения составляла 7—10 дней. В задачи исследования входили: изучение действия препарата на симптомы кашля и оценка его безопасности путем мониторинга и сбора информации обо всех неблагоприятных явлениях у пациентов во время лечения левопрентом, а также путем физикального осмотра, рутинных гема-

тологических и биохимических лабораторных исследований, проводимых в динамике. В исследование не были включены больные с терминальным состоянием или с заболеваниями, которые могли препятствовать оценке терапевтического ответа, с наличием в анамнезе невосприимчивости или гиперчувствительности к составным компонентам препарата, в случае, если была необходимость лечения муколитическими или отхаркивающими препаратами во время периода исследования, а также при наличии у больного тяжелых сопутствующих заболеваний.

В динамике оценивались следующие клинические симптомы: кашель (эпизодический, беспокоит только по утрам, постоянный, отсутствует), одышка, частота дыхательных движений в минуту, аускультативная картина в легких. Эффективность левопронта, представленная в табл. 1, оценивалась по следующей шкале:

отлично — нет симптомов;

хорошо — остаются слабые симптомы, но они не беспокоят больного;

удовлетворительно — симптомы умеренные, в какой-то степени беспокоят, но не влияют на нормальную деятельность больного;

неудовлетворительно — симптомы остаются, беспокоят больного и ограничивают его деятельность.

Как видно из табл. 1, средняя по трем центрам эффективность лечения левопрентом составила 90%; отличный и хороший результат достигнут в 80% случаев.

У большинства больных уменьшение кашля было отмечено уже на 3—4-е сутки, к 7-му дню у 42% больных кашель прошел. Это были больные преимущественно с респираторно-вирусными заболеваниями и бронхитами. У 38% пациентов, в том числе и с пневмонией, отмечалось заметное улучшение общего состояния и почти перестал беспокоить сухой

Таблица 1
Оценка эффективности левопронта (данные трех центров)

Организация	Отлично	Хорошо	Удовлетворительно	Неудовлетворительно
НИИ Пульмонологии МЗ РФ	9	4	4	3
ЦКБ МЦ УДП РФ	11	7	2	0
НИИ иммунологии	5	12	0	3
ВСЕГО:				
абс.	25	23	6	6
%	42	38	10	10

Таблица 2
Побочные действия левопронта (данные трех центров)
n=60

Побочные эффекты	Количество пациентов с нежелательными реакциями	
	абс.	%
Диспепсические явления	4	6,7
Головокружения	1	1,7
Тахикардия	2	3,3

непродуктивный кашель. У 6 больных с более тяжелыми заболеваниями, в частности хроническим рецидивирующим бронхитом, осложненным эмфиземой и пневмосклерозом, отмечали незначительное облегчение кашля и одышки. У 6 других пациентов улучшения не наблюдались. Это были больные с раком легких и множественными метастазами, а также с тяжелой дыхательной недостаточностью.

Побочное действие левопронта выражалось в появлении диспепсических явлений, головокружения, тахикардии, что отражено в табл. 2.

Во всех случаях нежелательные реакции левопронта были легкими, не требовали отмены препарата и дополнительного лечения.

Показатели общего анализа крови, мочи, биохимического анализа крови, ЭКГ до и после лечения не менялись. В исследованиях ФВД не отмечено достоверного изменения показателей после курса лечения левопронтонтом.

В качестве примера эффективного применения левопронта при кашле рефлекторного характера приводим историю болезни.

Больная Т., 71 год, находилась в аллергологическом отделении ГКБ с диагнозом ХОБЛ: хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма тяжелого течения, эмфизема легких, пневмосклероз, дыхательная недостаточность II ст., а также заболевания других органов и систем, в том числе гастроэзофагеальный рефлюкс. Пациентка поступила с жалобами на выраженный непродуктивный, приступообразный кашель, приступы удушья и одышку. Из анамнеза: страдает бронхиальной астмой с 1994 года. В по-

следнее время находилась на поддерживающей дозе фликсотид (500 мкг в сутки) и серевента (100 мкг в сутки). Настоящее ухудшение связано с перенесенной ОРВИ.

На фоне проводимой терапии самочувствие улучшилось, бронхоспазм уменьшился, приступы удушья почти исчезли. Однако по-прежнему сохранялся приступообразный кашель, в основном в ночное время, который плохо купировался противоастматическими препаратами.

Больной был назначен левопронт, на фоне которого сухой кашель исчез, самочувствие улучшилось, затрудненное дыхание и бронхоспазм перестали беспокоить больную. В легких при аускультации выслушивались лишь единичные сухие хрипы на выдохе, у больной восстановился сон.

Данный клинический случай свидетельствует об эффективности применения левопронта при гастроэзофагеальном рефлюксе.

Таким образом, новый препарат периферического действия левопронт является высокоэффективным средством, купирующим кашель как при заболеваниях легких, так и при ряде внелегочных болезней, в частности при рефлюкс-эзофагите. Эффект по данным мультицентровых исследований наступает в 90% случаев. Все больные отмечают хорошую переносимость препарата и приятный вкус, удобную упаковку с наличием мерного стаканчика. Отсутствие серьезных побочных действий при высокой эффективности позволяет рекомендовать левопронт для более широкого применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аверьянов В.В., Пашкова Т.Л. Тусография—метод мониторинга кашля // Пульмонология.— 1998. — № 2.— С. 28—30.
2. Провоторов В.М., Ромашов Б.Б., Кравец Б.Б. Исследование влияния радиоактивных аэрозолей, связанных с Чернобыльской аварией, на заболеваемость раком легких у жителей Воронежской области // Там же.— № 4.— С. 31—36.
3. Чучалин А.Г. Пульмонология в России и пути ее развития // Там же.— С. 6—22
4. Corryn B. Pathology of interstitial lung diseases //— Seimin. Respir. Crit. Care Med.— 1994.— Vol. 15, N 61.— P. 76.

Поступила 14.03.2000