

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ ТА НАУКИ, МОЛОДІ І СПОРТУ УКРАЇНИ  
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

УДК:615.233/.234(043.3)

Лисенко Юлія Володимирівна

ДИФЕРЕНЦІЙНІ ПІДХОДИ  
ДО ФАРМАКОТЕРАПІЇ РІЗНИХ ПАТОЛОГІЧНИХ СТАНІВ,  
ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ КАШЛЕМ

14.01.38 – загальна практика – сімейна медицина

Робота на здобуття кваліфікаційного ступеня магістра

Науковий керівник:  
доктор медичних наук,  
доцент кафедри сімейної  
та соціальної медицини  
Атаман Юрій Олександрович

СУМИ – 2016

## ЗМІСТ

ВСТУП.....	с.4	
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ		
1.1 Фізіологічні та патологічні механізми кашлю.....	с.7	
1.2 Клінічна характеристика кашлю.....	с.12	
1.3 Діагностика патологічних станів, що супроводжуються кашлем.....	с.17	
1.4 Фармакотерапія патологічних станів, що супроводжуються кашлем ....	с.22	
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ		
2.1 Клінічна характеристика хворих, що взяли участь у дослідженні.....	с.37	
2.2 Матеріали та методи дослідження.....	с.39	
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....		с.43
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		с.56
ВИСНОВКИ.....		с.65
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....		с.67
АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....		с.68
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....		с.69

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БА – бронхіальна астма

БАР – біологічно активні речовини

БОС – бронхообструктивний синдром

ВАШ - візуальна аналогова шкала

ГЕРХ - гастроезофагеальна рефлюксна хвороба

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

ГРЗ – гостре респіраторне захворювання

ГРІ – гостра респіраторна інфекція

ЖЄЛ - життєва ємкість легень

ЗЄЛ - залишкова ємкість легень

ІАПФ - інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту

ІКР – іритативні кашльові рецептори

КР - кашльові рецептори

КЦ – кашльовий центр

МВЛ - максимальна ємкість легень

ОГК – органи грудної клітки

ОФВ<sub>1</sub> - об'єм форсованого видиху за першу секунду

ТЕЛА – тромбоемболія легеневої артерії

ФЖЄЛ - форсована життєва ємкість легень

ХОЗЛ - хронічне обструктивне захворювання легень

ШОЕ - швидкість осідання еритроцитів

BSS - Bronchitis Severity Score

β-АБ – бета-адреноблокатори

## ВСТУП

### Актуальність теми

Проблема кашлю останнім часом все частіше привертає увагу фахівців. За даними Європейського респіраторного товариства, біля 30% звернень до лікаря загальної практики так чи інакше пов'язані з розвитком кашлю [35], а у США щорічно з цією скаргою до спеціалістів звертаються близько 26 млн людей [18].

На жаль, не можна навести інформацію щодо поширеності кашлю серед населення України, через те, що на даному етапі реформування медицини в Україні статистична інформація спирається на нозології, а кашель – це симптом, що може бути присутнім при багатьох нозологіях. Можна лише відмітити, що причиною кашлю серед населення різних вікових категорій можуть бути: гострі респіраторні захворювання (ГРЗ), вірусні інфекції, туберкульоз, хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ), бронхіальна астма (БА), гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ), активне та пасивне паління, прийом інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), аутоімунна патологія, алергія, рак легень, хвороби серцево-судинної системи (тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), застійна серцева недостатність), анатомічні порушення (наприклад, трахеобронхомаліяція), інтерстиційні (колагенові) хвороби легень, аспірація сторонніх тіл тощо [33,34].

Незважаючи на таку багатогранну природу, кашель все таки займає перше місце серед симптомів, обумовлених саме патологією дихальних шляхів і може бути проявом важких захворювань, а при відсутності належного лікування - обтяжуватися серйозними ускладненнями [29].

У дитячій практиці кашель, як правило, є проявом гострої респіраторної інфекції (ГРІ). У структурі захворюваності українських дітей у віці від 0 до 14 років респіраторні захворювання посідають перше місце; їх

питома вага становить 52,68%. Від 20 до 60% дитячої популяції часто (5 разів на рік і більше) хворіють ГРЗ [12,18,29].

Зазвичай, кашель завдає значного дискомфорту хворим та порушує якість їхнього життя, особливо у тих випадках, коли мова йде про початкові прояви гострих запальних захворювань дихальних шляхів: сухий, частий, інтенсивний або малопродуктивний кашель з утрудненим відходженням мокротиння [23]. Саме це у першу чергу змушує пацієнтів звертатися за допомогою до спеціаліста загальної практики. Головна потреба дорослих соціально-активних пацієнтів сьогодні збігається з глобальними завданнями амбулаторної служби у цілому і полягає у швидкому відновленні соціальної функції [29].

Однак, незважаючи на важливе місце в семіотиці респіраторних захворювань, знання лікарів про причини, особливості, підходи до діагностики та диференційованого лікування кашлю недосконалі, що вимагає прийняття відповідних заходів [27,29].

**Мета:** вивчення ефективності застосування вітчизняних препаратів групи Пектолван (Пектолван Ц, Пектолван Стоп, Пектолван Плющ, Пектолван Фіто) фармацевтичної компанії «Фармак» у складі комплексної терапії патологічних станів, що супроводжуються кашлем, у пацієнтів різних вікових груп.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити фармакологічні ефекти діючих речовин, що входять до складу препаратів групи Пектолван та визначити відповідні їм показання до застосування.
2. Проаналізувати динаміку перебігу різних патологічних станів, що супроводжуються кашлем та безпосередні результати їх комплексного лікування із застосуванням препаратів групи Пектолван.

**Об`єкт дослідження:** пацієнти з різними патологічними станами, що супроводжуються кашлем.

**Предмет дослідження:** диференційні підходи до фармакотерапії різних патологічних станів, що супроводжуються кашлем, із застосуванням препаратів групи Пектолван.

**Матеріали та методи дослідження:**

1. Загальноклінічне обстеження: збір скарг, анамнезу хвороби, фізикальні методи (огляд, пальпація, перкусія, аускультация).
2. Лабораторні дослідження: клінічний аналіз крові (лейкоцитарна формула).
3. Інструментальні, функціональні дослідження: рентгенографія органів грудної клітки, спірографія.
4. Візуальна аналогова шкала оцінки інтенсивності больових відчуттів під час кашлю, шестибальна шкала оцінки денного і нічного кашлю, шкала тяжкості бронхіту BSS (Bronchitis Severity Score).
5. Оброблення отриманих даних методом варіаційної статистики з використанням пакета прикладних програм "Microsoft Excel".

**Наукова новизна.** Вивчено клінічну ефективність застосування вітчизняних препаратів групи Пектолван фармацевтичної компанії «Фармак» у складі комплексного лікування захворювань респіраторного тракту у пацієнтів різних вікових груп. Розроблено диференційні підходи до фармакотерапії різних патологічних станів, що супроводжуються кашлем.

**Особистий внесок здобувача.** Автором проаналізовано та систематизовано сучасну наукову літературу з даної проблеми. Проведено відбір і клінічне обстеження хворих у динаміці комплексної терапії з включенням препаратів групи Пектолван. Узагальнено та проаналізовано результати клінічного обстеження, лабораторних та інструментальних досліджень, проведена статистична обробка, інтерпретація, узагальнення і аналіз отриманих результатів, сформовані наукові висновки і практичні рекомендації.

## РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

### 1.1 Фізіологічні та патологічні механізми кашлю

У нормі легені очищаються від сторонніх часток, що потрапляють у бронхи з повітря, у першу чергу від пилу і бактерій, а також від слизових виділень залоз двома шляхами. Частина чужорідних тіл проникає у слизову бронхів і виводиться звідти лімфатичними шляхами, більша ж частина піднімається завдяки миготливому епітелію по слизовій бронхів догори до голосової щілини, звідки виводиться у порожнину рота. Даний механізм носить назву «мукоциліарний кліренс» [9,60]. Рухова енергія миготливого епітелію досить значна і, як показали спостереження за рухом епітелію через зроблений у трахеї собаки отвір, здатна підняти нагору вельми значні маси слизу. Енергія руху миготливого епітелію настільки велика, що насіння лікоподію пересуваються по слизовій трахеї собаки догори зі швидкістю 0,1 - 0,3 мм/с. Рух миготливого епітелію є єдиною силою, яка при нормальних умовах виводить слиз і пилові частки з дрібних бронхів і бронхіол. Дію миготливого епітелію підтверджує те, що у людей нерідко з великою легкістю, особливо вранці, відділяється накопичене за голосовою щілиною мокротиння майже без кашльових рухів. Таким чином, безсумнівно, що для виділення назовні слизових мас кашель не завжди є абсолютною необхідністю [12]. Фізіологічне значення кашлю полягає в очищенні дихальних шляхів від речовин, що потрапили до них з навколишнього середовища при диханні або утворилися ендогенно, якщо перистальтика дрібних бронхів і рух миготливого епітелію великих бронхів і трахеї не забезпечують достатнього дренажу [21].

Отже, з точки зору фізіології, кашель – це складнорефлекторний захисний акт, що характеризується різким наростанням внутрішньогрудного тиску за рахунок синхронної напруги дихальної і допоміжної мускулатури при закритій голосовій щілині з послідуєчим її відкриттям і

поштовхоподібним форсованим видихом, при якому з дихальних шляхів активно видалається їх вміст. Частий, відносно постійний або стійко рецидивуючий кашель є симптомом патологічного процесу, найчастіше пов'язаного з захворюваннями органів дихання [18].

Виникнення кашлю пов'язане з активізацією однієї з ланок кашльового рефлексу. Першим компонентом кашльової рефлекторної дуги є кашльові рецептори (КР), подразнення яких найчастіше запускає кашльовий механізм. Існують дві основні групи кашльових рецепторів: ті, що швидко адаптуються, або іритативні (ІКР), і рецептори немієлінізованих бронхіальних С-волокон (С-рецептори). ІКР локалізуються переважно у ділянках біфуркації трахеї і поділів великих бронхів, задньої стінки глотки і надгортанника. Крім того, можливе атипове розташування ІКР у зовнішньому слуховому проході і середньому вусі, приносових пазухах, діафрагмі, плеврі, перикарді і шлунку. Реагує дана група рецепторів, головним чином, на термічну і механічну стимуляцію. Механічними подразниками є вдихувані з повітрям найдрібніші частинки пилу, стиснення дихальних шляхів (аневризма аорти, легеневі новоутворення, пухлини середостіння, бронхогенні карциноми, аденоми бронхів, сторонні тіла), підвищення тону гладких м'язів (бронхіальна астма). До термічних подразників відносять вдихання або дуже гарячого, або дуже холодного повітря [23,62].

В останні роки з'явилися докази існування двох підтипів С-рецепторів, які назвали ноцицепторами. Перша група С-рецепторів має зв'язок з яремними гангліями. Вони розташовуються у слизовій оболонці повітроносних шляхів (гортані, трахеї, бронхів), зменшуючись у кількості по мірі розгалуження бронхіального дерева. Друга група ноцицепторів пов'язана з нижніми грудними нервовими гангліями і локалізується у легеневій тканині. Відкриття внутрішньолегеневих ноцицепторів дало можливість пояснити походження кашлю при інтерстиціальних хворобах легень. С-



рецептори збуджують хімічні подразники: медіатори запалення, нейропептиди, зміни рН, газові домішки в інгальованому повітрі (сигаретний дим, хімічні викиди) та запальні: набряк, гіперемія, що розвиваються при ларингіті, трахеїті, бронхіті, бронхіоліті, пневмонії, абсцесі легень тощо.

Наступною ланкою дуги кашльового рефлексу є провідні нервові шляхи, які йдуть у складі блукаючого нерва від КР трахеобронхіального дерева і гортані, у той час як іннервація КР глотки здійснюється через язикоглотковий і трійчастий нерви. Через аферентні шляхи імпульси від КР надходять у кашльовий центр (КЦ), локалізований у довгастому мозку у ділянці *nucleus tractus solitarius*. Електрична стимуляція різних медулярних ділянок дозволила зробити висновок, що КЦ розташований дифузно і тісно пов'язаний з центрами регуляції дихання. Від КЦ імпульси надходять через еферентні низхідні шляхи у передні роги спинного мозку і далі на спінальні рухові нерви, які іннервують діафрагму, торакальну і абдомінальну мускулатуру, що бере участь у кашльовому акті. *N. vagus* також бере участь у еферентній ланці кашльового рефлексу через зворотний гортанний нерв, здійснюючи іннервацію гортані і надгортанника, а з іншого боку стимулюючи спазм гладкої мускулатури трахеобронхіального дерева [27,63].

Початковою фазою кашльової реакції є глибокий вдих. Потім настає фаза напруженого видиху при замкнутій голосовій щілині і скорочених бронхах. У цей період внутрішньогрудний тиск наростає, досягаючи 140 мм рт. ст. і більше. Потім голосові складки розмикаються і відбувається поштовхоподібний стрімкий видих, як правило, через рот (носова порожнина у цей час закривається м'яким піднебінням і язичком). При цьому швидкість руху повітря у дихальних шляхах підвищується у 20-30 разів у порівнянні зі звичайним диханням. У голосовій щілині вона досягає 50-120 м/с, у трахеї - 15-35 м/с, у головних бронхах -13-32 м/с, бронхіолах п'ятого порядку - 1,2-6 м/с, у респіраторних - 0,5-2,5 м/с відповідно. Об'ємна швидкість повітряного потоку досягає 12 л/с. Під час такого стрімкого потоку видихуваного повітря

з дихальних шляхів у порожнину рота видаляються чужорідні частинки, що потрапили до них ззовні або слиз і скупчення елементів, які утворюють мокротиння. У фазі видиху кашель може бути переривчастим і складатися з декількох повторних поштовхів. Пов'язана з цим швидка зміна тиску і швидкості повітря у дихальних шляхах сприяє відриву від стінок бронхів часточок мокротиння і чужорідних частинок, що прилипли до них, і просуванню їх до трахеї і гортані. При завершенні фази стрімкого видиху закінчується окремий акт кашлю, який може повторюватися кілька разів поспіль. При сильному судомному кашлі іноді спостерігається блювота через іррадіацію подразнення на блювотний центр [20,56].

Формування кашльового рефлексу знаходиться під контролем діяльності кори головного мозку; він може бути пригнічений або викликаний довільно. У переважній більшості випадків кашель обумовлений роздратуванням рецепторів дихальних шляхів і плеври. Однак кашель може бути пов'язаний з порушенням центральної нервової системи, а також з подразненням рецепторів, розташованих поза органами дихання, як було описано вище. Відповідно виділяють: кашель центрального походження (у тому числі кашель як прояв неврозу, або невротичний кашель) і рефлекторний кашель, обумовлений подразненням рецепторів слухового проходу, стравоходу і рецепторів іншої локалізації поза дихальними шляхами [58,61].

Частота та інтенсивність кашлю залежать не тільки від сили подразника, але і від його локалізації в органах дихання, а також від збудливості КР, яка має індивідуальні відмінності і може бути різною у однієї і тієї ж людини у залежності від форми захворювання, фази перебігу хвороби, характеру патологічного процесу. Найбільш чутливими рефлексогенними зонами є задня поверхня надгортанника, передня міжчерпакувата поверхня гортані, ділянка голосових складок (зв'язок) і підзв'язкового простору, а також біфуркація трахеї, місця відгалуження

дольових бронхів, прикореневі ділянки плеври і реберно-діафрагмальні синуси [3,58].

Кашель не тільки виконує фізіологічно корисну дренажну функцію, але може надавати організму і шкідливий вплив. Частий надсадний кашель, особливо у вигляді тривалих нападів, супроводжується підвищенням внутрішньогрудного тиску і може сприяти поступовому розвитку гіпертензії малого кола кровообігу, емфіземи легень, формуванню легеневого серця. Підвищення тиску у венах великого кола кровообігу під час кашлю іноді призводить до появи дрібних крововиливів у судинах склер, у системі бронхіальних вен і ін. [27]. Тривалий інтенсивний кашель може сприяти формуванню трахеобронхіальної дискінезії (експіраторний стеноз трахеї). Цей синдром характеризується наявністю постійного і резистентного до фармакотерапії нападоподібного сухого кашлю, який провокується зміною пози (при нахилах, повороті голови), положенням на животі, форсуванням дихання на видиху, на вдиху, сміхом, напругою, при вдиханні холодного або, навпаки, гарячого повітря, ковтанням. В основі розвитку синдрому - слабкість м'язево-зв'язкового апарату мембранозної частини і хрящових каркасів трахеї і великих бронхів набутого (після частих ГРЗ, бронхітів, нерідко асоційованих з *Mycoplasma pneumoniae*, хронічних процесів - ХОЗЛ, БА) або вродженого характеру [9]. Приступ сильного кашлю може ускладнитися непритомністю (кашльове синкопе - бетолепсія), нетриманням сечі, блюванням, кровохарканням, порушеннями серцевого ритму і навіть епілептиформним припадком. При бульозній емфіземі легень сильний кашель може викликати розрив альвеол і спонтанний пневмоторакс, а при ураженні кісткової тканини (мієлома хвороба, остеопороз, остеолітичні метастази) - спричинити перелом ребер. Крім того, до ускладнень кашлю можна віднести також охриплість голосу, міалгії в області грудної клітки і черевного преса і навіть формування діафрагмальної і збільшення пахових

кил. У рідкісних випадках кашель може сприяти поширенню інфекційного процесу, наприклад, туберкульозу, з однієї ділянки легень у інші [64].

## 1.2 Клінічна характеристика кашлю

У діагностичному відношенні кашель сам по собі не є специфічним симптомом будь-якої хвороби, але його значення як симптому суттєво зростає при оцінці характеру і особливостей прояву кашлю, а також при обліку супутніх симптомів [27]. Клініцисти класифікують кашель наступним чином:

- за характером - непродуктивний (сухий) і продуктивний (вологий);
- за тривалістю - епізодичний, короткочасний, рецидивуючий, нападаподібний і постійний;
- за течією - гострий (до 3 тижнів), затяжний або підгострий (від 3 до 8 тижнів) і хронічний (понад 8 тижнів) (Irwin R. S. et al., 2000);
- за інтенсивністю - покашлювання, легкий, сильний [49-52].

Крім того, за даними різних авторів існує багато інших характеристик кашлю. Нижче описані деякі з них.

Постійний кашель спостерігається при хронічних захворюваннях глотки, гортані або трахеї, хронічному бронхіті, при тривалому застої крові у легенях у хворих з патологією органів кровообігу. У період загострення хронічного трахеобронхіту чутливість КР до подразнень підвищується і кашель провокується малоподрозднюючими запахами і навіть зміною температури і вологості вдихуваного повітря. Періодичний кашель буває у курців і алкоголіків, у хворих на пневмонію, БА, емфізему легень, при ГРЗ та інших хворобах. Одноразовий напад сильного кашлю виникає при вдиханні диму і інших подразнюючих речовин, при потраплянні у дихальні шляхи стороннього тіла або шматочків їжі [28,61].

Кашель може бути різним по звучності. Грубий «гавкаючий» кашель обумовлений набряканням слизової оболонки гортані і голосових складок; часто спостерігається при гострому ларингіті, а у дітей - при істинному і несправжньому крупі. «Гавкаючий» кашель, як правило, поєднується з охриплістю голосу або афонією. У дітей при туморозному бронхоаденіті з'являється бітональний кашель, при якому до грубого основного тону приєднується музикальний високий обертон. Досить різкий кашель буває при трахеобронхіті, плевриті, пневмонії; беззвучний - при паралічі або руйнуванні голосових складок (поєднується з афонією), наявності трахеостоми, а також при значній слабкості хворого. Покашлювання - малозвучний, слабкий і короткий кашель - вказує на тривале помірне подразнення КР. Особливо часто покашлювання спостерігається при хронічному фарингіті і при початковому туберкульозі легень. Глухий ослаблений кашель типовий для ХОЗЛ, ускладненого емфіземою легень [12,56].

Своєрідним є судомний (конвульсивний) кашель, що виникає приступами, частіше вночі. Судомний кашель характеризується чередою кашльових поштовхів, що швидко йдуть одне за одним, а потім перериваються довгими і гучними вдихами; нерідко напади кашлю повторюються (реприз) і супроводжуються блювотою. Такий кашель типовий для кашлюку та паракашлюку і останнім часом може спостерігатися навіть у групі дітей, яким було проведено специфічну вакцинацію [18,46].

Сухий кашель (кашель подразнення, марний кашель) характерний для експіраторного стенозу трахеї і великих бронхів (надсадний кашель), для ураження плеври, середостіння, для патологічних процесів (часто вже не запальних) довкола бронхів, верхніх дихальних шляхів і провідників чутливих нервів (стиснення пухлиною, збільшеними лімфатичними вузлами, аневризмою аорти і т. п.). Він спостерігається також при пневмотораксі, потраплянні у дихальні шляхи стороннього тіла, а також при дисемінуючих і

фіброзуючих процесах у легенях (рак, туберкульоз, саркоїдоз Бека, колагенози). Сухий кашель може спостерігатися також на початку розвитку гострого ларингіту, бронхіту, трахеїту, пневмонії та як еквівалент нападу БА; однак при цих захворюваннях частіше мова йде про кашель з мізерною мокротою, ніж про сухий кашель. Сухий, непродуктивний нападоподібний кашель свідчить про гіперреактивність бронхів, а інколи може свідчити про грибокве ураження дихальних шляхів [21,64].

Вологий кашель з мокротою спостерігається при захворюваннях, що супроводжуються гіперсекрецією бронхіального слизу (бронхіти), утворенням ексудату (пневмонії) або рідини (наприклад, при прориві паразитарної кісти). Велика кількість мокротиння формується при наявності сполучених з бронхами порожнин (бронхоектази, абсцеси), у яких накопичуються продукти секреції, ексудації і тканинного розпаду. Кашель з мокротою зазвичай виникає у міру накопичення у бронхах подразнювальних продуктів (слизу, гною, крові та ін.) і припиняється після відкашлювання. Продуктивний кашель відрізняється від сухого тембром. При вологому кашлі підсумовуються два звуки - кашльовий і шум, що формується від пересування секрету. Визначати тембр кашлю необхідно, тому що не всі хворі виводять мокротиння назовні, багато проковтують її, і тоді кашель може здаватися сухим [20,27].

Кашель у курців, при хронічному запаленні верхніх дихальних шляхів, зазвичай виникає вранці. Це пов'язано з накопиченням мокротиння за ніч і з важким його відкашлюванням. Нерідко такий кашель називають «кашлем при умиванні», хоча він може з'являтися і у більш ранні години [38,39].

Кашель у нічний час може бути пов'язаний з фізіологічним нічним посиленням тонузу блукаючого нерва при захворюваннях, що супроводжуються бронхоспазмом (алергічний бронхіт, БА, кардіальна астма) і при локалізації патологічного процесу у зонах підвищеної рецепторної чутливості (збільшення бронхопульмональних лімфатичних вузлів,

туберкульоз легень та ін.), а також з просуванням мокротиння під дією сили тяжіння з порожнин (бронхоектази, абсцеси) у бронхи при горизонтальному положенні хворого (так званий дренаж положенням, або постуральний дренаж) [10]. У дітей дошкільного віку нічний кашель найчастіше буває наслідком розростання аденоїдних вегетацій, а зрідка — дебютом БА. Нічний кашель спостерігається також при шлунково-стравохідному рефлюксі, при цьому хворі скаржаться на печію [37,43].

Рецидивуючий кашель – повторні (2 та більше разів на рік) епізоди кашлю окрім тих, які пов'язані із ГРЗ (зазудною); триває більше 7 – 14 днів/епізод. Якщо періоди ремісії короткі, рецидивуючий кашель буде важко відрізнити від стійкого хронічного кашлю [33,34].

Поствірусний кашель – починається з вірусною інфекцією та триває понад три тижні [34].

Специфічний кашель – кашель при якому вдається чітко ідентифікувати причину. Неспецифічний ізольований кашель – постійний сухий кашель у пацієнтів, у яких відсутні інші симптоми ураження респіраторної системи, без ознак хронічної хвороби легень і за умови відсутності патології на рентгенограмі ОГК; характеризується мінливістю обструкції та еозинофільним запаленням дихальних шляхів. Для кашльового варіанту БА характерна бронхіальна гіперреактивність; це відрізняє кашльовий варіант БА від еозинофільного бронхіту [41].

Синдром постназального затікання – стан, при якому має місце затікання слизу із носоглотки у гортань. Даний стан супроводжується покашлюванням протягом дня та посиленням кашлю при зміні положення тіла [3,59].

Рефлекторний кашель виникає, наприклад, при патології зовнішнього слухового проходу (сірчані пробки) і середнього вуха [61].

Кашель при фізичному навантаженні - ознака гіперреактивності бронхів, спостерігається у значної частини хворих на БА [42].

Кашель з синкопами - короткочасною втратою свідомості - виникає через зниження венозного приливу при підвищенні внутрішньогрудного тиску і, як наслідок, зменшення серцевого викиду [32].

Поява сезонного кашлю здебільшого є проявом алергічної реакції [10].

Гострий епізод нападоподібного кашлю, особливо у маленьких пацієнтів, у першу чергу має наштотувати лікаря на думку щодо можливості аспірації стороннього тіла. Поява кашлю під час споживання їжі може свідчити або про аспірацію їжею, або про наявність ГЕРХ [34].

Психогенний кашель включає кашель-звичку та сигнальний подразнюючий кашель. Кашель-звичка характерний для періоду одужання; пов'язаний зі звичкою дитини кашляти, що виникла впродовж хвороби; проходить через декілька тижнів. Сигнальний кашель – характерний для дітей, які проявляють байдужість до того, що вони порушують громадський спокій своїм кашлем; пов'язаний з тим, що дитина, не усвідомлюючи того, намагається привернути до себе увагу оточуючих. Це зазвичай сухий з металевим відтінком кашель, який спостерігається тільки у денний час і зникає уві сні, його відмінна риса - регулярність і висока частота (до 4-8 разів на хвилину), припинення під час їжі і розмови або коли дитина зосереджується на чомусь. Він виникає зазвичай як реакція на стресові ситуації у сім'ї та школі, стаючи потім звичним. У частини дітей такий кашель має характер тіка або прояви obsesивно-компульсивного розладу (синдром Жюльє де ля Туретта) [34,42].

Невротичні пацієнти можуть скаржитися на періодичний сухий кашель, що, однак, їм здається продуктивним, супроводжується відчуттям «грудки» у горлі, нестачею повітря тощо та важко піддається лікуванню [45].



### 1.3 Діагностика патологічних станів, що супроводжуються кашлем

Прийнято розцінювати кашель як легеневий симптом, проте необхідно пам'ятати, що існує більше 50 причин його появи, серед яких не тільки патологія бронхолегеневої системи, але і захворювання серця, приноскових пазух, шлунково-кишкового тракту, вплив деяких лікарських препаратів та багато інших станів [47]. Відтак, до чинників, що спричиняють гострий кашель, відносять: подразнення рецепторів, що розміщені в органах дихання — інфекційні агенти, хімічні подразники, сторонні тіла та алергени; подразнення рецепторів, що розміщені поза органами дихання (слуховий прохід, стравохід, шлунок, кишечник, шкіра), а також збудження центральної нервової системи; до найчастіших причин хронічного кашлю (які зустрічаються у 80–90 % випадків) відносять: паління, ХОЗЛ, транзиторну гіперреактивність бронхів, БА, синдром постназального дренажу, ГЕРХ; до нечастих (10–20 % випадків) причин хронічного кашлю відносять: туберкульоз, рак легень, інтерстиційні захворювання легень, абсцес легень, муковісцидоз, рецидивуючу аспірацію, серцеву недостатність, застосування ряду медикаментів, психогенний кашель [20,62]. Тому у процесі діагностики лікар повинен мати на меті виключити невідкладні стани, що супроводжуються кашлем, виключити анатомічні порушення та віддиференціювати найпоширеніші хвороби, що супроводжуються кашлем (таблиця 1.1) [26,33].

Таблиця 1.1 Клінічні ознаки деяких станів, що супроводжуються кашлем

Патологічний стан	Клінічні ознаки
Пневмонія	Симптоми та ознаки: гострий початок хвороби з температурою тіла вище 38°C, кашель з виділенням мокротиння, фізикальні ознаки (притуплений або тупий перкуторний звук, ослаблене або жорстке бронхіальне

	<p>дихання, фокус дзвінких дрібнопухирцевих хрипів та/або крепітації); рентгенологічно підтверджена вогнищева інфільтрація легеневої тканини, лейкоцитоз (більше <math>10 \cdot 10^9/\text{л}</math>) та/або паличкоядерний зсув (більше 10%).</p>
Рак легень	<p>Фактори ризику: куріння, пасивне куріння, контакт з азбестом, радоном, миш'яком, хромом, нікелем, поліциклічними ароматичними вуглеводнями, вплив професійних канцерогенних факторів, онкологічні хвороби в сімейному анамнезі, ХОЗЛ, фіброз легень.</p> <p>Симптоми: кашель, кровохаркання, задишка, біль в грудній клітці або плечі, втрата маси тіла, осиплість голосу, слабкість, потовщення дистальних фаланг пальців рук, збільшення лімфатичних вузлів шиї і надключичної ділянки.</p>
Туберкульоз	<p>Фактори ризику: контакт із хворою на туберкульоз людиною чи твариною; імунодефіцитні стани (ВІЛ-інфекція, первинні чи вторинні імунодефіцити, прийом імуносупресивних препаратів), алкоголізм, наркоманія, низький рівень матеріального забезпечення сім'ї, міграція.</p> <p>Симптоми та ознаки: продуктивний кашель тривалістю понад 14 днів, втрата маси тіла, підвищення температури тіла, спітніння вночі, кровохаркання, біль в грудній клітці.</p>
Бронхіальна астма	<p>Фактори ризику: домашні алергени, зовнішні алергени, виробничі алергени та токсичні речовини, куріння, респіраторні інфекції, споживання деяких ліків, ожиріння, генетична схильність, атопія, гіперреактивність бронхів.</p> <p>Симптоми: задишка, свистяче дихання, кашель. Симптоми погіршуються переважно вночі і вранці, у відповідь на фізичне навантаження, холодне повітря.</p>
Гострий бронхіт	<p>Симптоми та ознаки: можливий субфебрилітет, помірна</p>

	задишка, кашель, хрипи, розширення коренів легень на рентгенограмі.
Тромбоемболія легеневої артерії	<p>Фактори ризику: іммобілізація, хірургічні втручання протягом останніх трьох місяців, інсульт, парези та паралічі, здійснення центрального венозного доступу протягом останніх трьох місяців, рак, хронічні хвороби серця, аутоімунні хвороби, ознаки тромбозу глибоких вен. Для жінок додатковими факторами ризику є індекс маси тіла <math>\geq 29</math>, куріння більше 25 цигарок на день і артеріальна гіпертензія.</p> <p>Симптоми: задишка, кашель, біль у грудній клітці, кровохаркання. Рецидиви легеневої емболії можуть призводити до розвитку хронічної задишки.</p> <p>Ознаки: хрипи, тахікардія, тахіпное, ознаки тромбозу глибоких вен.</p>
Пневмоторакс	<p>Фактори ризику: куріння, спадкова схильність, вік і тип статури, пневмоторакс в анамнезі, ХОЗЛ, фіброзуючі альвеоліти, злоякісні новоутворення, деструктивна пневмонія, пневмоцистна пневмонія, туберкульоз, травми грудної клітки.</p> <p>Симптоми: раптовий біль в грудній клітці, задишка, кашель.</p> <p>Ознаки: обмеження рухливості грудної клітки, ослаблення дихання, зниження голосового тремтіння, перкуторно відмічається тимпаніт на боці ураження. Напружений пневмоторакс може призвести до швидкого розвитку наступних симптомів: зміщення трахеї в здорову сторону, тахікардія, гіпотензія.</p>
Аспірація стороннього тіла	<p>Симптоми: раптовий кашель.</p> <p>Ознаки: раптовий кашель, порушення дихання чи стридор</p>

	при локалізації стороннього тіла в верхніх дихальних шляхах. Ознаки колапсу легені чи долі, якщо стороннє тіло локалізується у нижніх дихальних шляхах; проявляється скороченням рухливості грудної клітки на стороні ураження, притуплення перкуторного тону, ослаблення дихання при аускультації.
--	---

Для виявлення причин кашлю необхідно ретельно зібрати скарги і анамнез хвороби. Перш за все слід з'ясувати давність кашлю (до 3 тижнів - гострий, від 3 до 8 тижнів - затяжний або підгострий і понад 8 тижнів - хронічний), потім - дізнатися, чи була нещодавно перенесена респіраторна інфекція, чи є виділення з носа, біль (або відчуття розпирання) у пазухах при нахилі голови вниз, лихоманка; оцінити наявність і характер мокротиння. Крім того, лікар повинен розпитати про наявність інших захворювань або факторів ризику (паління, професійні шкідливості та несприятливі фактори навколишнього середовища). Обов'язково потрібно з'ясувати, чи приймає хворий лікарські засоби, які можуть спровокувати кашель (ІАПФ або  $\beta$ -АБ). Далі необхідно оцінити наявність диспепсичних явищ для виключення ГЕРХ. При огляді слід виключити ознаки серцевої недостатності. Дуже інформативним може бути огляд ротоглотки, який дозволить виявити ознаки, характерні для синуситу і риніту [27,53].

Важливими методами при первинному обстеженні пацієнта є перкусія та аускультація. При перкусії необхідно звертати увагу на притуплення перкуторного звуку або зміну екскурсії легень. Проводячи аускультацію легень, необхідно чітко диференціювати звуки. При захворюваннях нижніх дихальних шляхів основними патологічними звуками є сухі та вологі хрипи, шум тертя плеври, крепітація. Далі для уточнення діагнозу необхідно провести додаткові лабораторні, інструментальні та функціональні дослідження. Серед інструментальних методів на початкових етапах

вирішальне значення має рентгенографія органів грудної клітки (ОГК). У наш час усе більшої популярності набуває цифрова рентгенографія. До сучасних систем цифрової рентгенографії відносяться цифрова рентгенографія з екрана електронно-оптичного перетворювача, цифрова люмінесцентна рентгенографія, цифрова селенова рентгенографія. При необхідності проводять комп'ютерну томографію. При наявності показань проводять бронхоскопію (з трансbronхіальною біопсією легені), яку виконують після обов'язкового попереднього рентгенологічного дослідження ОГК у прямій і бічній проекціях. Сьогодні широко використовується ультразвукове дослідження і магнітно-резонансна томографія (МРТ) - томографія на основі ефекту ядерно-магнітного резонансу. Перевага МРТ перед іншими способами полягає в оцінці судинного русла малого кола кровообігу. Для визначення ступеня порушення регіонарного кровообігу і регіонарної вентиляції використовують радіонуклідні методи дослідження. Метод доповнює дані рентгенографії. Він технічно простий, практично не має протипоказань, променеве навантаження незначне. Пацієнти з кашлем та задишкою мають пройти спірографію та тест на зворотність бронхообструкції. Одним з нових методів дослідження є бодіплетізмографія. При проведенні бодіплетізмографії можлива більш точна диференціальна діагностика обструктивних і рестриктивних змін бронхолегеневої системи за допомогою аналізу структури статичних об'ємів і еластичних властивостей легень [18,27].

Причину виникнення кашлю, навіть після активного обстеження і пробного лікування, не вдається встановити у 20% хворих. Зазвичай це жінки середнього віку, що скаржаться на тривало існуючий хронічний сухий кашель, який починається у період менопаузи, часто після вірусних респіраторних інфекцій. Такий кашель носить назву ідіопатичного. Близько 30% з них мають органоспецифічні аутоімунні захворювання, найчастіше аутоімунний гіпотиреоз. У таких хворих виявляють лімфоцитарне запалення

у дихальних шляхах з посиленням кашльового рефлексу і підвищеною концентрацією в індукованому мокротинні таких кашльових медіаторів, як гістамін, простагландини D<sub>2</sub> і E<sub>2</sub>. Такий кашель можна пояснити посиленням раніше існуючого субклінічного запалення у дихальних шляхах у період менопаузи. У деяких випадках цей процес може бути результатом патологічної міграції запальних клітин з первинної ланки аутоімунного запалення до легень [51].

#### **1.4 Фармакотерапія патологічних станів, що супроводжуються кашлем**

Кашель є симптомом великої кількості патологічних станів і завжди вимагає верифікації діагнозу, адже ефект лікування у першу чергу залежатиме від з'ясування та усунення його безпосередньої причини. Проте, причину кашлю вдається встановити у 80% випадків звернень до лікаря загальної практики [21]. При встановленні специфічної причини кашлю (діагнозі), лікування має проводитися у відповідності до вимог певних медико-технологічних документів, що регламентують надання медичної допомоги при даних нозологіях на принципах доказової медицини. Лікар повинен зважено підходити у виборі між ґрунтовним обстеженням пацієнта та своєчасним лікуванням. Ґрунтовне обстеження може втратити свій сенс через природній перебіг хвороби – час на природне (без медичного втручання) одужання буде коротшим ніж час на ґрунтовне обстеження. Інколи, у залежності від клінічної ситуації, слід надавати перевагу пробному лікуванню, за умови, що діагноз на даний час з певних причин встановити неможливо[33,34].

Незважаючи на те, що причин виникнення кашлю досить багато, найчастіше це симптом гострих інфекційних захворювань дихальних шляхів, який розвивається протягом перших 48 годин від початку хвороби. У даний

час відзначається негативна тенденція респіраторної патології до затяжного перебігу та розвитку ускладнень. Найважливішими факторами, що визначають прогноз захворювання, є індивідуальні особливості макро- і мікроорганізму. Провідна роль належить вчасному зверненню за медичною допомогою, а також раціональному вибору стартової терапії на етапі першого звернення до лікаря [29].

Найефективнішою є етіотропна терапія кашлю, яка передбачає або усунення причини кашлю (відміна препаратів, що викликають кашель, усунення контакту з алергеном, відмова від паління), або ліквідацію патологічного процесу, що спричинив кашель (антибактеріальна терапія пневмонії та інших респіраторних інфекцій, терапія гастроєзофагеального рефлюксу, компенсація хронічної серцевої недостатності). Лікування кашлю не зводиться до його пригнічення. Лише коли кашель втрачає свою фізіологічну доцільність і є болісним, нав'язливим, малопродуктивним необхідне симптоматичне лікування [31].

На фармацевтичному ринку України щорічно з'являються десятки нових препаратів, що застосовують для симптоматичної терапії кашлю. Звичайно, практикуючому лікарю, особливо лікарю загальної практики, буває важко зорієнтуватися у великому потоці медичної інформації і навіть класифікувати ці препарати та застосовувати їх у залежності від клінічної ситуації [21].

Групу протикашльових засобів, що застосовуються при сухому, надсадному, виснажуючому, непродуктивному кашлі, складають протикашльові препарати центральної дії, що у свою чергу поділяються на наркотичні та ненаркотичні, а також засоби периферичної дії. Останні мають місцевоанестезуючі і обволікаючі властивості; вони гальмують кашльовий рефлекс за рахунок зниження чутливості рецепторів трахеобронхіального дерева. Наркотичні препарати центральної дії (з вмістом кодеїну) пригнічують функцію КЦ довгастого мозку; вони мають обмежене

застосування при кашлюку, сухому плевриті, загрозі аспірації та онкопроцесах, призначаються коротким курсом. Застосування препаратів даної групи є небажаним у дітей раннього віку через можливість передозування та пригнічення дихального центру, швидкого накопичення секрету, звикання, атонії кишечника [23]. Ненаркотичні протикашльові засоби центральної дії (із вмістом декстрометорфану, окселадину та глауцину) володіють сильнішим, ніж у кодеїну, протикашльовим ефектом, але не пригнічують дихання, не гальмують діяльність шлунково-кишкового тракту, не викликають звикання. Але при утворенні секрету ці препарати все ж можуть сприяти його застою, тому призначати їх слід нетривало з подальшим переходом на експекторанти або використовувати комбіновані протикашльові засоби [27]. Одним із таких комбінованих препаратів є Пектолван Стоп вітчизняної фармкомпанії «Фармак», що містить протикашльовий засіб і експекторант. Він надає протикашльову, муколітичну і відхаркувальну дію. Бутамірату цитрат, що входить до складу препарату, відноситься до ненаркотичних протикашльових речовин центральної дії, не викликає залежності, не пригнічує дихальний центр. Крім того, бутамірату цитрат володіє периферичним місцевоанестезуючим впливом на рецептори бронхів, що забезпечує периферичний протикашльовий ефект. У свою чергу гвайфенезин як експекторант підсилює секрецію бронхіальних залоз, зменшує поверхневий натяг та адгезивні властивості мокротиння, тим самим покращує його відходження. Підвищення секреції викликається як прямою дією на бронхіальні залози (гвайфенезин підтримує секреторну функцію цих залоз і стимулює елімінацію кислих глікопротеїнів із ацинарних клітин), так і рефлекторним шляхом (відбувається подразнення слизової оболонки шлунка, що призводить до стимуляції аферентних парасимпатичних волокон, що впливають на дихальний центр - так відбувається підвищений вплив вагуса на бронхіальну секрецію). До того ж, гвайфенезин в дозі 100 мг реалізує помірний протитривожний ефект, є стабілізатором вегетативної функції,



покращує якість життя, яке порушується при наполегливому, тривалому кашлі [15,22,23,27].

Аналогом Пектолвану Стоп за складовими компонентами є препарат Стоптусин (фармацевтична компанія «Тева», виробник Чехія). Цей засіб на фармринку з'явився дещо раніше і досить непогано себе зарекомендував. У Чеській республіці у 2002 р. було проведено мультицентрове рандомізоване дослідження, яке включало 1032 людини. Воно показало високу клінічну ефективність Стоптусину при застосуванні його у пацієнтів з сухим подразнюючим кашлем при інфекціях верхніх і нижніх дихальних шляхів. Так, при терапії Стоптусином протягом 7 днів у 88,7% пацієнтів знизилася частота кашлю, у 86,1% - знизилася інтенсивність кашлю і у 59,8% хворих покращилось відходження мокротиння. Також була доведена висока безпека лікування Стоптусином. Серед пацієнтів, які брали участь в дослідженні побічні ефекти були відсутні у 98,61% випадків [9]. Отже, клінічну ефективність комбінації протикашльового засобу бутамірату цитрату і експекторанту гвайфенезину можна вважати виправданою у лікуванні сухого непродуктивного кашлю, що супроводжує гострі запальні захворювання дихальних шляхів [15].

Для лікування продуктивного кашлю застосовують мукоактивні засоби, які сприяють відновленню реологічних властивостей мокротиння і поліпшують дренажну функцію бронхів. Для захворювань органів дихання з порушенням секреції притаманне зниження вмісту кислих гідрофільних сіаломуцинів – факомуцинів, що відштовхують воду. Секрет стає в'язким та густим. У інших випадках бактеріальні ферменти і лізосомальні протеази вторинно змінюють склад сіаломуцинів, які внаслідок цього втрачають здатність формувати волокнисті структури. Секрет стає рідким і може стікати по бронхіальній стінці внаслідок втрати еластичності. Тому вибір мукоактивної терапії залежить від клінічної ситуації. При вологому кашлі з утрудненим відходженням секрету застосовуються препарати, що

розріджують мокротиння, при продуктивному вологому кашлі – мукорегулятори. Виділяють муколітичні засоби прямої дії (власне муколітики), що поділяються на ферментні та неферментні муколітики; непрямой дії, що включають секретолітики, мукорегулятори та стимулятори сурфактанту; легеневі сурфактанти; експекторанти; комбіновані препарати та ін. [31].

*Неферментні муколітики.* Похідні цистеїну з вільною тіоловою групою (ацетилцистеїн). Механізм дії – розрив дисульфідних зв'язків у молекулах кислих мукополісахаридів мокротиння, стимуляція функції слизосекретуючих клітин, збільшення синтезу глутатіону, що обумовлює детоксикаційні та антиоксидантні властивості. Препарати мають відхаркувальну, секретомоторну, муколітичну, протикашльову дію, стимулюють синтез сурфактанту. Зберігають активність при наявності гнійного секрету (слизу). Дія тіолітиків не залежить від вихідного стану секрету, тому вони можуть зробити секрет надмірно рідким. Протипоказані при рідкому мокротинні, «вологих легень». Треба обережно використовувати ці засоби у пацієнтів із тяжкою бронхообструкцією та нейром'язовою патологією [36].

*Ферментні муколітики.* Протеолітичні ферменти наразі рідко використовуються внаслідок ризику розвитку кровотеч, деструкції між альвеолярних перетинок. Трипсин зараз не застосовується. Хімотрипсин призначається переважно при гнійно-некротичних процесах [12,20].

*Секретолітики.* Бромгексин – алкалоїд вазіцину. Муколітичний ефект пов'язаний з деполімеризацією мукопротейнових і мукополісахаридних волокон. Препарат чинить секретолітичну (муколітичну) та секретомоторну дію у ділянці бронхіального тракту, у результаті чого збільшується бронхіальна секреція, знижується в'язкість слизу (мокротиння) та стимулюється активність миготливого епітелію, що сприяє просуванню слизу

(мокротиння) по дихальних шляхах. Стимулює вироблення ендogenous сурфактанту. Бромгексин має самостійну протикашльову дію [12,18].

*Мукорегулятори* – препарати на основі карбоцистеїну. Карбоцистеїн чинить не тільки муколітичну, але й мукорегуляторну дію. Впливає на гелеву фазу слизу дихальних шляхів: розріджує надмірно в'язкий секрет бронхів шляхом розриву дисульфідних містків глікопротеїнів, що сприяє виведенню мокротиння. Мукорегуляторний ефект карбоцистеїну пов'язаний з активацією сіалової трансферази – ферменту келихоподібних клітин слизової оболонки бронхів; нормалізує кількісне співвідношення кислих та нейтральних сіаломуцинів бронхіального секрету, відновлює його в'язкість та еластичність; активізує діяльність миготливого епітелію і покращує мукоциліарний кліренс; сприяє регенерації слизової оболонки дихальних шляхів, нормалізує її структуру, зменшує гіперплазію келихоподібних клітин і в результаті знижує продукцію слизу. Відновлює секрецію імунологічно активного Ig A (специфічний захист) і кількість сульфгідрильних груп компонентів слизу (неспецифічний захист). Має протизапальний ефект за рахунок кінінінгібуючої активності сіаломуцинів, що зменшує набряк і бронхообструкцію. Не провокує бронхоспазм. Володіє післядією – нормалізація в'язкості та еластичності секрету зберігається протягом 8-13 днів після завершення 4-денного курсу лікування [9,21].

*Стимулятори сурфактанту.* Амброксолу гідрохлорид є активним метаболітом бромгексину і забезпечує більш виражений муколітичний ефект. Основна фармакотерапевтична дія: збільшує секрецію залоз дихальних шляхів; посилює виділення легеневого сурфактанту і стимулює циліарну активність, у результаті чого полегшується відділення слизу та його виведення (мукоциліарний кліренс). Муколітичний ефект пов'язаний з деполімеризацією мукопротеїнових і мукополісахаридних волокон. Має секретолітичний, секретомоторний і протикашльовий ефекти (полегшує виведення слизу, зменшує кашель), підсилює ефект антибіотиків.

Розрідження мокротиння практично не супроводжується збільшенням його об'єму. Препарат характеризується місцевим анестезуючим ефектом, оскільки блокує натрієві канали. Значно зменшує вивільнення цитокіну з крові та тканинне зв'язування моноклеарних і поліморфонуклеарних клітин. Сприяє полегшенню болю та пов'язаного з ним дискомфорту в носовій порожнині, ділянці вуха і трахеї при видиху [20,27].

*Комбіновані препарати.* Комбіновані муколітичні засоби представлені широким різномаяттям препаратів. Крім поєднань декількох мукоактивних компонентів, такі препарати можуть містити бронхолітики, деконгестанти, антигістамінні, протикашльові, жарознижувальні, антисептичні компоненти рослинного, мінерального або хімічного походження [4]. Прикладом комбінованого муколітичного засобу, що містить мукорегулятор карбоцистеїн і стимулятор сурфактанту амброксолу гідрохлорид, є Пектолван Ц («Фармак», Україна). Підсумовуючи вищеописані ефекти активних компонентів різного принципу дії, що поєднуються у складі даного препарату, стає зрозумілим, що така оригінальна збалансована комбінація забезпечує зниження інтенсивності кашлю, ефективно розріджує і виводить мокротиння [4,17,22]. Аналогом Пектолвану Ц є препарат Мілістан від кашлю у формі сиропу (виробник Індія). Ефективність даного засобу перевіряли у порівняльному клінічному дослідженні, яке проводилось у м.Ужгород. У дослідженні взяло участь 40 пацієнтів різних вікових груп з ГРЗ, що ускладнилося гострим трахеїтом або бронхітом. Згідно з даними проведеного клінічного спостереження, при застосуванні препарату Мілістан від кашлю у складі комплексної терапії встановлено високу ефективність при застосуванні як у дітей, так і у дорослих. Достовірних відмінностей у динаміці симптоматики в процесі лікування у залежності від віку не було встановлено. За результатами дослідження, вже на 3–4 добу пацієнти відмічали полегшення відходження харкотиння, зменшення інтенсивності кашлю та зникнення надсадного «настирливого» його характеру. Частота

кашлю зменшилася протягом першого тижня лікування і зникала на 8–10-й день, у той час як у групі порівняння, у якій пацієнти отримували монопрепарат амброксолу, інтенсивність кашлю залишалася значною протягом 5 днів, розволоження мокротиння відбувалося достовірно пізніше. В процесі лікування Мілістаном від кашлю спостерігалось розрідження та зменшення харкотиння до  $7,5 \pm 0,4$  дня та зникнення сухих хрипів через  $8,7 \pm 0,7$  дня захворювання, що виявлялися раніше під час аускультативної. Слід зазначити, що середня тривалість тимчасової непрацездатності обстежуваних пацієнтів достовірно не відрізнялася від такої у пацієнтів групи порівняння і становила  $10,7 \pm 0,5$  дня, однак під час збору анамнезу пацієнти, які отримували Мілістан від кашлю, достовірно раніше відмічали суб'єктивне покращання стану та зменшення інтенсивності кашлю ( $p < 0,05$ ). Препарат добре переносився хворими, побічних ефектів при його застосуванні виявлено не було ні у молодшій, ні у старшій віковій групі пацієнтів. За аналізом результатів клінічного порівняльного дослідження препарату Мілістан від кашлю можна зробити наступні висновки: завдяки комбінації речовин амброксолу та карбоцистеїну вдається вірогідно раніше покращити суб'єктивний стан пацієнтів молодшої вікової групи та дорослих, стимулювати розрідження кашлю та зменшення його частоти й інтенсивності, оптимізувати аускультативну картину порівняно з призначенням лише амброксолу. Призначення препарату не супроводжувалося клінічно значущими побічними ефектами, що дає змогу рекомендувати його для комплексної терапії як у дітей, так і у дорослих з ГРЗ, ускладненими трахеїтом та бронхітом [21].

Експерти ВООЗ вважають, що до 75% хворих доцільно лікувати препаратами рослинного походження, тому ці засоби слід інтегрувати у систему охорони здоров'я. Фітотерапія має бути професійно обґрунтованою, індивідуальною, комплексною, спрямованою на увесь організм пацієнта. Універсальність застосування рослинних лікарських препаратів залежить від

вмісту у рослинах комплексу декількох лікарських речовин різного впливу. Тому все більшої популярності набувають комплексні засоби для лікування кашлю, здатні поєднувати у собі різні фармакологічні ефекти [2,6,40].

Недоліком рослинних препаратів є відсутність стандартизації та непередбачуваність клінічного ефекту, можливість забруднення вихідної сировини екологічними поллютантами, що містяться у ґрунті, на якому вирощувалась лікарська рослина. Цих недоліків позбавлені екстракти, розроблені відповідно до концепції фітонірингу. За клінічними ефектами такі екстракти не поступаються синтетичним, а інколи мають більш широкий спектр дії. Фітоніринг (від *phyton* – рослина та *engineering* – розробка, технологія) – новий напрям фітотерапії, що застосовує сучасні методи отримання стандартизованих екстрактів рослин, на основі яких за допомогою інноваційних технологій розробляють і створюють безпечні лікарські препарати [8,11,28].

Прикладом фітопрепаратів на українському фармринку, що випускаються за унікальною технологією виробництва «фітоніринг» вітчизняною фармкомпанією «Фармак» для лікування респіраторної патології, є препарати Пектолван Плющ і Пектолван Фіто.

Пектолван Плющ – монокомпонентний фітопрепарат, який містить активну речовину: сухий екстракт листя плюща звичайного (*Hedera helix* L.)). Ця лікарська рослина є однією з найбільш вивчених. Екстракт листя плюща користується високою популярністю у багатьох країнах Європи для лікування простудних захворювань, що супроводжуються кашлем. Зокрема, у 2007 р. з усіх фітоекспекторантів, призначених у Німеччині, понад 80% містили у своєму складі зазначений екстракт (Holzinger F., Chenot JF, 2011). Основними активними компонентами листя плюща, які зумовлюють його ефективність при лікуванні кашлю, вважаються сапоніни ( $\alpha$ -гедерин, гедерагенін, гедерасопонін С (гедеракозід С), гедераколхізиди), а також флавоноїди (кемпферол, кверцетин). Сапоніни плюща мають потужну

бронхоспазмолітичну дію, яку пов'язують із впливом на  $\beta_2$ -адренергічні рецептори бронхів.  $\alpha$ -гедерин сприяє збільшенню числа вільних  $\beta_2$ -рецепторів на поверхні бронхіальних клітин і збільшує тривалість фази їх збудження. Спазмолітична активність екстракту з листя плюща підтверджена дослідженнями *in vitro* на експериментальній ацетилхолін-індукованій моделі; при цьому виявлено, що найбільш потужними спазмолітиками є  $\alpha$ -гедерин як представник сапонінів і кемпферол як представник флавоноїдів. Біохімічною основою зазначеної дії флавоноїдів вважається їх здатність пригнічувати активність простагландину E2 і лейкотрієну D4. Екстракт листя плюща має також секретолітичну дію за рахунок активації протеїнкінази A та участі у синтезі сурфактанту. Це сприяє розрідженню мокротиння шляхом впливу на її гель-фазу. Сапоніни також взаємодіють із рецепторами слизової оболонки шлунка, стимулюючи відкашлювання шляхом рефлекторної дії на блукаючий нерв (гастропульмональний мукокінетичний рефлекс). Крім того, вони мають антимікробну, слабку протизапальну активність (пригнічують активність медіаторів запалення, зокрема брадикініну, і впливають на синтез простагландинів) і виражені антиоксидантні властивості, прирівняні до властивостей  $\alpha$ -токоферолу. Про безпеку сиропу Пектолван Плющ свідчить те, що у його складі немає штучних барвників, етанолу та сахарози, що дає змогу застосовувати його у пацієнтів схильних до алергії, хворих на цукровий діабет та осіб, що мають синдром порушення всмоктування глюкози-галактози [14,23,25,30,48,65].

Аналогами Пектолвану Плющ на фармринку є препарати: сироп плюща Гербіон (Словенія), Геделікс (Німеччина), Гедерин (Україна), Проспан (Німеччина) тощо. Ефективність і безпека останнього були доведені у відкритому порівняльному клінічному дослідженні, яке проводилось у Росії. Спостерігали 263 дитини (109 дівчаток та 158 хлопчиків) у віці від 2 місяців до 15 років з клінічними проявами ГРВІ. У третини пацієнтів були в анамнезі алергічні захворювання, 24,7% дітей, включених у дослідження, були

віднесені до диспансерної групи «часто хворіючих дітей», хронічна ЛОР-патологія мала місце у 17% спостережуваних. У 65 дітей (24,7%) відзначалися клінічні ознаки гострого обструктивного бронхіту, у 74 пацієнтів (28%) - гострого стенозуючого ларинготрахеїту (синдром крупа). Тривалість захворювання на момент початку дослідження у 2/3 дітей склала 1-2 дні, у решти - не більше 6 діб. Всі діти отримували системну фармакотерапію, відповідну тяжкості основного і супутніх захворювань. Основну групу склали 233 дитини, яким крім системної фармакотерапії був призначений препарат Проспан. Тривалість терапії склала від 7 до 15 днів. 30 хворих (група порівняння) отримували системну фармакотерапію і інший фітопрепарат відхаркувальний дії. На тлі проведеної терапії у всіх дітей був отриманий хороший клінічний ефект. Однак комплексна терапія ГРВІ, що включає Проспан, сприяла більш швидкій позитивній динаміці характеру кашлю: на 3 добу від початку терапії майже у всіх дітей кашель став продуктивнішим, що свідчило про поліпшення реологічних властивостей мокротиння. У переважної більшості дітей (65%) частота кашлю істотно зменшилася на 5 добу від початку терапії, через тиждень кашель зберігався тільки у 14% з усіх спостережуваних дітей. Аускультативні дані також підтвердили ефективність Проспана як муколітика і експекторанта, оскільки до 7 днів лікування хрипи у легенях не прослуховувалися у більшості хворих. Порівняльна характеристика застосування Проспана у дітей з ГРВІ показала достовірно більш високу терапевтичну ефективність Проспана в порівнянні з іншими фітопрепаратами [1].

Не менш цікавий інтерес представляє рослинний препарат Пектолван Фіто. Він випускається у вигляді розчину, який містить спиртові екстракти кореню оману і цетрарії ісландської, настойки кореню мильнянки, трави тим'яну (чебрецю) та гісопу. Препарат чинить відхаркувальну, протикашльову та спазмолітичну дію, а також має антибактеріальні, противірусні, протигрибкові та протизапальні властивості. Фармакологічна



активність даного препарату обумовлена сукупним ефектом біологічно активних речовин, що входять до складу окремих компонентів рослинної сировини [16]. Так, наприклад, трава чебрецю містить ефірні олії, основними активними складовими яких є монотерпеноїдні феноли - тимол і карвакрол, а також лютеолін і його глікозиди, апігенін та ін. Саме наявністю тимолу і карвакролу частіше за все пояснюється помірна бронхоспазмолітична дія тим'яну (Гарник Т.П. і співавт., 2009) [5-7]. Здатність ефірного масла чебрецю інгібувати фазичні скорочення гладких м'язів у відповідь як на стимуляцію специфічних рецепторів (ацетилхолін, гістамін, норадреналін), так і на неспецифічну стимуляцію (хлористий барій –  $BaCl_2$ ) підтверджена експериментально на препаратах клубової кишки і трахеї морських свинок (Reiter M., Brandt W., 1985). При цьому екстракт тим'яну викликає релаксацію гладких м'язів на тлі індукованого їх скорочення як з допомогою взаємодії з  $\beta_2$ -адренорецепторами, так і без їх стимуляції (в умовах блокування пропранололом), що пояснюють синергічною дією тимолу і карвакролу у присутності поліметоксифлавонів, у тому числі лютеоліна, які виступають як неконкурентні і неспецифічні антагоністи кальцію і деяких інших міотропних агентів (van Den Broucke CO, Lemli JA, 1983; Wienkötter N. et al., 2007; Engelbertz J. et al., 2012). Крім того, експериментально доведено, що трава чебрецю має властивість збуджувати секреторну активність залоз слизової оболонки завдяки присутності сапонінів (Vollmer H., 1932, цит. за: ВООЗ, 2010). Також *in vitro* продемонстрована здатність розведених розчинів ефірної олії тим'яну, тимолу або карвакролу стимулювати рухову активність миготливого епітелію слизової оболонки глотки жаби, що призводить до прискорення евакуації слизового секрету (Freitag A., 1933, цит. за: ВООЗ, 2010). Експериментально були підтверджені і антибактеріальні властивості чебрецю стосовно цілої низки мікроорганізмів, у тому числі *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* (Juven BJ et al., 1994; Dorman HJ, Deans

SG, 2000; Sienkiewicz M. et al., 2012), а також фунгіцидна активність, що продемонстровано у експериментах *in vitro* для ряду грибів, включаючи *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus niger* (Braga PC, 2005) [11,44,54,55,57]. Детальна інформація щодо вмісту біологічно активних речовин (БАР) у сировині лікарських рослин, які входять до складу препарату Пектолван Фіто, а також їхні позитивні фармакологічні ефекти в умовах патології дихальних шляхів подано у таблиці 1.2 [5,8,11,13,19].

Таблиця 1.2 БАР лікарських рослин, що входять до складу препарату Пектолван Фіто та їхні позитивні фармакологічні ефекти при захворюваннях дихальних шляхів

Лікарська рослинна сировина	Діюча речовина	Фармакологічний ефект
Корінь оману	Ефірні олії, які містять біциклічні сесквітерпенові лактони (алантолактон, ізоалантолактон, дигідроалантолактон), алантол, проазулен і $\alpha$ -токоферол; сапоніни	Антисептичний, спазмолітичний, протизапальний, антибактеріальний, фунгіцидний, відхаркувальний ефекти, розрідження в'язкого мокротиння, обволікаюча здатність та заспокійлива дія по відношенню до слизових оболонок бронхіального дерева
Мох (цетрарія) ісландський	Органічні кислоти (уснінова, цетрарова, протоцетрарова, фумаропротоцетрарова, D-протоліхестеринова,	Протимікробний (за рахунок пригнічення процесів окисного фосфорилування бактерій), протизапальний, імуностимулюючий,

	<p>параліхестеринова);  полісахариди; нафтохінони;  пентациклічний тритерпен  фриделін; вітаміни (С, А, В<sub>1</sub>  і В<sub>12</sub>); йод тощо</p>	<p>відхаркувальний, обволікаючий  ефекти, пом'якшення  подразнення слизової оболонки  дихальних шляхів</p>
<p>Корінь  мильнянки  лікарської</p>	<p>Тритерпенові сапоніни  (сапонарин, сапорубрин), у  тому числі сапонізиди А, В,  С і D, агліконами яких є  гіпсогенін або гіпсогенінова  кислота;  вуглеводи; пектини</p>	<p>Противірусний,  протимікробний,  протизапальний ефекти,  посилення видільних функції  слизових оболонок верхніх  дихальних шляхів, розрідження  густого мокротиння і слизистих  виділень, полегшення  відхаркування; потогінна,  діуретична дії, що сприяє  виведенню з організму  токсичних продуктів</p>
<p>Трава гісопу</p>	<p>Ефірні олії: терпени (1-  пінекамфон, 1-пінекамфеол,  пінекамфолацетат, альфа-,  бета-пінен, камфен, цінеол,  лимонен), сесквітерпени;  тритерпени (урсолова,  олеанолова кислоти);  флавоноїди (мірицетин,  кверцетин, акацетин,  діосмін, гесперидин) тощо</p>	<p>Антисептичний,  спазмолітичний,  протизапальний,  протикашльовий ефекти,  відхаркувальний- за рахунок  посилення виділення слизу у  верхніх дихальних шляхах</p>
<p>Трава  чебрецю</p>	<p>Ефірні олії, що містять  терпеноїди (тимол,</p>	<p>Бактерицидний, спазмолітичний  ефекти, відхаркувальний -</p>

(тим'яну)	карвакрол, цимол, пінен, борнеол, каріофілен, ліналоол); тритерпенові кислоти (урсолова, олеанолова, тимунова); флавоноїди (лютеолін)	збільшення виділення слизу у верхніх дихальних шляхах та стимуляція активності в'їчастого епітелію
-----------	---	--

Препарат Пектолван Фіто оригінальний за своїм складом і аналогів не має. Тому його клінічну ефективність при респіраторних захворюваннях ще необхідно досліджувати на практиці.

Таким чином, препарати від кашлю залишаються важливим складовим компонентом у комплексній терапії захворювань органів дихання. Сучасні препарати для лікування кашлю дозволяють ефективно впливати на цей симптом у залежності від характеру патологічного процесу і віку пацієнта. Раціональна терапія кашлю має проводитися індивідуально з урахуванням механізмів фармакологічної дії лікарського засобу. Важливо пам'ятати, що при ГРЗ фармпідтримку регуляції секреції необхідно починати з моменту постановки діагнозу і при появі перших симптомів захворювання [12,20,24].

## РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

### 2.1 Клінічна характеристика хворих, що взяли участь у дослідженні

Клінічна ефективність та безпечність застосування препаратів групи Пектолван на практиці була доведена у відкритому дослідженні з дотриманням державних стандартів надання якісної медичної допомоги хворим на базі поліклінічного відділення КУ Лебединської ЦРЛ Сумської області у 2014-2015 рр. Аналіз даних та оформлення роботи виконувались протягом 2015-2016 рр. на клінічній базі кафедри сімейної та соціальної медицини Сумського Державного Університету під контролем наукового керівника - доцента кафедри сімейної та соціальної медицини, доктора медичних наук Атамана Ю.О.

У нашому дослідженні взяло участь 118 пацієнтів різного віку (середній вік -  $20,82 \pm 6,03$  років). Серед обстежених осіб жіночої статі - 73 (61,9 %), чоловічої - 45 (38,1%). Термін від перших проявів хвороби до поступлення під наше спостереження коливався від 1 до 3 днів. У всіх піддослідних на основі даних клініко-лабораторного (скарги, анамнез хвороби, фізикальне обстеження, загальний аналіз крові) та інструментального (рентгенографія ОГК - для виключення осередкового вогнищового процесу, спірографія - при ознаках обструкції) обстеження було діагностовано ГРЗ, які проявлялись різними клінічними синдромами у залежності від топіки ураження відділів респіраторного тракту. Ступінь тяжкості захворювань дозволяв проводити лікування у амбулаторних умовах.

Усіх обстежених після встановлення діагнозу було розподілено на 3 групи у залежності від характеристики кашлю, патологічного процесу, віку, протипоказань та алергічного анамнезу.

1-шу групу склали 45 пацієнтів дитячого віку (у межах 7-12 років, середній вік -  $9,38 \pm 0,25$  років) з ГРЗ, ускладненими синдромами трахеобронхіту або простого бронхіту. Умовою включення була наявність

малопродуктивного кашлю з утрудненим відходженням мокротиння. Дану групу методом випадкової вибірки було розподілено на дві підгрупи: основну, до якої увійшло 25 хворих, і порівняння, що включала 20 інших пацієнтів. Хворим основної підгрупи згідно показів у складі комплексної терапії було призначено комбінований муколітик Пектолван Ц, підгрупі порівняння – однокомпонентний препарат амброксол.

До 2-ої групи увійшло 34 пацієнти віком від 6 років (19 дітей - 55,9%, 15 дорослих - 44,1%; середній вік -  $23,3 \pm 2,97$  років) з ГРВІ, які проявлялись різними клінічними синдромами і супроводжувались сухим, болючим, нав'язливим кашлем. Для симптоматичної і патогенетичної терапії кашлю усім хворим даної групи спочатку було призначено комбінований протикашльовий препарат Пектолван Стоп, а далі, за умови переходу непродуктивного кашлю у продуктивний, - монокомпонентний фітоекспекторант Пектолван Плющ.

У 3-ю групу було включено 39 пацієнтів віком від 12 років (12 підлітків - 30,8%, 27 дорослих - 69,2%, середній вік -  $29,8 \pm 2,64$ ) з ГРЗ, які супроводжувались малопродуктивним кашлем з утрудненим відходженням мокротиння, що проявлялось частими неефективними приступами кашльових поштовхів та супроводжувалось відчуттям дискомфорту у грудній клітці. Даній групі було запропоновано у складі комплексної терапії рослинний препарат Пектолван Фіто, що поєднує у собі ефекти п'яти лікарських рослин.

## 2.2 Матеріали та методи дослідження

У всіх пацієнтів, які потрапили під наше спостереження з метою діагностики були ретельно зібрані скарги, анамнез хвороби, проведено фізикальне обстеження у якості огляду, пальпації, перкусії грудної клітки та аускультатії легень, лабораторне обстеження - загальний аналіз крові з лейкоцитарною формулою. Хворим, у яких за результатами аускультатії виявили хрипи у легенях, було проведено рентгенографію ОГК - для виключення осередкового вогнищового процесу. Пацієнтам, що скаржилися на задишку, додатково було призначено спірографію для визначення типу та ступеню вентиляційних порушень.

Після встановлення діагнозу усіх пацієнтів у залежності від характеристики кашлю, патологічного процесу, віку, протипоказань та алергічного анамнезу було розподілено на 3 групи. Для кожної групи було призначено комплексне лікування, яке, у залежності від показань, включало: протівірусні, антибактеріальні препарати, антипіретики, антигістамінні, антиконгестанти, місцеві антисептики для горла тощо. Також у складі цієї фармакотерапії усі хворі отримували певний препарат від кашлю.

Першу групу пацієнтів методом випадкової вибірки розподілили на дві підгрупи: основну і порівняння. Хворим основної підгрупи було призначено комбінований муколітик Пектолван Ц, підгрупі порівняння – однокомпонентний препарат амброксол. Досліджуваний нами засіб пацієнти приймали згідно інструкції до його застосування тричі на день у рекомендованій віковій дозі: 7-12 років - по 5 мл. Доза та кратність прийому амброксолу були аналогічними.

Другій групі хворих, у зв'язку з сухим, нав'язливим, болючим кашлем, було запропоновано комбінований протикашльовий препарат Пектолван Стоп, а далі, за умови переходу непродуктивного кашлю у продуктивний, - монокомпонентний фітопрепарат Пектолван Плющ. Пектолван Стоп дозувався у залежності від маси тіла: 12-20 кг - по 14 крапель тричі на день,

20-30 кг - 14 крапель 3-4 рази/добу, 30-40 кг - по 16 крапель 3-4 рази/добу, 40-50 кг - по 25 крапель 3 рази/добу, 50-70 кг - по 30 крапель 3 рази/добу, 70-90 кг - по 40 крапель 3 рази/добу. Пектолван Плющ рекомендовано було приймати тричі на добу у наступній дозі: дітям з 6 років - по 5 мл, дорослим - по 7,5 мл.

Третя група застосовувала рослинний препарат Пектолван Фіто тричі на день у рекомендованій віковій дозі: 12 - 13 років – 10 - 15 крапель на один прийом, 14 - 16 років – 15 - 20 крапель, діти старше 16 років та дорослі – 20 - 30 крапель відповідно [14-17].

Курс терапії тривав у середньому 10 діб. Для всіх пацієнтів було розроблено індивідуальні щоденники, у які вони (або батьки хворої дитини) повинні були протягом усього терміну лікування заносити дані щодо свого загального самопочуття, переносимості препарату, продуктивності кашлю, зміни його частоти та інтенсивності. Оцінка даних та послідуочий аналіз ефективності лікування проводились протягом трьох наступних візитів у поліклініку від початку спостереження. Перше звернення відмічалось як «1», наступні три - відповідно «2», «3», «4». Інтервал між візитами становив приблизно 1-2 дні.

Для оцінки ефективності препарату Пектолван Ц застосовувалась шкала тяжкості бронхіту BSS (Bronchitis Severity Score). У наш час BSS вважається загальноновизнаною шкалою для оцінки тяжкості перебігу гострого бронхіту і включає такі симптоми: кашель; виділення мокротиння; біль у грудях при кашлі; утруднене дихання; хрипи при вислуховуванні (таблиця 2.1). Оцінка проводилася за 5-бальною шкалою від 0 (немає проявів) до 4 (сильно виражений прояв). Максимально можлива сумарна оцінка становила 20 балів. Також враховували час переходу малопродуктивного кашлю у ефективний (у днях).



Таблиця 2.1. Шкала тяжкості бронхіту BSS (Bronchitis Severity Score)

Симптом	Бали				
	0	1	2	3	4
Кашель	-	легкий	помірний	виражений	сильно виражений
Виділення мокротиння	-	незначне	помірне	виражене	сильно виражене
Біль у грудях при кашлі	-	незначний	помірний	виражений	сильно виражений
Утруднене дихання	-	незначне	помірне	виражене	сильна задишка
Хрипи при вислуховуванні	-	поодинокі	помірні	виражені	значно виражені

З метою оцінки ефективності комплексної терапії із включенням препарату Пектолван Стоп аналізували зміну частоти кашлю (необхідно було фіксувати кількість кашльових поштовхів за 20 хвилин), час переходу сухого кашлю у продуктивний (у днях), а також зменшення інтенсивності болісних відчуттів, що супроводжували кашльові поштовхи за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) (Huskisson E. C., 1974). Остання полягала у тому, що хворий мав поставити відмітку на градуйованій шкалі від 0 до 10, що відповідала його суб'єктивним відчуттям. За 10 балів приймалася інтенсивність негативних відчуттів при кашлі на початку спостереження, за 0 балів – відсутність будь-яких неприємних відчуттів.

Ефективність препарату Пектолван Плющ визначалась за терміном тривалості кашлю та подальшою динамікою його характеру.

Для оцінки частоти і вираженості денного і нічного кашлю під впливом комплексної терапії з включенням препарату Пектолван Фіто застосовували шестибальну шкалу (таблиця 2.2). Максимальна кількість балів – 10.

Таблиця 2.2. Шестибальна шкала оцінки денного і нічного кашлю

Бал	Денний кашель	Нічний кашель
0	Немає кашлю	Немає кашлю
1	Поодинокі кашльові поштовхи	Кашель, що не перериває сон
2	Рідкий кашель протягом дня	Кашель, що перериває сон не частіше 2-х разів за ніч
3	Частий кашель, що не впливає на денну активність	Кашель, що перериває сон більше 2-х разів за ніч
4	Частий кашель, що знижує денну активність	Часте переривання сну через кашель
5	Інтенсивний кашель, при якому неможливо вести звичайну активність	Кашель, що не дає змоги заснути

Також пацієнти мали зафіксувати той день від початку терапії, коли кашель став ефективним, тобто почалось активне відходження розрідженого мокротиння. У хворих з БОС оцінювали динаміку задишки і даних спірографії.

Безпека та переносимість усіх досліджуваних нами лікарських засобів оцінювалися за наступними критеріями: виникнення алергічних реакцій та/або інших побічних ефектів, підвищення кількості еозинофілів у лейкоцитарній формулі.

Під час візитів у поліклініку аналізувались вищеперелічені суб'єктивні дані, а також оцінювалась динаміка даних об'єктивного обстеження (аускультації, показників повторної гемограми, спірографії – у пацієнтів з БОС).

Оброблення отриманих даних проводилось методом варіаційної статистики з використанням пакета прикладних програм “Microsoft Excel”.

## РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх піддослідних на основі даних клініко-лабораторного (скарги, анамнез хвороби, фізикальне обстеження, загальний аналіз крові) та інструментального (рентгенографія органів грудної клітки, спірографія) обстеження (таблиця 3.1) під час первинного звернення у поліклініку було діагностовано ГРЗ, які проявлялись різними клінічними синдромами у залежності від етіології і топіки ураження відділів респіраторного тракту (таблиця 3.2).

Таблиця 3.1 Дані суб'єктивного, об'єктивного та додаткового обстеження на момент первинного звернення

Дані обстеження	Пацієнти (n=118)					
	Група 1 (n <sub>1</sub> =45)		Група 2 (n <sub>2</sub> =34)		Група 3 (n <sub>3</sub> =39)	
	n	%	n	%	n	%
Гострий початок захворювання	45	100	34	100	39	100
Фебрильна лихоманка	16	35,6	11	32,4	13	33,3
Субфебрильна лихоманка	29	64,4	23	67,6	26	66,7
Ознаки інтоксикаційного синдрому (головний біль, слабкість, біль у м'язах)	24	53,3	19	55,9	22	56,4
Охриплість голосу, «гавкаючий» кашель	-	-	11	32,4	11	28,2
Відчуття «дряпання» за грудиною	18	40	25	73,5	26	66,7
Відчуття дискомфорту в грудній клітці при кашлі	45	100	34	100	39	100
Сухий, болючий, нав'язливий кашель	-	-	34	100	-	-
Малопродуктивний кашель з утрудненим виділенням мокротиння	45	100	-	-	39	100

Біль у горлі, гіперемія слизової оболонки ротоглотки	36	80	34	100	34	87,2
Ринорея та/або закладеність носу	36	80	34	100	34	87,2
Помірна задишка змішаного характеру	-	-	-	-	3	7,7
Посилення/послаблення голосового тремтіння	-	-	-	-	-	-
Перкуторно ясний легеневий звук	45	100	34	100	39	100
Аускультативно жорстке дихання в легенях	45	100	34	100	39	100
Сухі басові хрипи у легенях при аускультатії	45	100	22	64,7	26	66,7
Сухі свистячі хрипи у легенях при аускультатії	-	-	-	-	3	100
Лейкопенія у загальному аналізі крові	19	42,2	13	38,2	16	41
Лейкоцитоз у загальному аналізі крові	9	20,0	-	-	4	10,3
Відносний лімфоцитоз у загальному аналізі крові	17	37,8	9	26,5	11	28,2
Незначне підвищення ШОЕ у загальному аналізі крові (до 20 мм/год)	22	48,9	6	17,6	10	25,6
Посилення та деформація легеневого рисунку при рентгенографії ОГК	45	100	22	64,7	29	74,4
Легкий ступінь вентиляційних порушень за обструктивним типом	-	-	-	-	3	7,7

Так, з даних таблиці 3.1 видно, що усі пацієнти вказували на стрімкий початок захворювання, а це свідчило на користь гострої респіраторної патології і виключало хронічну. Ознаки інтоксикаційного синдрому, температурна реакція за відсотковим співвідношенням розподілились майже однаково у трьох групах: більша половина відмічала наявність таких скарг,

як головний біль, слабкість, біль у м'язах; близько третини обстежуваних скаржились на фебрильну лихоманку, субфебрильні цифри температури тіла фіксували у 3/5 хворих. Біль у горлі, гіперемія слизової оболонки ротоглотки при огляді, ринорея та/або закладеність носу спостерігались майже у 90 % усіх пацієнтів. За даними гемограми і лейкоцитарної формули лейкопенія була встановлена у 2/5 хворих усіх груп, відносний лімфоцитоз – у 2/5 першої групи та у чверті пацієнтів другої та третьої груп, лейкоцитоз - у 1/5 першої і 1/10 третьої груп, незначне підвищення ШОЕ - у половини першої групи і у 1/5 і 1/4 другої і третьої груп відповідно. Усі вищеперелічені ознаки можуть вказувати на переважання вірусної етіології респіраторних інфекцій в учасників дослідження.

Охриплість голосу, «гавкаючий» кашель, на які скаржились близько третини хворих першої та другої груп, вказували на залучення до патологічного процесу гортані, що давало підставу констатувати у них синдром гострого ларингіту. Відчуття «дряпання» за грудиною у 2/5 пацієнтів першої групи, 3/4- другої і 2/3- третьої дозволяло припустити ураження трахеї та наявність синдрому гострого трахеїту.

Усіх пацієнтів першої і третьої груп турбував малопродуктивний кашель з утрудненим виділенням мокротиння, що проявлялось частими неефективними приступами кашльових поштовхів та супроводжувалось відчуттям дискомфорту у грудній клітці. 100 % хворих другої групи скаржились на сухий, нав'язливий кашель, що викликав больові відчуття та значно порушував якість їхнього життя.

Пальпація грудної клітки проводилась для визначення характеру голосового тремтіння. У жодного хворого послаблення чи посилення даного симптому не спостерігалось. Під час перкусії над легеньми у всіх пацієнтів вистукувався ясний легеневий звук. При аускультатії легень у всіх хворих вислуховувалось жорстке дихання, при цьому у 100 % обстежуваних першої групи, 2/3 другої та третьої груп прослуховувались сухі басові хрипи, що

свідчило про ураження бронхів і давало змогу підтвердити гострий простий бронхіт.

7,7 % пацієнтів третьої групи відмітили появу утрудненого дихання, що проявлялось задишкою змішаного характеру, до того ж аускультативно на фоні жорсткого дихання у них вислуховувались сухі свистячі хрипи у легенях. Таким хворим було додатково призначено спірографію, яка виявила легкий ступінь вентиляційних порушень за обструктивним типом ( $ЖЄЛ \geq ОФВ_1 > ОФВ_1/ЖЄЛ$ ,  $ФЖЄЛ - >80\%$ ,  $ОФВ_1/ЖЄЛ - 60-75\%$ ,  $ОФВ_1 - 70-79\%$ ,  $МВЛ - 65-80\%$ ,  $ЗЄЛ-120-150\%$ ). На основі таких результатів обстеження пацієнтам було встановлено діагноз гострий обструктивний бронхіт.

Усім хворим, у яких під час аускультативної виявили хрипи, для виключення осередкового вогнищевого процесу була проведена рентгенографія ОГК, на якій мали місце посилення та деформація легеневого рисунку без вогнищево-інфільтративних тіней у 100 % пацієнтів першої групи, 2/3 другої та 3/4 третьої груп відповідно.

Таблиця 3.2 Клінічні синдроми ГРЗ, що спостерігались у хворих на момент первинного огляду

Клінічні синдроми	Пацієнти (n=118)					
	Група 1 (n <sub>1</sub> =45)		Група 2 (n <sub>2</sub> =34)		Група 3 (n <sub>3</sub> =39)	
	n	%	n	%	n	%
Гострий риніт, фарингіт	36	80	34	100	34	87,2
Гострий ларинготрахеїт	-	-	5	14,7	4	10,3
Гострий трахеїт	-	-	7	20,6	6	15,4
Гострий трахеобронхіт	18	40	7	20,6	9	23,1
Гострий ларинготрахеобронхіт	-	-	6	17,6	7	17,9
Гострий простий бронхіт	27	60	9	26,5	10	25,6
Гострий обструктивний бронхіт	-	-	-	-	3	7,7

Після встановлення діагнозу усіх пацієнтів у залежності від характеристики кашлю, патологічного процесу, віку, протипоказань та алергічного анамнезу було розподілено на 3 групи. Для кожної групи було призначено комплексне лікування з обов'язковим включенням певного препарату від кашлю. Так, основна підгрупа першої групи отримувала препарат Пектолван Ц, підгрупа порівняння – амброксол; друга група спочатку застосовувала препарат Пектолван Стоп, а при зміні сухого кашлю на вологий – переходила на Пектолван Плющ; третя група приймала препарат Пектолван Фіто. Курс терапії тривав у середньому 10 днів.

У всіх пацієнтів під впливом призначеної комплексної терапії спостерігалася позитивна клінічна динаміка ГРЗ. 95 % хворих уже на 2-3 день від початку спостереження відмітили покращення самопочуття. Це проявлялось зменшенням вираженості інтоксикаційного синдрому і зниженням температури тіла, що може свідчити на користь додаткової протизапальної, імуностимулюючої, протівірусної та антисептичної дії досліджуваних препаратів.

Оцінка ефективності терапії комбінованим препаратом Пектолван Ц у порівнянні з монокомпонентним препаратом амброксолом здійснювалась за шкалою тяжкості перебігу гострого бронхіту BSS (Bronchitis Severity Score) протягом чотирьох візитів (рисунок 3.1). Так, середній сумарний бал на першому візиті у двох підгрупах істотно не відрізнявся, що вказувало на рівність обох підгруп за клінічним статусом до призначення системної фармакотерапії. На другому, третьому та четвертому візитах (відповідно 3-4, 6-7 та 8-9 день лікування) спостерігається позитивна динаміка середнього балу в обох підгрупах, але в основній підгрупі виявлено більш швидкий регрес значень у порівнянні з підгрупою, що приймала амброксол. Як видно з даних рис.3.1, середній бал у основній підгрупі з  $8,8 \pm 0,3$  на 1-му візиті знизився на 2-му до  $5,7 \pm 0,42$ , на 3-му до  $3,2 \pm 0,48$  і на 4-му становив лише  $0,6 \pm 0,28$  бала, а у підгрупі порівняння початковий бал  $8,7 \pm 0,44$  змінився балом

7,4±0,33 на 2-му візиті, 5,3±0,41 та 1,8±0,31 на 3-му та 4-му візитах відповідно. Різниця даних обох підгруп статистично достовірна (p<0,05).

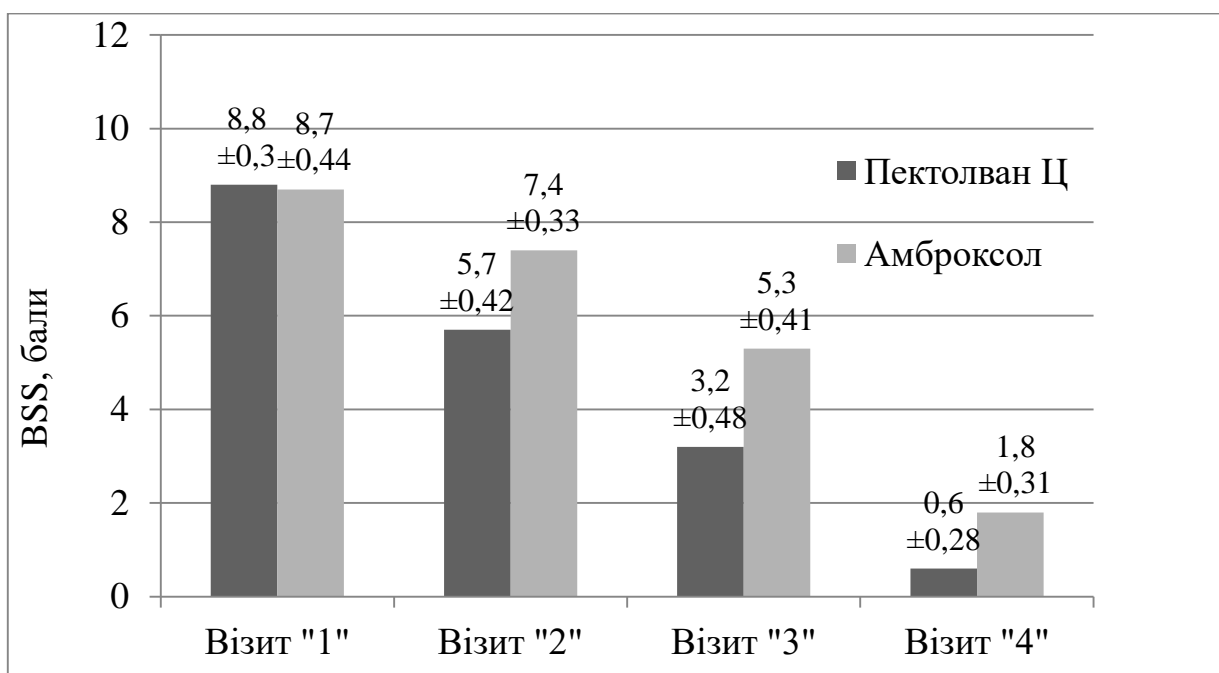


Рисунок 3.1 Динаміка вираженості клінічних проявів гострого бронхіту за шкалою тяжкості бронхіту BSS у пацієнтів основної підгрупи і підгрупи порівняння з 1-го по 4-ий візити (вірогідність різниці p<0,05)

Конверсія малопродуктивного кашлю з утрудненим відходженням мокротиння у ефективний з відкашлюванням розрідженого секрету відбулась наступним чином: у основній підгрупі вже на 2-му візиті батьки 88% хворих дітей відмітили полегшення відкашлювання мокротиння, до 3-го візиту в усіх пацієнтів був продуктивний кашель, на 4-му візиті, у зв'язку з одужанням більшості хворих і зникнення кашлю взагалі, оцінка його ефективності вже не проводилась; натомість, у підгрупі порівняння на 2-му візиті продуктивний кашель відмітили лише у половини хворих (55%), на 3-му у 85% і тільки на 4-му візиті було досягнуто 100% розволоження в'язкого мокротиння (табл. 3.3). Зміна малопродуктивного кашлю вологим підтверджувалась появою на фоні везикулярного дихання вологих середньо-



та крупнокаліберних хрипів при аускультативній легень, які зникали по мірі одужання.

Таблиця 3.3 Кількість дітей з появою ефективного кашлю на 2-му, 3-му та 4-му візитах

Підгрупи		Візити		
		2-ий	3-ій	4-ий
Основна (n=25)	n	22	25	-
	%	88	100	-
Порівняння (n=20)	n	11	17	20
	%	55	85	100

З отриманих результатів можна зробити висновок, що завдяки комбінації речовин амброксолу та карбоцистеїну у препараті Пектолван Ц вдається вірогідно раніше покращити суб'єктивний стан пацієнтів, стимулювати розрідження в'язкого мокротиння, зменшити частоту й інтенсивність кашлю, оптимізувати аускультативну картину порівняно з призначенням лише амброксолу.

Для оцінки ефективності комплексної терапії непродуктивного, нав'язливого, болючого кашлю з включенням препарату Пектолван Стоп у другій групі пацієнтів аналізувались зміна частоти кашлю (необхідно було фіксувати кількість кашльових поштовхів за 20 хвилин), час переходу сухого кашлю у продуктивний (у днях), а також зменшення інтенсивності болісних відчуттів, що супроводжували кашльові поштовхи за ВАШ.

Результати аналізу зміни частоти серій кашльових поштовхів у хворих під впливом комплексного лікування із включенням препарату Пектолван Стоп представлені на рисунку 3.2. Аналіз даних показав, що на фоні терапії середній показник частоти кашлю вже через добу достовірно знизився. На

3-ю добу від початку комбінованого лікування відмічено незначне збільшення частоти кашльових серій, що можна пов'язати зі збільшенням продукції секрету під впливом гвайфенезину. Проте, важливо, що при збільшенні продуктивності кашель вже не був болісним та нав'язливим, а отже дане збільшення частоти кашлю на фоні продукції бронхіального слизу можна вважати нормальним, коли кашльові поштовхи почали приносити полегшення пацієнтам.

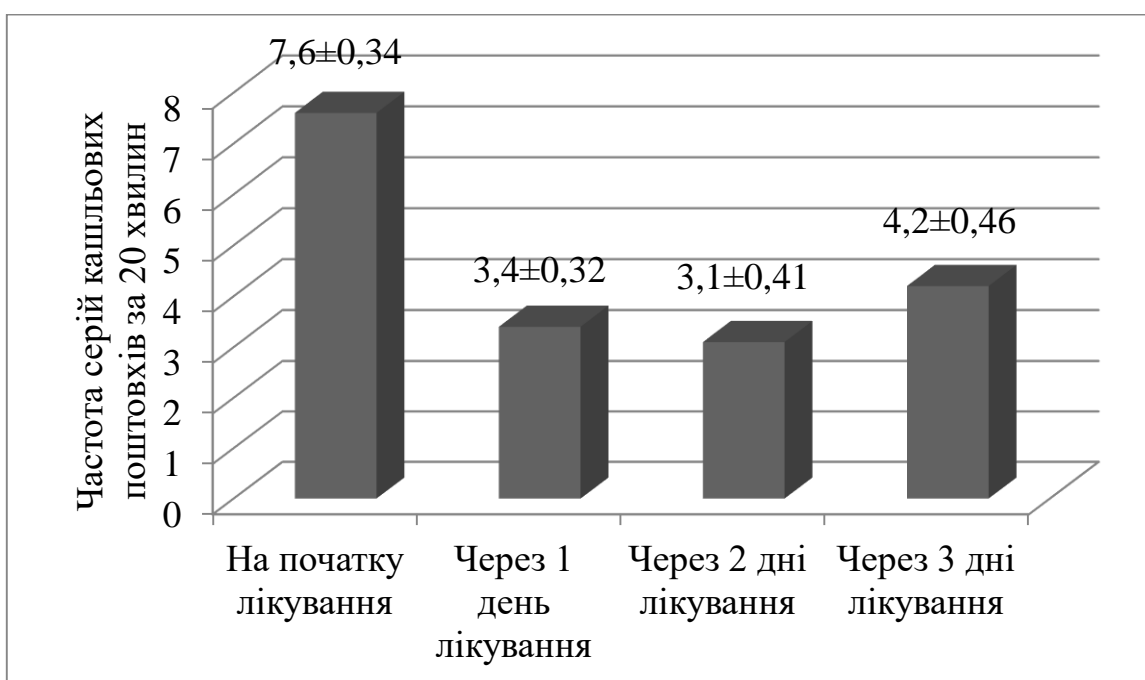


Рисунок 3.2 Зміна частоти серій кашльових поштовхів у хворих під впливом комплексного лікування із включенням препарату Пектолван Стоп ( $p < 0,05$ )

У таблиці 3.4 представлена кількість хворих, у яких на 3-ій, 4-й та 5-й дні від початку лікування непродуктивний кашель змінився продуктивним. Як видно з даних таблиці, у всіх пацієнтів на 5-й день комплексного лікування відбулася конверсія сухого кашлю у вологий. Крім того, майже у 2/3 хворих уже на 3-ій день терапії кашель став продуктивним. Слід зазначити, що аускультативно у всіх пацієнтів із залученням в інфекційний процес бронхів до 5-го дня сухі басові хрипи перейшли у вологі крупно- та

середньопухирчасті, що відображало розвиток продукції бронхіального секрету.

Таблиця 3.4. Кількість пацієнтів із появою продуктивного кашлю на 3-й, 4-й та 5-й дні від початку лікування

Дні від початку терапії		3-й	4-й	5-й
Пацієнти (n=34)	n	22	28	34
	%	64,71	82,35	100

Зміна інтенсивності болісних відчуттів, що супроводжували кашльові поштовхи у перші дні спостереження, відображена на рисунку 3.3. Для цього застосовувалась ВАШ. У динаміці через 1, 2 та 3 дні від початку лікування відмічалися показники інтенсивності неприємних відчуттів, що супроводжували кашель.

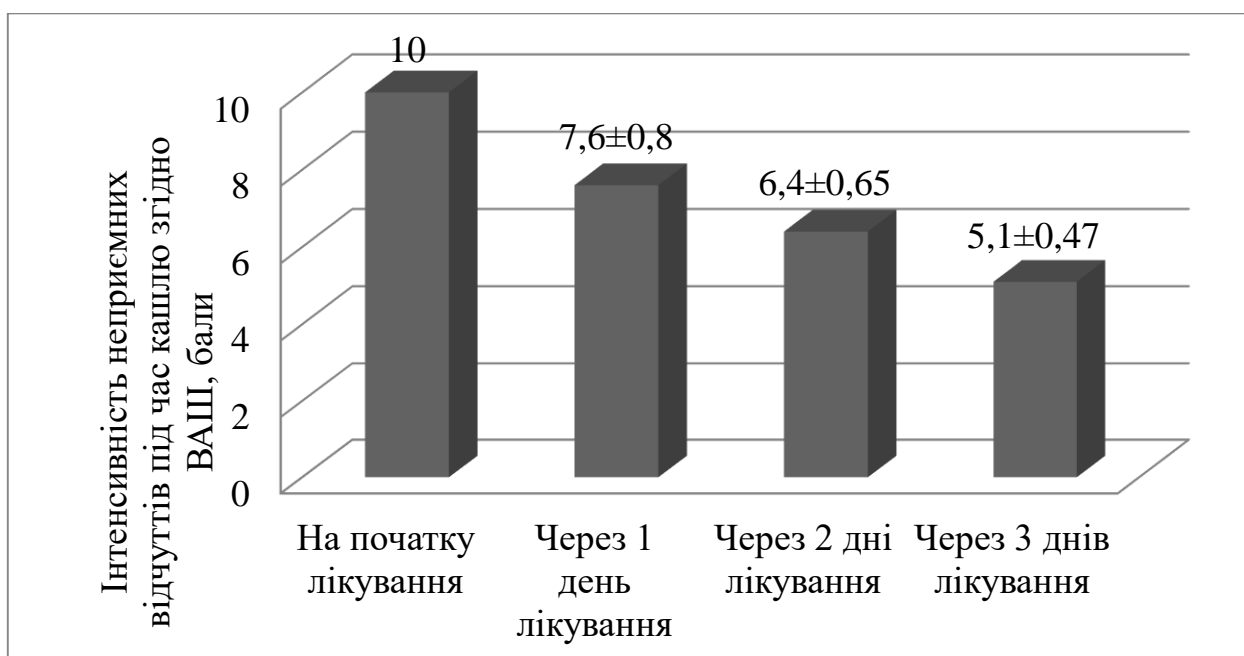


Рисунок 3.3 Середні величини інтенсивності неприємних відчуттів, що супроводжували кашель, перед призначенням терапії, через 1, 2 та 3 дні від початку лікування ( $p < 0,05$ )

Як видно з даних, наведених на рис. 3.3, інтенсивність неприємних відчуттів при кашлі (що включали болючість, відчуття «дряпання» за грудиною, біль у грудній клітці) вже через добу лікування зменшилась майже на чверть, а на третій день комплексного лікування – наполовину.

До 5-го дня лікування всі хворі були переведені на препарат Пектолван Плющ. Рекомендовано було приймати препарат до 10 днів сумарного курсу терапії. Спостереження за пацієнтами під час 3-го та 4-го візитів показало позитивну картину динаміки кашлю: до 8-9 дня лікування у 32 хворих (94,12%) припинився кашель і лише у двох спостерігались залишкові явища продуктивного кашлю, що супроводжувалось вислуховуванням поодиноких хрипів під час аускультатії легень. Таким пацієнтам було рекомендовано продовжити терапію Пектолваном Плющ до 15 днів.

Таким чином, підсумовуючи результати досліджень, можна зробити висновки, що при ГРВІ, що супроводжуються непродуктивним нав'язливим кашлем, який погіршує загальний стан пацієнтів, виправдано на початку терапії для зменшення неадекватної інтенсивності кашлю та стимуляції початку гіперсекреції слизу слизовою оболонкою дихальних шляхів призначати високоефективний комбінований препарат Пектолван Стоп із протикашльовою, відхаркувальною та мукокінетичною дією. У подальшому, при переході від непродуктивного до продуктивного кашлю доцільною та ефективною є заміна засобу з протикашльовою активністю на відхаркувальний препарат Пектолван Плющ. Загальний рекомендований сумарний термін такої «ступінчатої» мукоактивної терапії складає 10 днів. Дана схема підходить для пацієнтів будь-якого віку.

Результати аналізу зміни частоти та вираженості денного і нічного кашлю за шестибальною шкалою під впливом комплексного лікування із включенням препарату Пектолван Фіто у хворих третьої групи представлені на рисунку 3.4. Аналіз даних показав, що на фоні терапії середній бал вираженості і частоти кашлю вже на 3-4 день (візит «2») помітно знизився, на

6-7 день (візит «3») він становив уже менше 1/3 від вихідного бала, а у деяких пацієнтів взагалі дорівнював нулю, і лише у трьох хворих (7,69%) до 8-9 дня (візит «4») ще зберігався кашель, який за своєю характеристикою згідно шкали у середньому давав показник 0,8 б. Усім пацієнтам, незалежно від тривалості перебігу захворювання, було рекомендовано продовжувати прийом препарату не менше 10 днів для закріплення терапевтичного ефекту.

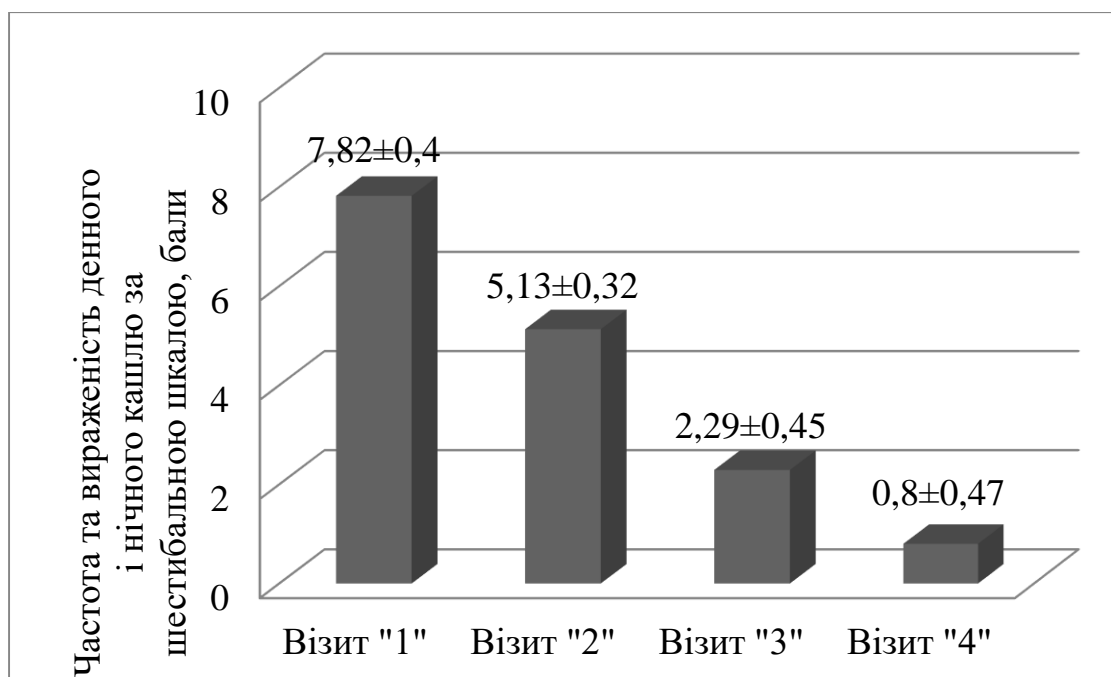


Рисунок 3.4 Середні величини частоти та вираженості денного і нічного кашлю перед призначенням терапії, на 2-му, 3-му та 4-му візитах ( $p < 0,05$ )

Зменшення частоти, вираженості кашлю та неприємних відчуттів, що його супроводжують, і як наслідок – покращення якості життя пацієнтів, є не тільки результатом помірною протикашльового, обволікаючого ефекту препарату Пектолван Фіто та його заспокійливої дії по відношенню до слизових оболонок бронхіального дерева, але й безперечно пов'язані з властивістю даного засобу збільшувати продукцію слизу, розріджувати в'язкий секрет та активувати діяльність війчастого епітелію, що сприяє ефективності кашлю, тобто вільній евакуації мокротиння. Так, зміна неефективного малопродуктивного кашлю з утрудненим відходженням

мокротиння на вологий у 87,18 % хворих відбулась уже до 2-го візиту у поліклініку, і у 100% - до 4-го (таблиця 3.5). Це підтверджувалось і об'єктивними даними: появою на фоні везикулярного дихання вологих середньо- та крупнокаліберних хрипів при аускультатії легень.

Таблиця 3.5 Кількість пацієнтів з появою ефективного кашлю на 2-му, 3-му та 4-му візитах

Дні від початку терапії		Візити		
		2-й	3-й	4-й
Пацієнти (n=39)	n	34	37	39
	%	87,18	94,88	100

У всіх пацієнтів з легкими проявами БОС (7,7%) до 4-5 дня лікування зникла задишка. Це супроводжувалось позитивними змінами даних аускультатії та спірометрії при візитах «2» і «3»: сухі свистячі хрипи перейшли у вологі, зникли прояви вентиляційних порушень за обструктивним типом, що може говорити про помірний бронхоспазмолітичний ефект досліджуваного засобу завдяки БАР трави тим'яну, гісопу та кореня оману.

Проведене дослідження показало, що Пектолван Фіто сприяє значному скороченню частоти та інтенсивності кашлю, поліпшує реологію мокротиння і дренажну функцію бронхіального дерева, цим самим покращуючи самопочуття та якість життя хворих. Все це свідчить про високу терапевтичну ефективність даного лікарського засобу і доцільність його застосування при ГРЗ, які супроводжуються малопродуктивним кашлем з утрудненим відходженням густого і в'язкого харкотиння, що проявляється частими неефективними приступами кашльових поштовхів та відчуттям дискомфорту у грудній клітці. До того ж, доведений помірний

спазмолітичний ефект препарату дає можливість застосовувати його при легких проявах БОС.

Переносимість досліджуваних препаратів була хорошою у всіх групах. Відмови від прийому препаратів, випадків дисфункції шлунково-кишкового тракту, серцево-судинних порушень, вестибулярних розладів чи алергічних реакцій з підвищенням кількості еозинофілів у повторних гемограмах не зафіксовано. Усе це доводить безпечність застосування препаратів групи Пектолван.

## РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проблема кашлю останнім часом все частіше привертає увагу фахівців. За даними Європейського респіраторного товариства, біля 30% звернень до лікаря загальної практики так чи інакше пов'язані з розвитком кашлю [35], а у США щорічно з цією скаргою до спеціалістів звертаються близько 26 млн людей [18]. У більшості випадків він є провідним симптомом захворювань органів дихання і завдає хворим значного дискомфорту та порушує якість їхнього життя. Зазвичай сухий, частий, інтенсивний або малопродуктивний кашель з утрудненим відходженням мокротиння у першу чергу змушує пацієнтів звертатися за допомогою до сімейного лікаря [1,25].

У дитячій практиці кашель, як правило, є проявом гострої респіраторної інфекції (ГРІ). У структурі захворюваності українських дітей у віці від 0 до 14 років респіраторні захворювання посідають перше місце; їх питома вага становить 52,68%. Від 20 до 60% дитячої популяції часто (5 разів на рік і більше) хворіють ГРЗ [12,18,29].

Однак, незважаючи на важливе місце в семіотиці респіраторних захворювань, знання лікарів про причини, особливості, підходи до діагностики та диференційованого лікування кашлю недосконалі, що вимагає прийняття відповідних заходів [27,29].

Кашель є наслідком активації кашльового рефлексу, що виникає при впливі механічних (чужорідні тіла, слиз) чи хімічних подразників на ІКР мієлінізованих нервових волокон зі «швидким» проведенням, крім того – під впливом медіаторів запалення на С-рецептори немієлінізованих нервових волокон із «повільним» проведенням. Рефлексогенні кашлеві зони розташовані по всій довжині дихальних шляхів від носоглотки до бронхіол. У випадку продуктивного кашлю – за наявності мокротиння - кашльовий рефлекс доповнює роботу мукоциліарного кліренсу по очищенню дихальних



шляхів та є важливим неспецифічним механізмом захисту слизової оболонки респіраторного тракту від інфекційних агентів. Проте, за певних умов кашель може набувати патологічного характеру. Так, на початку ГРВІ, кашель може бути непродуктивним, нав'язливим та виснажливим внаслідок подразнення С-рецепторів немієлінізованих нервових волокон медіаторами запалення, які синтезуються у відповідь на альтерацію слизової оболонки дихальних шляхів інфекційним агентом. При цьому, продукція слизу, який є точкою прикладання кашльового поштовху, може починатися тільки через кілька днів від початку захворювання. У такому випадку користь від даного захисного механізму на початку патологічного процесу є сумнівною, оскільки через відстрочений початок продукції слизу відсутня точка прикладання кашльового поштовху, і такі поштовхи не допомагають, а тільки виснажують [23].

У той же час, для запальних захворювань респіраторного тракту характерним є збільшення в'язкості секрету і зниження мукоциліарного кліренсу. Густий слиз, повільно пересуваючись по респіраторному тракту, сприяє «прилипанню» патогенної мікрофлори до слизових оболонок. Під впливом інфекційних факторів відбувається порушення рухливості війок миготливого епітелію або взагалі їх втрата. У результаті порушення перистальтики дрібних бронхів і діяльності миготливого епітелію великих бронхів та трахеї не здійснюється необхідний дренаж трахеобронхіального дерева. Усе це призводить до застою інфікованого секрету, викликає синдром «заболочування» бронхів, що створює благоприємні умови для підтримання запального процесу і його подальшого переходу на інші відділи дихальних шляхів. Крім того, ситуація часто ускладнюється приєднанням бронхообструктивного синдрому (БОС), який включає в себе бронхоспазм, гіперсекрецію в'язкого слизу і набряк слизової оболонки та значно погіршує перебіг і прогноз хвороби. За таких умов, зазвичай, виникає неефективний малопродуктивний кашель з утрудненим відходженням мокротиння, який

приносить пацієнту значний дискомфорт. Отже, стає зрозумілим, що ефективність кашлю значною мірою залежить від реологічних властивостей мокротиння і стану мукоциліарного апарату [1,25].

Згідно з вищеописаним можна зробити висновок, що стимуляція продукції нормального, розрідженого секрету та зменшення інтенсивності непродуктивного кашлю, у випадках, коли він є неадекватно інтенсивним на початку захворювання, є раціональними із точки зору патогенетичної та симптоматичної терапії при ГРЗ [23].

На фармацевтичному ринку України щорічно з'являються десятки нових препаратів, що застосовують для симптоматичної терапії кашлю. Звичайно, практикуючому лікарю, особливо лікарю загальної практики, буває важко зорієнтуватися у великому потоці медичної інформації і навіть класифікувати ці препарати та застосовувати їх у залежності від клінічної ситуації [21].

Зважаючи на все вищеозначене, метою нашого дослідження стало вивчення клінічної ефективності вітчизняних препаратів групи Пектолван (Пектолван Ц, Пектолван Стоп, Пектолван Плющ, Пектолван Фіто) фармацевтичної компанії «Фармак» у складі комплексної терапії патологічних станів, що супроводжуються кашлем, у пацієнтів різних вікових груп.

Дослідження проводилось на базі поліклінічного відділення КУ Лебединської ЦРЛ Сумської області у 2014-2015 рр. Під наше спостереження потрапило 118 пацієнтів різного віку (середній вік -  $20,82 \pm 6,03$  років). Серед обстежених осіб жіночої статі - 73 (61,9 %), чоловічої - 45 (38,1%). Термін від перших проявів хвороби до поступлення під наше спостереження коливався від 1 до 3 днів. У всіх піддослідних на основі даних клініко-лабораторного (скарги, анамнез хвороби, фізикальне обстеження, загальний аналіз крові) та інструментального (рентгенографія ОГК - для виключення осередкового вогнищевого процесу, спірографія - при ознаках обструкції) обстеження було діагностовано ГРЗ, які проявлялись різними клінічними синдромами у

залежності від топіки ураження відділів респіраторного тракту. Ступінь тяжкості захворювань дозволяв проводити лікування у амбулаторних умовах.

Усіх обстежених після встановлення діагнозу було розподілено на 3 групи у залежності від характеристики кашлю, патологічного процесу, віку, протипоказань та алергічного анамнезу. Усі пацієнти отримували комплексне лікування з обов'язковим включенням певного препарату від кашлю.

Так, 1-шу групу склали 45 пацієнтів дитячого віку (у межах 7-12 років, середній вік -  $9,38 \pm 0,25$  років) з ГРЗ, ускладненими синдромами трахеобронхіту або простого бронхіту. Умовою включення була наявність малопродуктивного кашлю з утрудненим відходженням мокротиння. Дану групу методом випадкової вибірки було розподілено на дві підгрупи: основну, до якої увійшло 25 хворих, і порівняння, що включала 20 інших пацієнтів. Хворим основної підгрупи згідно показів у складі комплексної терапії було призначено комбінований муколітик Пектолван Ц, підгрупі порівняння – однокомпонентний препарат амброксол.

До 2-ої групи увійшло 34 пацієнти віком від 6 років (19 дітей - 55,9%, 15 дорослих - 44,1%; середній вік -  $23,3 \pm 2,97$  років) з ГРВІ, які проявлялись різними клінічними синдромами і супроводжувались сухим, болючим, нав'язливим кашлем. Для симптоматичної і патогенетичної терапії кашлю усім хворим даної групи спочатку було призначено комбінований протикашльовий препарат Пектолван Стоп, а далі, за умови переходу непродуктивного кашлю у продуктивний, - монокомпонентний фітоекспекторант Пектолван Плющ.

У 3-ю групу було включено 39 пацієнтів віком від 12 років (12 підлітків - 30,8%, 27 дорослих - 69,2%, середній вік -  $29,8 \pm 2,64$ ) з ГРЗ, які супроводжувались малопродуктивним кашлем з утрудненим відходженням мокротиння, що проявлялось частими неефективними приступами кашльових поштовхів та супроводжувалось відчуттям дискомфорту у грудній клітці. Даній групі було запропоновано у складі комплексної терапії

рослинний препарат Пектолван Фіто, що поєднує у собі ефекти п'яти лікарських рослин.

Препарати застосовувались у вікових дозах і кратності згідно інструкцій до застосування. Курс терапії тривав у середньому 10 діб. Для всіх пацієнтів було розроблено індивідуальні щоденники, у які вони (або батьки хворої дитини) повинні були протягом усього терміну лікування заносити дані щодо свого загального самопочуття, переносимості препарату, продуктивності кашлю, зміни його частоти та інтенсивності. Оцінка даних та послідуєчий аналіз ефективності лікування проводились протягом трьох наступних візитів у поліклініку від початку спостереження. Перше звернення відмічалось як «1», наступні три - відповідно «2», «3», «4». Інтервал між візитами становив приблизно 1-2 дні.

У всіх пацієнтів під впливом призначеної комплексної терапії спостерігалася позитивна клінічна динаміка ГРЗ. 95 % хворих уже на 2-3 день від початку спостереження відмітили зменшення вираженості інтоксикаційного синдрому і зниженням температури тіла, що може свідчити на користь додаткової протизапальної, імуностимулюючої, протівірусної та антисептичної дії досліджуваних препаратів.

Оцінка ефективності терапії комбінованим препаратом Пектолван Ц у порівнянні з монокомпонентним препаратом амброксолем здійснювалась за шкалою тяжкості перебігу гострого бронхіту BSS (Bronchitis Severity Score) протягом чотирьох візитів. Так, середній сумарний бал на першому візиті у двох підгрупах істотно не відрізнявся, що вказувало на рівність обох підгруп за клінічним статусом до призначення системної фармакотерапії. На 2-му, 3-му та 4-му візитах (відповідно 3-4, 6-7 та 8-9 день лікування) спостерігалась позитивна динаміка середнього балу в обох підгрупах, але в основній підгрупі було виявлено більш швидкий регрес значень у порівнянні з підгрупою, що приймала амброксол. Середній бал у основній підгрупі з  $8,8 \pm 0,3$  на 1-му візиті знизився на 2-му до  $5,7 \pm 0,42$ , на 3-му до  $3,2 \pm 0,48$  і на 4-

му становив лише  $0,6 \pm 0,28$  бала, а у підгрупі порівняння початковий бал  $8,7 \pm 0,44$  змінився балом  $7,4 \pm 0,33$  на 2-му візиті,  $5,3 \pm 0,41$  та  $1,8 \pm 0,31$  на 3-му та 4-му візитах відповідно. Різниця даних обох підгруп статистично достовірна ( $p < 0,05$ ). Конверсія малопродуктивного кашлю з утрудненим відходженням мокротиння у ефективний з відкашлюванням розрідженого секрету відбулась наступним чином: у основній підгрупі вже на 2-му візиті батьки 88% хворих дітей відмітили полегшення відкашлювання мокротиння, до 3-го візиту в усіх пацієнтів був продуктивний кашель, на 4-му візиті, у зв'язку з одужанням більшості хворих і зникнення кашлю взагалі, оцінка його ефективності вже не проводилась; натомість, у підгрупі порівняння на 2-му візиті продуктивний кашель відмітили лише у половини хворих (55%), на 3-му у 85% і тільки на 4-му візиті було досягнуто 100% розволоження в'язкого мокротиння. Зміна малопродуктивного кашлю вологим підтверджувалась появою на фоні везикулярного дихання вологих середньо- та крупнокаліберних хрипів при аускультативній легень, які зникали по мірі одужання.

З отриманих результатів можна зробити висновок, що завдяки комбінації речовин амброксолу та карбоцистеїну у препараті Пектолван Ц вдається вірогідно раніше покращити суб'єктивний стан пацієнтів, стимулювати розрідження в'язкого мокротиння, зменшити частоту й інтенсивність кашлю, оптимізувати аускультативну картину порівняно з призначенням лише амброксолу.

Для оцінки ефективності комплексної терапії непродуктивного, нав'язливого, болючого кашлю з включенням препарату Пектолван Стоп у другій групі пацієнтів аналізувались зміна частоти кашлю (необхідно було фіксувати кількість кашльових поштовхів за 20 хвилин), час переходу сухого кашлю у продуктивний (у днях), а також зменшення інтенсивності болісних відчуттів, що супроводжували кашльові поштовхи за ВАШ. Аналіз даних зміни частоти серій кашльових поштовхів у хворих під впливом

комплексного лікування із включенням препарату Пектолван Стоп показав, що на фоні терапії середній показник частоти кашлю вже через добу достовірно знизився. На 3-ю добу від початку комбінованого лікування відмічено незначне збільшення частоти кашльових серій, що можна пов'язати зі збільшенням продукції секрету під впливом гвайфенезину. Проте, важливо, що при збільшенні продуктивності кашель вже не був болісним та нав'язливим, а отже дане збільшення частоти кашлю на фоні продукції бронхіального слизу можна вважати нормальним, коли кашльові поштовхи почали приносити полегшення пацієнтам. У всіх пацієнтів на 5-й день комплексного лікування відбулася конверсія сухого кашлю у вологий. Крім того, майже у 2/3 хворих уже на 3-ій день терапії кашель став продуктивним. Слід зазначити, що аускультативно у всіх пацієнтів із залученням в інфекційний процес бронхів до 5-го дня сухі басові хрипи перейшли у вологі крупно- та середньопухирчасті, що відображало розвиток продукції бронхіального секрету. Зміна інтенсивності болісних відчуттів, що супроводжували кашльові поштовхи у перші дні спостереження оцінювалась згідно ВАШ. У динаміці через 1, 2 та 3 дні від початку лікування відмічалися показники інтенсивності неприємних відчуттів, що супроводжували кашель. Так, під впливом комплексного лікування з включенням препарату Пектолван Стоп, інтенсивність неприємних відчуттів при кашлі (що включали болючість, відчуття «дряпання» за грудиною, біль у грудній клітці) вже через добу лікування зменшилась майже на чверть, а на третій день комплексного лікування – наполовину.

До 5-го дня лікування всі хворі другої групи були переведені на препарат Пектолван Плющ. Рекомендовано було приймати засіб до 10 днів сумарного курсу терапії. Спостереження за пацієнтами під час 3-го та 4-го візитів показало позитивну картину динаміки кашлю: до 8-9 дня лікування у 32 хворих (94,12%) припинився кашель і лише у двох спостерігались залишкові явища продуктивного кашлю, що супроводжувалось

вислуховуванням поодиноких хрипів під час аускультатції легень. Таким пацієнтам було рекомендовано продовжити терапію Пектолваном Плющ до 15 днів.

Таким чином, підсумовуючи результати досліджень, можна зробити висновки, що при ГРВІ, що супроводжуються непродуктивним нав'язливим кашлем, який погіршує загальний стан пацієнтів, виправдано на початку терапії для зменшення неадекватної інтенсивності кашлю та стимуляції початку гіперсекреції слизу слизовою оболонкою дихальних шляхів призначати вискоєфективний комбінований препарат Пектолван Стоп із протикашльовою, відхаркувальною та мукокінетичною дією. У подальшому, при переході від непродуктивного до продуктивного кашлю доцільною та ефективною є заміна засобу з протикашльовою активністю на відхаркувальний препарат Пектолван Плющ. Загальний рекомендований сумарний термін такої «ступінчатої» мукоактивної терапії складає 10 днів. Дана схема підходить для пацієнтів будь-якого віку.

Аналіз даних зміни частоти та вираженості денного і нічного кашлю за шестибальною шкалою під впливом комплексного лікування із включенням препарату Пектолван Фіто у хворих третьої групи показав, що на фоні терапії середній бал вираженості і частоти кашлю вже на 3-4 день (візит «2») помітно знизився, на 6-7 день (візит «3») він становив уже менше 1/3 від вихідного бала, а у деяких пацієнтів взагалі дорівнював нулю, і лише у трьох хворих (7,69%) до 8-9 дня (візит «4») ще зберігався кашель, який за своєю характеристикою згідно шкали у середньому давав показник 0,8 б. Зменшення частоти, вираженості кашлю та неприємних відчуттів, що його супроводжують, і як наслідок – покращення якості життя пацієнтів, є не тільки результатом помірною протикашльового, обволікаючого ефекту препарату Пектолван Фіто та його заспокійливої дії по відношенню до слизових оболонок бронхіального дерева, але й безперечно пов'язані з властивістю даного засобу збільшувати продукцію слизу, розріджувати

в'язкий секрет та активувати діяльність війчастого епітелію, що сприяє ефективності кашлю, тобто вільній евакуації мокротиння. Так, зміна неефективного малопродуктивного кашлю з утрудненим відходженням мокротиння на вологий у 87,18 % хворих відбулась уже до 2-го візиту у поліклініку, і у 100% - до 4-го. Це підтверджувалось і даними аускультатії легень: зміна сухих хрипів вологими. У всіх пацієнтів з легкими проявами БОС (7,7%) до 4-5 дня лікування зникла задишка. Це супроводжувалось позитивними змінами даних аускультатії та спірометрії при візитах «2» і «3»: сухі свистячі хрипи перейшли у вологі, зникли прояви вентиляційних порушень за обструктивним типом, що може говорити про помірний бронхоспазмолітичний ефект досліджуваного засобу завдяки БАР трави тим'яну, гісопу та кореня оману.

Проведене дослідження показало, що Пектолван Фіто сприяє значному скороченню частоти та інтенсивності кашлю, поліпшує реологію мокротиння і дренажну функцію бронхіального дерева, цим самим покращуючи самопочуття та якість життя хворих. Все це свідчить про високу терапевтичну ефективність даного лікарського засобу і доцільність його застосування при ГРЗ, які супроводжуються малопродуктивним кашлем з утрудненим відходженням густого і в'язкого харкотиння, що проявляється частими неефективними приступами кашльових поштовхів та відчуттям дискомфорту у грудній клітці. До того ж, доведений помірний спазмолітичний ефект препарату дає можливість застосовувати його при легких проявах БОС.

Переносимість досліджуваних препаратів була хорошою у всіх групах. Відмови від прийому препаратів, випадків дисфункції шлунково-кишкового тракту, серцево-судинних порушень, вестибулярних розладів чи алергічних реакцій з підвищенням кількості еозинофілів у повторних гемограмах не зафіксовано. Усе це доводить безпечність застосування препаратів групи Пектолван.



## ВИСНОВКИ

1. Кашель є найчастішим проявом респіраторної патології і становить актуальну проблему у практиці сімейного лікаря. Різний за характером кашель потребує патогенетично обґрунтованої терапії.
2. При лікуванні кашлю необхідно надавати перевагу комбінованим препаратам, які одночасно володіють декількома терапевтичними ефектами. Крім того, вони мають бути якісними і безпечними у застосуванні.
3. Завдяки комбінації речовин амброксолу та карбоцистеїну у препараті Пектолван Ц вдається вірогідно раніше покращити суб'єктивний стан пацієнтів, стимулювати розрідження в'язкого мокротиння, зменшити частоту й інтенсивність кашлю, оптимізувати аускультативну картину порівняно з призначенням лише амброксолу.
4. При ГРВІ, що супроводжуються непродуктивним нав'язливим кашлем, який погіршує загальний стан пацієнтів, виправдано на початку терапії для зменшення неадекватної інтенсивності кашлю та стимуляції початку гіперсекреції слизу слизовою оболонкою дихальних шляхів призначати високоефективний комбінований препарат Пектолван Стоп із протикашльовою, відхаркувальною та мукокінетичною дією. У подальшому, при переході від непродуктивного до продуктивного кашлю доцільною та ефективною є заміна засобу з протикашльовою активністю на відхаркувальний препарат Пектолван Плющ.
5. Пектолван Фіто сприяє значному скороченню частоти та інтенсивності кашлю, поліпшує реологію мокротиння і дренажну функцію бронхіального дерева, цим самим покращуючи самопочуття та якість життя хворих. Все це свідчить про високу терапевтичну ефективність даного лікарського засобу і доцільність його застосування при ГРЗ, які супроводжуються малопродуктивним кашлем з утрудненим

- відходженням густого і в'язкого харкотиння, що проявляється частими неефективними приступами кашльових поштовхів та відчуттям дискомфорту у грудній клітці. До того ж, доведений помірний спазмолітичний ефект препарату дає можливість застосовувати його при легких проявах БОС.
6. Відмічена хороша переносимість досліджуваних препаратів у всіх групах пацієнтів. Відмови від прийому засобів, випадків дисфункції шлунково-кишкового тракту, серцево-судинних порушень, вестибулярних розладів чи алергічних реакцій з підвищенням кількості еозинофілів у повторних гемограмах не зафіксовано. Усе це доводить безпечність застосування препаратів групи Пектолван.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Раціональну терапію кашлю необхідно проводити індивідуально в залежності від характеру патологічного процесу і віку пацієнта з урахуванням механізмів фармакологічної дії лікарського засобу.
2. При ГРЗ фармпідтримку регуляції секреції необхідно починати з моменту постановки діагнозу і при появі перших симптомів захворювання.
3. Застосовувати сімейним лікарям, педіатрам, терапевтам, пульмонологам, отоларингологам у повсякденній практиці високоефективні і безпечні препарати групи Пектолван (Пектолван Ц, Пектолван Стоп, Пектолван Плющ, Пектолван Фіто) вітчизняної фармацевтичної компанії «Фармак» для лікування кашлю у складі комплексної терапії гострої та хронічної респіраторної патології.

## АПРОБАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Матеріали магістерської роботи представлено на науково-практичних конференціях студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів «Сучасні проблеми клінічної та теоретичної медицини» (м. Суми 2015, 2016).

Опубліковано тези:

- Ефективність вітчизняного фітопрепарату Пектолван Плющ у пацієнтів з гострими запальними захворюваннями дихальних шляхів // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез та доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. Суми, 23–24 квітня 2015 року. – Суми : Сумський державний університет, 2015. - С.62
- Лікування малопродуктивного кашлю при гострих запальних захворюваннях дихальних шляхів // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез та доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених. Суми, 21- 22 квітня 2016 року. – Суми : Сумський державний університет, 2016. - С.67

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Барденикова С.И., Зайцева О.В. и др. Лечение кашля у детей с острыми респираторными заболеваниями // Лечащий врач. -2008.- № 6.
2. Бережной В.В., Гляделова Н.П. Использование фитопрепарата «Бронхипрет» в терапии острого бронхита у детей // Современная педиатрия.-2010.-№5(33).-С.85-90.
3. Безшапочний С.Б., Лобурець В.В. Синдром постназального затікання// Здоров'я України. -2012.- Тематичний номер, лютий.-С. 54-55.
4. Буряк В.Н. Особенности терапевтической тактики при остром бронхите у детей // Здоров'я України. -2015.- Тематичний номер, вересень.-С. 44-45.
5. Бутко А.Ю. Експериментальне дослідження кількісного вмісту біологічно активних речовин у рослинній сировині оману високого та оману британського// Український науково-медичний молодіжний журнал.-2013.- Спец.випуск № 2.- С.321.
6. Гарник Т.П., Туманов В.А., Поканевич В.В. та ін. Фітотерапія : сучасні тенденції до використання в лікарській практиці та перспективи подальшого розвитку // Фітотерапія. Часопис.- 2012.- №1 С. 4–11.
7. Гарник Т.П., Фролов В.М., Романюк Б.П. и др. Тимьян ползучий (*Thymus serpyllum* L.) и тимьян обыкновенный (*Thymus vulgaris* L.): ботаническая характеристика и фармакологические свойства // Укр. мед. Альманах. -2009. -5(12).-С.215–218.
8. Гродзінський А.М., Лебеда А.П. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник // В-во «Українська Енциклопедія» ім. М.П. Бажана,1992.- 544 с.: с.110, с.278, с.308, с.459-460.
9. Делягин В.М. Кашель: тактика врача и выбор препарата // Русский медицинский журнал.- 2008.- ТОМ №16. -№ 3.- С. 129-132.

10. Дрынов Г.И. Опыт профилактики и терапии респираторно-вирусных инфекций у больных с аллергическими заболеваниями // РМЖ. -2011.- № 23.
11. Жигунова А.К. Фитотерапия острого и хронического бронхита с применением препарата Бронхипрет: доказанная эффективность // Український медичний часопис. -2012.- №4 (90). – VII/VIII.- С.69-78.
12. Зайцева О.В., Зайцева С.В. Особенности муколитической терапии бронхитов у детей раннего возраста // Русский медицинский журнал. - 2013.- № 2.- С. 57-61.
13. Зузук Б.М., Куцик Р.В. Цетрарія ісландська (ісландський мох) *Cetraria Islandica* L. // Провизор.- 2007. -№ 12.
14. Інструкція застосування препарату Пектолван Плющ (Наказ МОЗ України № 826 від 23.09.2013).
15. Інструкція застосування препарату Пектолван Стоп (Наказ МОЗ України № 712 від 09.08.2013).
16. Інструкція застосування препарату Пектолван Фіто (Наказ МОЗ України № 367 від 13.05.2013).
17. Інструкція застосування препарату Пектолван Ц (Наказ МОЗ України № 568 від 26.07.2012).
18. Кашель у дітей: особливості патофізіології, клініки і лічення // Здоров'я України. – 2011. – Тематичний номер, березень. – С. 66-67.
19. Кеммерих Б. Оценка эффективности и переносимости готовой комбинации сухих экстрактов травы тимьяна и корня первоцвета у взрослых, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем // РМЖ.-2009.-№ 19.
20. Клинические особенности и лечение кашля у детей // Здоров'я України. – 2011. – Тематичний номер, жовтень. – С. 54.
21. Колесник П.О. Кашель у практиці сімейного лікаря // Внутрішня медицина. – 2009. - № 1(1).

- 22.Компендиум 2011 — лекарственные препараты. В.Н. Коваленко, А.П. Викторов (ред.). МОРИОН, Киев.-2011.
- 23.Марушко Ю.В., Гищак Т.В., Лисовець О.В., Марушко Є.Ю. Препарат Пектолван Стоп і Пектолван Плющ у терапії дітей із гострими респіраторними захворюваннями // Здоров'я України.-2015.- Тематичний номер, вересень.- С.50-52.
- 24.Марциан О. Лечение острого бронхита у детей и подростков // Современ. педиатрия.-2009.-№ 4(26).-С. 72–76.
- 25.Охотнікова О.М., Руденко С.М. та ін. Можливості застосування фітотерапії у дітей перших п'яти років життя, хворих на обструктивний бронхіт і бронхіальну астму// Здоров'я України.- 2012. - Тематичний номер, вересень.- С.38-39.
- 26.Приступа Л.Н., Винниченко Л.Б. Пульмонологія: Навчальний посібник. – Суми: Вид-во СумДУ, 2009. – 195 с.
- 27.Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В. Дифференцированный подход к выбору противокашлевых препаратов в клинике семейного врача // Здоров'я України.-2013. - № 2.- С. 5-7.
- 28.Сенаторова А.С. Эффективность и безопасность применения препарата Бронхипрет у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом//Дитячий лікар. – 2009. – № 1 (1). – С. 81.
- 29.Совет экспертов: обоснование выбора комбинированной мукоактивной терапии в практике семейного врача // Здоров'я України. - 2013. - Тематичний номер, серпень.-№ 15-16(316-317).- С. 46-48.
- 30.Сорока Н.Д. Эффективность и безопасность ингаляционного метода лечения сухим экстрактом листьев плюща острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста//Лечащий врач.–2010.–№ 6.–С.14
- 31.Тактика дій лікаря загальної практики-сімейного лікаря при захворюваннях органів дихання. -К., 2015, -172 с.

- 32.Таточенко В. К. Дифференциальная диагностика кашля у детей и его лечение// Лечащий врач.- 2008. -№ 3. - С.13-15.
- 33.Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги (УКПМД) «Кашель у дорослих» травень 2014 р. відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 751 від 28.09.2012 р. «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».
- 34.Уніфікований клінічний протокол первинної медичної допомоги (УКПМД) «Кашель у дітей» травень 2014 р. відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 751 від 28.09.2012 р. «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України».
- 35.Юлиш Е.И. Патогенетическая терапия кашля у детей// Здоров'я України. – 2011. – Тематичний номер, березень. – С. 3-4.
- 36.Benich JJ, Carek PJ. Evaluation of the Patient with Chronic Cough. Am Fam Physician. 2011;84(8):887-892.
- 37.Chang AB, Lasserson TJ, Gaffney J, Connor FL, Garske LA. Gastroesophageal reflux treatment for prolonged non-specific cough in children and adults. Cochrane Database Syst Rev. 2009;(2):CD004823.
- 38.Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. Lancet. 2008;371(9621):1364–1374.
- 39.Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. Lancet. 2008;134(4):815–823.
- 40.Ciuman R.R. (2012) Phytotherapeutic and naturopathic adjuvant therapies in otorhinolaryngology. Eur. Arch. Otorhinolaryngol., 269(2): 389–397.
- 41.de Jongste JC, Shields MD. Cough. 2: Chronic cough in children. Thorax. 2013;58(11):998–1003.



42. Dr. med. habil. Bernd Kemmerich, Studien belegen. Wirksamkeit bei akuter Bronchitis, *NaturaMed* 1/2008.
43. D'Amico G, et al. Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2009;129(1 suppl):75S–79S.
44. Engelbertz J., Lechtenberg M., Studt L. et al. (2012) Bioassay-guided fractionation of a thymol-deprived hydrophilic thyme extract and its antispasmodic effect. *J. Ethnopharmacol.*, 141(3): 848–853.
45. Goldsobel A.B. Cough in the Pediatric Population/ *The Journal of Pediatrics*.-2010.-Vol.156, No 3. – P.352-358.
46. Green H., Glasscock R., Kelly M. (Ed.) *Introduction to clinical medicine*. - Ontario: B.C. Decker Inc., 2011. -794 pp.
47. Hay A.D. The duration of acute cough in preschool children presenting to primary care: a prospective cohort study/ *Family Practice*.-2013.-Vol.20.- P.696-705.
48. Holzinger F., Chenot J.F. (2011) 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: 382789.
49. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, et al.; American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2011;129(1 suppl):1S–23S.
50. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*.2012;114(2 suppl):166S.
51. Irwin RS, Boulet LP, Cloutier MM, et al. Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest*.2009;114(2 suppl):133S–181S.

52. Irwin RS, Madison JM. The diagnosis and treatment of cough. *N Engl J Med.* 2010;343(23):1715–1721.
53. Israili ZH, Hall WD. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology. *Ann Intern Med.* 2009;117(3):234–242.
54. Kemmerich B. (2007) Evaluation of efficacy and tolerability of a fixed combination of dry extracts of thyme herb and primrose root in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled multicentre clinical trial. *Arzneimittelforschung*, 57(9): 607–615.
55. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. (2006) Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*, 56(9): 652–660.
56. Leo G, Triulzi F, Consonni D, Cazzavillan A, Incorvaia C. Reappraising the role of radiography in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Rhinology.* 2009;47(3):271–274.
57. López-Lázaro M. (2009) Distribution and biological activities of the flavonoid luteolin. *Mini Rev. Med. Chem.*, 9(1): 31–59.
58. Mafee MF, Tran BH, Chapa AR. Imaging of rhinosinusitis and its complications: plain film, CT, and MRI. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2009;30(3):165–186.
59. Madison JM, Irwin RS. Cough: a worldwide problem. *Otolaryngol Clin North Am.* 2010;43(1):1–13.
60. Pomeranz A, Bussey S., Sabnis S. (Eds.) *Pediatric Decision - Making Strategies.* /Philadelphia, Saunders, 2011. -361 p.
61. Pratter MR. Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP

- evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2010;129 (1 suppl):63S–71S.
62. Pratter MR, Bartter T, Akers S, DuBois J. An algorithmic approach to chronic cough. *Ann Intern Med*. 2009;119(10):977–983.
63. Rieger C, von der Hardt H., Sehnhauser F., Wahn U., Zach M. (Hrsg.) *Pediatrische pneumologie*. Berlin, Springer-Verlag, 2008. - 1157.
64. Rosen MJ. Chronic cough due to tuberculosis and other infections: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2009; (1 suppl):197S–201S.
65. Sieben A., Prenner L., Sorkalla T. et al. (2009) Alpha-hederin, but not hederacoside C and hederagenin from *Hedera helix*, affects the binding behavior, dynamics, and regulation of beta 2-adrenergic receptors. *Biochemistry*, 48(15): 3477–3482.