

**О ВОЗМОЖНОСТЯХ ПРИМЕНЕНИЯ НОВЫХ
ПРОТИВОКАШЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ «БРОНХОТУС ФОРТЕ -
ЭЛИКСИР» И «АМБРОРИТ - ТАБЛЕТКИ» ПРИ COVID – 19**

**Турсунова М.Х., к.м.н., директор ООО «МЕТФАРМ»
Ташкентский педиатрический медицинский институт, кафедра
фармакологии и физиологии, Ташкент 100140, улица Богишамол, 223.**

Турсунова Маллика Хусановна, тел: +998908057500

email: metpharm666@gmail.com

**Turusunova Mallika Xusanovna, PhD, Director of “METPHARM” LLC
Tashkent Pediatric Medical Institute, Department of Pharmacology and
Physiology, Tashkent, 100140**

Tursunova Mallika Khusanovna, phone +998908057500

email: metpharm666@gmail.com

Резюме: Кашель – это самый частый симптом при инфекции 21 века - COVID-19. Кашель развивается у 70-80% больных и стоит на втором месте по частоте симптомов, которые вызываются SARS – CoV-2. В связи с этим представляло интерес создание новых комбинаций лекарственных препаратов, обладающим противокашлевым, муколитическим и отхаркивающим свойствами, таких как Бронхотус форте – эликсир и Амброрит - таблетки. Целью настоящих исследований явилось изучение фармакологических действий новых противокашлевых препаратов «Бронхотус форте – эликсир» и «Амброрит - таблетки». Исследования по определению эффективности препаратов проводили с известными препаратами, близкими по составу и зарегистрированными в Республике Узбекистан по общеизвестным методам исследований. Эксперименты проводили в Испытательной лаборатории (ISO 17025) при ООО «МЕТФАРМ». Опыты проводили на здоровых, половозрелых белых крысах и морских свинках обоего пола, который прошли карантин 14 дней и после адаптации их в виварии, наблюдения за физическим состоянием в течение 4 – 5 дней. Для изучения противокашлевой активности использовали модель кашля у морских свинок. Кашель моделировали индуцированием лимонной кислотой. Муколитическую активность и отхаркивающее действие определяли по

количеству выделенной мокроты у белых крыс под влиянием исследуемых препаратов. Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 2007 (for Windows 7), достоверность которых оценивали по критерию Стьюдента. Полученные результаты показали, что исследуемый препарат «Бронхотус форте – эликсир» обладает выраженным противокашлевым действием и по своей эффективности не уступает известному препарату «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», кроме того обладает выраженным муколитическим действием.

Препарат «Амброрит» - таблетки обладает выраженным отхаркивающим действием и по своей эффективности не уступает брендовому аналогу «Амброксол», производства ООО «MERRYMED FARM», Узбекистан. Полученные данные позволяют рекомендовать в клиническую практику для лечения кашля при COVID-19.

Ключевые слова: кашель, COVID-19, противокашлевые препараты, муколитическая активность, отхаркивающее действие, противокашлевая активность.

Введение. Кашель – это самый частый симптом при инфекции 21 века - COVID-19. Кашель развивается у 70-80% больных и стоит на втором месте по частоте симптомов, которые вызываются SARS – CoV-2. Кроме того, частым остаточным симптомом после заболевания является – постковидный длительный кашель. Кашель, возникающий при вирусе SARS –CoV-2 является следствием повреждения эпителиоцитов в лёгких. Однако при лёгкой степени течения заболевания COVID-19, симптома в виде эксудации при воспалении не наблюдается [1].

Изучение патогенеза кашля при COVID-19, показало, его схожесть, как при интерстициальных заболеваниях лёгких. К примеру, при таком заболевании, как идиопатический легочной фиброз развивается кашель аналогичного характера. Лечение кашля при COVID-19 состоит из патогенетической и симптоматической терапии.

SARS – CoV-2 - это вирусная инфекция, которая поражает эпителий дыхательных путей. При травмировании клеток эпителия производится большое количество аутокоидов, а также факторов роста и цитокинов. У цитокинов есть свойство влиять на рецепторы и ионные каналы, которые

располагаются на окончаниях чувствительных нервов, а те в свою очередь расположены в дыхательных путях. После чего, образуется потенциал действия, что приводит к возбуждению этих нервов, повышая их чувствительность к влиянию раздражителей. Далее после того, как произошло раздражение сенсорных окончаний блуждающего нерва, играющих главную роль в регуляции кашля, возникает сухой кашель.

Сухой кашель может перейти в продуктивный, в случаях, когда заболевание протекает тяжело и к нему присоединяется инфекция. При этом дыхательные пути сильно поражаются, в результате чего происходит усиленная выработка бронхиальной слизи [2].

При бактериальных инфекциях, острой респираторной инфекции и других тяжёлых заболеваниях бронхов, эпителий меняет свою нормальную структуру. Это проявляется в виде увеличения бокаловидных клеток, кроме того, меняется физическая и химическая структура слизи. В результате чего, вязкость слизи увеличивается и нарушается выводящая функция бронхов. И для усиления дренажной функции бронхов, развивается кашель. Основная роль кашля в норме - это помощь в санации дыхательных путей.

Для дренации бронхов от слизи существует механизм, который называется мукоцилиарный клиренс и перистальтика мелких бронхов. В тех случаях, когда наблюдается превышение количества бронхиальной слизи, нарушается не только способность бронхов самоочищаться, но также наблюдается нарушение иммунных процессов.

Учитывая литературные данные об известных механизмах патогенеза кашля, нами были разработаны два противокашлевых препарата.

В данной статье мы изложили результаты исследований по изучению фармакологических свойств новых комбинированных лекарственных препаратов «Бронхотус форте – эликсир» и «Амброрит - таблетки».

Целью наших исследований явилось изучение эффективности новых противокашлевых препаратов «Бронхотус форте – эликсир» и «Амброрит - таблетки».

Материалы и методы: Эффективность препаратов определяется активными веществами, которые вошли в их состав. В состав «Бронхотус форте – эликсир» входят амброксола гидрохлорид, корень солодки и мать-и-

мачеха. В состав «Амброрита» - таблетки, входят амброксол гидрохлорид, эритромицин, повидон.

Опыты проводили на здоровых, половозрелых белых крысах и морских свинках обоего пола, который прошли карантин 14 дней и после адаптации их в виварии, наблюдения за физическим состоянием в течение 4 – 5 дней. Все экспериментальные исследования проводились в соответствии с Женевской конвенцией (Geneva, 1990), с требованиями Хельсинской декларацией 2000 г. и современными требованиями к проведению доклинических исследований [5]. Животных содержали в условиях вивария при стандартном рационе питания, температурном и световом режимах, при свободном доступе к воде и корму. Все манипуляции с животными проводили в одно и тоже время суток утром, учитывая хронобиологическую зависимость большинства физиологических процессов в организме.

Поскольку исследуемые препараты «Бронхотус форте – эликсир» и «Амброрит - таблетки» являются оригинальными, то для определения их эффективности было принято проводить исследования с известными препаратами, близкими по составу и зарегистрированными в Республике Узбекистан.

Определение противокашлевой активности.

Для изучения противокашлевой активности препарата «Бронхотус форте – эликсир», нами был выбран для сравнения препарат «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», 100 мл. Для изучения противокашлевой активности использовали модель кашля у морских свинок. Кашель моделировали индуцированием лимонной кислотой [5].

После введения сравниваемых препаратов, каждую морскую свинку опрыскивали аэрозолью 15% раствором лимонной кислоты в течение 5 мин. После воздействия лимонной кислотой за морскими наблюдали в течение 30 минут. При этом регистрировали количество приступов кашля. Полученные результаты выражали в процентах, контроль принимали за 100%.

Определение муколитической активности. Эксперимент проводили на 18 белых крысах, которых разделили на 3 группы: контрольную и две опытные. Опытным группам крыс вводили сравниваемые препараты однократно внутривентрикулярно в течение трёх дней соответственно. После трёх суток, крыс усыпляли под нембуталовым наркозом, вскрывали грудную

клетку и извлекали трахеи. Из марли готовили турунды, которые протягивали через трахеи крыс и оставляли на 15 мин. По разнице между весом сухой и мокрой турунды определяли количество выделенной мокроты. Результаты исследований выражали в процентах. Контроль принимали за 100 %.

Определение отхаркивающего действия. Для определения эффективности препарата «Амброрит - таблетки», в качестве препарата сравнения выбрали препарат «Амброксол», производства ООО «MERRYMED FARM», Узбекистан. Эксперимент проводили на 18 половозрелых белых крыс обоего пола. Белых крыс разделили на 3 группы: контрольную и две опытные. Далее крыс анестезировали уретаном. В трахею белых крыс вставляли канюлю. Далее, белых крыс укладывали так чтобы их головы свивали вниз под углом 45° . Мокроту из канюль собирали при помощи шприцев в течение 2 ч после введения сравниваемых препаратов [5]. Объем собранной мокроты от каждой группы крыс выражали в процентах от нелеченого контроля.

Обсуждение: при моделировании кашля у морских свинок, индуцированного лимонной кислотой определено, что в контрольной группе морских свинок количество приступов кашля в 1-й день наблюдения составило $37,5 \pm 1,0$ раз, а на 2-й день $37 \pm 0,8$ раза. При изучении противокашлевой активности препарата «Бронхотус форте – эликсир» было выявлено, что у морских свинок, получавших препарат наблюдается уменьшение количества приступов кашля на 67% меньше по сравнению с первым днём, т.е. количество приступов кашля в первый день (до введения препарата) составило $37,8 \pm 1,4$ раз, а на второй день эксперимента (после введения препарата) количество приступов кашля составило $12,5 \pm 1,0$ раза.

У 3 группы морских свинок, получавших препарат «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», 100 мл на 2-й день количество приступов кашля составило $23,5 \pm 1,1$ раза. Это на 36,7% меньше по сравнению с первым днём эксперимента, т.е. до введения препарата. Однако если сравнивать между собой данные 2й и 3й групп, то видна разница между значениями. Т.е., у группы морских свинок, получавших препарат «Бронхотус форте – эликсир» количество приступов кашля было на 57% меньше, чем группы морских свинок, получавших препарат «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир».

Таким образом, результаты полученных исследований показали, что исследуемый препарат «Бронхотус форте – эликсир», разработанный в ташкентском фармацевтическом институте обладает выраженным противокашлевым действием и по своей эффективности превосходит препарат сравнения «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», 100 мл.

Это объясняется нами тем, что в состав исследуемого препарата «Бронхотус форте – эликсир» входит корень солодки, который за счёт своих фармакологических свойств может применяться при сухом кашле.

Определение муколитической активности. Изучение муколитического действия препарата «Бронхотус форте» - эликсир в сравнении с препаратом «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», 100 мл, производства ОАО «Фармстандарт - Лексредства», Россия, г. Курск показало следующую картину. В контрольной группе крыс масса турунд с мокротой после инсталляции в трахеях крыс составила $32 \pm 1,0$ мг, что в 2 раза больше массы сухих турунд до эксперимента.

При измерении массы турунд с мокротой в группе крыс, получавших «Бронхотус форте» - эликсир», было выявлено, что разница между сухими и мокрыми турундами составила $26,8 \pm 2,1$ мг в то время как у контрольных животных разница между сухой и мокрой турундой составляет $16,5 \pm 1,3$ мг ($P < 0,05$), т.е. наблюдается увеличение количества мокроты на 62,4 % по сравнению с контролем (таблица).

Research Science and
Innovation House

Таблица



Муколитическое действие препарата «Бронхотус форте – эликсир в сравнении с препаратом «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир»

№ животного	Вес, г	Масса сухой турунды, мг	Масса турунды с мокротой, мг	Разница между массой сухой турунды	
				мг	%
Контрольная группа					
M ± m	219,2 ± 16,2	15,5 ± 0,5	32 ± 1,0	16,5 ± 1,3	100
«Бронхотус форте – эликсир»					
M ± m	228,3 ± 20,3	15,8 ± 0,7	42,6 ± 1,7	26,8 ± 2,1	162,4
«Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», ОАО «Фармстандарт - Лексредства»					
M ± m	222,2 ± 13,5	15,8 ± 0,7	42,3 ± 1,6	26,5 ± 1,3	160

При измерении массы турунд с мокротой в группе крыс, получавших препарат «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», 100 мл было выявлено, что разница между сухими и мокрыми турундами составила $26,5 \pm 1,3$ мг, т.е. наблюдается увеличение мокроты на 60 %.

Результаты исследований показывают, что новый комбинированный препарат «Бронхотус форте» - эликсир обладает выраженным муколитическим действием и не уступает по своему действию референтному препарату «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», 100 мл.

Определение отхаркивающего действия.

Изучение отхаркивающего действия препарата «Амброрит - таблетки», в сравнении с препаратом «Амброксол - таблетки», производства ООО «MERRYMED FARM», Узбекистан показало следующую картину. В

контрольной группе объём мокроты, собранной у крыс составляет $0,11 \pm 0,013$ мл.

В опытной группе крыс, получавших препарат «Амброрит - таблетки», объём мокроты собранной мокроты составляет $0,2 \pm 0,012$ мл, что на 81,8% больше по сравнению с объёмом собранной мокроты, собранной у контрольной группы крыс.

При определении количества мокроты у крыс, получавших препарат «Амброксол - таблетки», производства ООО «MERRYMED FARM», Узбекистан объём мокроты составляет $0,18 \pm 0,01$ мл, что на 63,6% больше по сравнению с контролем.

Как видно из таблицы, лекарственный препарат «Амброрит» - таблетки, разработанный в Ташкентском фармацевтическом институте, Узбекистан оказывает более выраженное отхаркивающее действие по сравнению с препаратом «Амброксол», производства ООО «MERRYMED FARM», Узбекистан.

Заключение: В настоящее время имеется огромный выбор синтетических лекарственных препаратов, однако с каждым годом терапия комбинированными с растительным сырьём средствами не теряет своей актуальности. Использование комбинированных лекарственных средств, в т.ч. в составе комплексной терапии, расширяет терапевтические возможности и способствует развитию лучших клинических результатов. В связи с этим представляло интерес создание новых комбинаций лекарственных препаратов, обладающим противокашлевым, муколитическим и отхаркивающим свойствами. Учитывая, тот факт, что кашель является наиболее распространенным симптомом, а также главным симптомом заболеваний дыхательных путей, в том числе и при COVID – 19, нами были созданы препараты Бронхотус форте и Амброрит. Результаты полученных исследований, показали что исследуемый препарат «Бронхотус форте – эликсир» обладает выраженным противокашлевым действием и по своей эффективности не уступает действию референтного препарата «Коделак® Бронхо с чабрецом – эликсир», кроме того обладает выраженным муколитическим действием.

Препарат «Амброрит» - таблетки обладает выраженным отхаркивающим действием и по своей эффективности не уступает брендовому аналогу «Амброксол», производства ООО «MERRYMED FARM», Узбекистан.

Полученные данные позволяют рекомендовать в клиническую практику для лечения кашля при COVID-19.

Список литературы:

1. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии. С.В.Оковитый, Д.С. Суханов, А.А.Зайцев./ Пульмонология. 2022, 32 (2), С.232-238.

2. Комплексный обзор противокашлевых препаратов, применяемых в Европе. Элин Морис, Питер Кардос./ Медицинский научно-практический портал. См: <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

3. Фармакологические подходы к противокашлевой терапии. Оковитый С.В., Анисимова Н.А./ Оригинальная статья опубликована на сайте РМЖ (Русский медицинский журнал): http://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelykh_putey/Farmakologicheskie_podhody_k_protivokashlevoy_terapii/#ixzz7lvy4q3D
Е

4. Бурбелло А.Т., Шабров А.В. Современные лекарственные средства. Москва, 2007. – С. 284.

5. Методические рекомендации по доклиническому изучению противокашлевых и муколитических лекарственных средств / В “Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств” Под общей редакцией д.м.н. МИРОНОВА А.Н./ Москва, 2012. С.- 502 - 507.

Research Science and
Innovation House