

Ренгалин — новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования

Н. А. ГЕППЕ¹, Е. Г. КОНДЮРИНА², А. Н. ГАЛУСТЯН³, Т. Е. ПАК³, Н. Б. БАЛЬЦЕРОВИЧ⁴,
О. В. ЖИГЛИНСКАЯ⁵, А. В. КАМАЕВ⁶, С. Г. ЛАЗАРЕВА⁷, С. Л. ЛАЛЭКО⁸, И. М. МЕЛЬНИКОВА⁹,
Е. В. МИХАЙЛОВА¹⁰, О. А. ПЕРМИНОВА¹¹, А. У. САБИТОВ¹², Ю. М. СПИВАКОВСКИЙ¹⁰

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

² ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Новосибирск

³ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург

⁴ Санкт-Петербургское ГБУЗ «Детская городская поликлиника №45 Невского района», Санкт-Петербург

⁵ Санкт-Петербургское ГБУЗ «Городская поликлиника №44», Санкт-Петербург

⁶ ГБУЗ «Городская детская поликлиника №44», Санкт-Петербург

⁷ Общество с ограниченной ответственностью «Альянс Биомедикал-Русская группа», Санкт-Петербург

⁸ ГБУЗ «Детская городская больница № 22», Санкт-Петербург

⁹ ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» МЗ РФ на базе: МУЗ Клиническая больница №8, Ярославль

¹⁰ ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, Саратов

¹¹ МУЗ «Городская детская клиническая поликлиника №5», Пермь

¹² МУЗ «Детская городская больница №11», Екатеринбург

Rengalin, a Novel Drug for Treatment of Cough in Children. Intermediate Data on Multicentre, Comparative Randomized Clinical Trial

N. A. GEPPE¹, E. G. KONDYURINA², A. N. GALUSTYAN³, T. E. PAK³, N. B. BALTSEROVICH⁴,
O. V. ZHIGLINSKAYA⁵, A. V. KAMAIEV⁶, S. G. LAZAREVA⁷, S. L. LALEKO⁸, I. M. MELNIKOVA⁹,
E. V. MIKHALKOVA¹⁰, O. A. PERMINOVA¹¹, A. U. SABITOV¹², YU. M. SPIVAKOVSKY¹⁰

¹ I. M. Sechenov 1st Moscow State Medical University, Moscow

² Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

³ St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg

⁴ Municipal Children Polyclinic No. 45, Neva Region, St. Petersburg

⁵ Municipal Polyclinic No. 44, Children Polyclinic Department No. 41, St. Petersburg

⁶ Municipal Children Polyclinic No. 44, St. Petersburg

⁷ Biomedical Russian Group Alliance, St. Petersburg

⁸ Municipal Children Hospital No. 22, St. Petersburg

⁹ Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

¹⁰ V. I. Razumovsky Saratov State Medical University, Saratov

¹¹ Municipal Children Clinical Polyclinic No. 5, Perm

¹² Municipal Children Hospital No. 11, Ekaterinburg

Жидкая лекарственная форма ренгалина — препарата на основе антител к брадикинину, гистамину и морфину — специально разработана для лечения кашля у детей. Комбинация трех компонентов проявляет терапевтическую активность в отношении и сухого, и влажного кашля за счет влияния на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса. Многоцентровое сравнительное рандомизированное клиническое исследование проводилось с целью оценки эффективности и безопасности ренгалина в лечении кашля на фоне острой респираторной инфекции (ОРИ) верхних дыхательных путей. *Методы.* Обследовано 146 пациентов от 3 до 17 лет (средний возраст 8,2±3,6 лет) из 14 исследовательских центров России, страдающих сухим/непродуктивным, частым, болезненным кашлем, нарушающим дневную активность и/или ночной сон (тяжесть кашля — ≥4 баллов по «Шкале тяжести кашля»; длительность — от 12 часов до 3 суток). В течение 3 дней пациенты 1 группы (n=71) получали ренгалин; 2 группы (n=75) — синекод® (бутамират); последующие 4 дня (при выделении вязкой мокроты) — амброксол в возрастной дозировке. Представлены результаты Per Protocol-анализа (n=67 — группа ренгалина; n=73 — группа синекода), который проводили с учетом дизайна «non-inferiority». *Результаты.* Через 3 дня процент пациентов 1 группы со значимым улучшением/выздоровлением по результатам дневных оценок составил 90%, ночных — 88% (против 81 и 88% соответственно во 2 группе), в том числе, полное отсутствие ночного кашля после 3 дней лечения ренгалином отмечено у 52% (против 34% больных группы синекода; p=0,0003). На 7 сутки в группе ренгалина доля детей со значимым улучшением/выздоровлением от дневного кашля была 99%, ночного — 93% (у 90% из них ночной кашель полностью отсутствовал; p=0,0008). В группе сравнения аналогичные показатели составили 93 и 90%; в том числе, полное излечение от

© Коллектив авторов, 2014

Адрес для корреспонденции:

ночного кашля было у 81% пациентов. Сроки появления продуктивного/влажного кашля в обеих группах в течение 3-дневного курса были одинаковыми ($2,9 \pm 0,3$ в 1 группе и $2,9 \pm 0,4$ дня во 2 группе); при этом у 34% детей группы ренгалина сухой кашель перешел в «остаточный» (проявлялся в виде редких эпизодов покашливания с небольшим количеством отделяемого экссудата). Через 3 дня терапии ренгалином амброксол назначили 66% больным (против 95% в группе синекода; $p < 0,0001$ — по данным сравнительного анализа; $\chi^2 = 17,7$; $p < 0,0001$ — по данным частотного анализа). Общая продолжительность кашля в двух группах составила $6,5 \pm 0,8$ и $6,7 \pm 0,7$ дней соответственно (достоверная сопоставимость; $p = 0,0001$). Тяжесть дневного кашля по результатам «площади под кривой» за 7 суток лечения у детей группы ренгалина была $14,3 \pm 5,6$ (баллы \times дни); группы синекода — $15,9 \pm 6,1$ (баллы \times дни); тяжесть ночного кашля — $4,2 \pm 4,1$ и $4,2 \pm 2,7$ (баллы \times дни) соответственно. У 2 (3%) пациентов после 3 дней приема синекода® были выявлены симптомы генерализации ОРВИ ($p < 0,0001$). Сочетание анти- и протуссивной активности в одном препарате, по мнению врачей-исследователей (шкала CGI-EL), оказалось эффективным и полностью безопасным для детей. Терапевтическая эффективность у пациентов группы ренгалина была выше и через три ($2,1 \pm 0,5$ баллов), и через семь ($2,7 \pm 0,5$ баллов) дней; в группе синекода — $1,8 \pm 0,4$ и $2,5 \pm 0,6$ баллов соответственно (однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений ANOVA: фактор Визит — $F_{1/138} = 146$; $p < 0,0001$; фактор Препарат — $F_{1/138} = 9,0$; $p = 0,003$). Показатель побочных эффектов в группе ренгалина был нулевой (ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с лечением); в группе синекода за 3 дня применения — $0,1 \pm 0,3$ (достоверное превосходство ренгалина по данным ANOVA: фактор Препарат — $F_{1/138} = 4,7$; $p = 0,03$). Индекс эффективности был также в пользу ренгалина (ANOVA: фактор Визит — $F_{1/138} = 182$; $p < 0,0001$; фактор Препарат — $F_{1/138} = 7,3$; $p = 0,008$). На фоне лечения ренгалином не выявлено отклонений биохимических и общеклинических показателей крови и мочи; не отмечено побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия. Уровень приверженности терапии составил 100%. **Выводы.** Антитуссивный эффект ренгалина при частом сухом дневном и ночном кашле наступает быстро и сопоставим с эффективностью бутамирата (синекода®). Препарат предотвращает развитие выраженной экссудации с образованием вязкой мокроты у значительной части больных, способствует быстрому переходу сухого кашля в «остаточное» покашливание и выздоровлению пациента. Применение ренгалина в течение трех дней существенно сокращает процент больных, нуждающихся в назначении муколитической терапии на последующих стадиях ОРВИ.

Ключевые слова: ренгалин, кашель, дети, противокашлевое действие.

Rengalin liquid formulation on the basis of antibodies to bradikinin histamine and morphine was specially designed for the treatment of cough in children. The three-component combination is therapeutically active against both dry and wet cough due to effect on diverse pathogenetic aspects of the cough reflex. The aim of the multicenter, comparative, randomized clinical trial was to estimate the efficacy and safety of rengalin in the treatment of cough in patients with acute respiratory infection (ARI) of the upper respiratory tract. Methods. One hundred forty six patients at the age of 3 to 17 years (the average age of 8.2 ± 3.6 years) from 14 medical centres of Russia were observed. The patients suffered from dry/nonproductive, frequent, sore cough preventing from day-time activity and/or night sleep (≥ 4 by the Cough Severity Scale). The cough duration ranged from 12 hours to 3 days. For 3 days the patients of group 1 ($n=71$) and group 2 ($n=75$) were treated with rengalin and sinekod (butamirate) respectively. For the following 4 days the patients (in case of viscid expectoration were treated with ambroxole in the age doses. The results of the Per Protokol Analysis ($n=67$ rengalin group and $n=73$ sinekod group) with an account of the Non-Infectiority Design are presented. Results. In 3 days the number of the group 1 patients with significant improvement/recovery by the day and night estimates amounted to 90% and 88% respectively (vs. 81% and 88% in the group 2 patients, no night episodes of cough after 3-days rengalin use being recorded in 52% of the patients vs. 34% in the sinekod group patients ($p=0.0003$). On the 7th day of the treatment with rengalin the number of the children with significant improvement of or recovery from day-time cough amounted to 99% and that of the patients with significant improvement of or recovery from night-time cough amounted to 93%, in 90% of them no night-time cough being recorded ($p=0.0008$). As for the patients of the reference group, the respective values were 93% and 90%, no night-time cough being recorded in 81% of the patients. The time required for development of productive/moist cough during the 3-day treatment course in the patients of both the group was the same (2.9 ± 0.3 days in the patients of group 1 and 2.9 ± 0.4 days in the group 2 patients. Moreover, in 34% of the rengalin dry cough became residual (as rare episode of tussiculation with scanty exudation). After 3-day course of the rengalin therapy, 66% of the patients was treated with ambroxole (versus 95% in sinekod group ($p < 0.0001$) based on comparative analysis and $\chi^2 = 17.7$, $p > 0.0001$ by the results of the frequency analysis). The total duration of cough in the patients of groups 1 and 2 was 6.5 ± 0.8 and 6.7 ± 0.7 days respectively (the comparability truth, $p = 0.0001$). The severity of the day-time cough by the area under the curve estimates for 7 days of the treatment in the rengalin group patients was equal to 14.3 ± 5.6 numbers — days and that of the patients of the sinekod® group was equal to 15.9 ± 6.1 numbers — days. The severity of the night-time cough was equal to 4.2 ± 2.7 number — days respectively. In 2 patients (3%) treated with sinekod® signs of ARI generalization was observed after the 3-day treatment ($p > 0.0001$). The research physicians-investigators (CGI-EL Scale) the combination of the anti- and protussive activities in one drug to be efficient and absolutely safe for the children. The therapeutic efficacy in the patients of the rengalin group was higher in 3 days (2.1 ± 0.5 numbers) and even in 7 days (2.7 ± 0.5 numbers). The results value in the patients of the sinekod® group being 1.8 ± 0.4 and 2.5 ± 0.6 numbers (one-way ANOVA for repeated estimates ANOVA: Visit — $F_{1/138} = 146$, $p < 0.0001$, TREATMENT — $F_{1/138} = 9.0$, $p = 0.003$). The factor of the side effects in the patients of the rengalin group was zero (no side effects due to the treatment were recorded in the patients), whereas in the patients treated with sinekod® for 3 days the respective value was 0.1 ± 0.3 (true superiority of rengalin by the ANOVA data. TREATMENT — $F_{1/138} = 4.7$, $p = 0.03$). The efficacy factor of the rengalin was also in its favour (ANOVA: Visit — $F_{1/138} = 182$, $p < 0.0001$, TREATMENT — $F_{1/138} = 7.3$, $p = 0.008$). In the patients treated with rengalin there were detected no deviations in the biochemical and general clinical analyses of blood and urine, no adverse reactions characteristic of anti-tussive drugs of the action. 100-percent adherence to the therapy was stated. Conclusion. The antitussive effect of rengalin in the treatment of frequent dry day-time and night-time cough was observed earlier and proved to be comparable with that of butamirate (sinekod®). Rengalin prevented significant exudation and viscid expectoration in many patients, promoted rapid residual in the patients with dry cough and the patients recovery. The use of rengalin for 3 days significantly lowered the percentage of the patients requiring treatment with mucolytics at the subsequent stages of ARI.

Key words: rengalin, cough, children, antitussive action.

Введение

Кашель у детей — частый повод обращения к врачу-педиатру. Его причинами могут быть различные этиологические факторы, и острые респираторные инфекции (ОРИ) среди них — самые распространенные [1—3]. Являясь защитным рефлексом и важным компонентом легочного клиренса, сухой и болезненный кашель на фоне инфекционно-воспалительного процесса приводит к выраженному дискомфорту, нарушению активности и сна больного ребенка [4—7]. Именно в таких ситуациях возникает необходимость в назначении противокашлевой терапии [8—12].

Из большого списка лекарственных средств для лечения кашля врачи-педиатры отдают предпочтение препаратам с доказанной эффективностью и безопасностью [5, 6, 8, 11]. К таким препаратам относится, например, бутамират, оказывающий выраженный противокашлевой эффект за счет центрального ненаркотического действия [12]. Длительность его применения ограничивается тремя-четырьмя днями; для последующей терапии кашля, сопровождающегося образованием вязкого экссудата, приходится, как правило, переходить на лекарственные средства с протуссивной (муко-/секретолитической) активностью. Одним из подходов для решения данной проблемы является создание комбинированных препаратов, сочетающих в себе компоненты, активные в отношении и сухого, и влажного кашля. Среди них — новое лекарственное средство ренгалин (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг»), разработанное на основе антител к брадикинину (анти-В), гистамину (анти-Н) и морфину (анти-М), которые оказывают влияние на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса [13—18]. Препарат является релиз-активным, то есть обладает особой активностью, которая высвобождается в результате технологической обработки исходных антител и оказывает модифицирующее влияние на молекулы-мишени, против которых данные антитела образованы [19]. До настоящего времени ренгалин, разрешенный к применению, начиная с 3-летнего возраста, производился в виде сублингвальных таблеток. В данной публикации представлены результаты регистрационного исследования новой жидкой формы ренгалина (раствора для приема внутрь, специально разработанного для детей), в ходе которого подтверждалась его эффективность и безопасность в лечении кашля при ОРИ верхних дыхательных путей, а также проводилось сравнение противокашлевой активности ренгалина и синекода® (бутамирата) в первые три дня заболевания и эффективности двух схем терапии [20].

Материал и методы

В многоцентровом сравнительном рандомизированном клиническом исследовании приняли участие 146 пациентов от 3

до 17 лет, равномерно включенных в соответствии с возрастом (средний возраст $8,2 \pm 3,6$ лет), из 14 исследовательских центров России. После подписания родителем/усыновителем, а также пациентом (если он достиг 14 лет), формы информированного согласия на участие в клиническом исследовании, проводилось обследование, регистрировалась сопутствующая терапия.

Диагноз ОРИ (ринит, фарингит, ларингит, ларинготрахеит, трахеит) врач верифицировал на основании типичных клинических проявлений. Тяжесть сухого/непродуктивного кашля, которая оценивалась в баллах в зависимости от количества эпизодов и интенсивности в дневное и/или ночное время суток, влияния на дневную активность и сон пациента (по «Шкале тяжести кашля» [7, 21, 22], должна была быть не менее 4 баллов; длительность кашля к моменту включения пациента в исследование — от 12 часов до 3 суток. Выраженность других симптомов ОРИ оценивалась по 4-балльной шкале (0 — отсутствие симптома; 1 — легкая степень; 2 — средняя степень; 3 — тяжелая степень) и не влияла на включение в исследование.

Пациент не включался в исследование, если у него был кашель продуктивный/требующий назначения мукоактивных препаратов; при наличии клинических проявлений ОРИ нижних дыхательных путей, бронхообструктивного синдрома, острой дыхательной недостаточности; подозрении на инвазивную бактериальную инфекцию; обострении или декомпенсации хронических заболеваний, включая хронические заболевания органов дыхания; наличии в анамнезе воспалительных, дегенеративных, демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, полиневропатии, эпилепсии, злокачественных новообразований, сахарного диабета, наследственной непереносимости фруктозы (вследствие наличия в составе исследуемого препарата мальтитола), аллергии/непереносимости любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении, а также в случаях курения, употребления родителями/усыновителями/пациентом наркотиков, алкоголя, беременности/нежелания соблюдать методы контрацепции сексуально активными пациентами, психических заболеваний пациента/родителей/усыновителей, участия в других клинических исследованиях в течение 3 предшествующих месяцев.

За 1 месяц до включения в исследование, а также в ходе его проведения, не разрешалась любая терапия, способная повлиять на выраженность кашля у пациента, включая противокашлевые, антигистаминные, бронхолитические, отхаркивающие и муколитические препараты (кроме ренгалина, бутамирата и амброксола); препараты, в описании которых указано раздражающее или подавляющее действие на кашлевой центр в ЦНС, в том числе в качестве побочного эффекта; препараты, вызывающие или подавляющие рвотный рефлекс; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; β -адреноблокаторы; глюкокортикостероиды, в том числе, ингаляционные и назальные.

Длительность исследования составила 8 дней, в ходе которых пациенты трижды осматривались врачом — на 1-й (визит 1), 4-й (визит 2) и 8-й (визит 3) дни. В течение 7 суток родитель/усыновитель пациента и/или пациент старше 14 лет вели дневник, заполняли размещенную в нем шкалу тяжести кашля, регистрировали число эпизодов дневного и ночного кашля и его характер. По завершении курса лечения (День 8) проводилось заключительное обследование, контроль назначенной и сопутствующей терапии, ее безопасности, проверка дневника пациента. Исходно и по завершении терапии оценивались общеклинические и биохимические анализы крови и мочи.

Первичными конечными точками эффективности терапии были процент детей со значимым улучшением/выздоровлением от кашля на 4 и 7 дни (критерий улучшения — снижение тяжести кашля до 2 баллов днем и 1 балла ночью; критерий выздоровления — полное отсутствие кашля в течение суток); сроки появления первых эпизодов продуктивного кашля и общая продолжительность кашля. Вторичными кри-

териями эффективности лечения были доля пациентов, которым дополнительно назначен муколитик амброксол; тяжесть дневного и ночного кашля (по результатам математической модели «площадь под кривой» для показателей дневного/ночного кашля); изменение выраженности синдромов ОРИ; процент больных с генерализацией респираторной инфекции; показатели «Шкалы Общего Клинического Впечатления — Индекс эффективности» (Clinical Global Impression Scale — Efficiency Index [CGI-EI]) на 4 и 7 дни терапии и «площадь под кривой» для показателя терапевтической эффективности и индекса эффективности в двух группах.

Для обработки данных применяли статистический пакет SAS-9.3. Анализ результатов проводился с учетом дизайна «non-inferiority» (отсутствие клинически значимого превосходства препарата сравнения синекод® над тестируемым препаратом ренгалин). Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух группах, использовался t-критерий Стьюдента для независимых выборок; для сравнения пропорций в группах — метод анализа сопоставимости для пропорций, основанный на Z-статистике; применялись стандартные методы частотного анализа: критерий χ^2 и модификация Cochran-Mantel-Haenszel критерия χ^2 для множественных сравнений; однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений (One-way Repeated Measures ANOVA). В связи с запланированным промежуточным анализом по методу Haybittle-Peto, величина ошибки первого рода (α) вместо стандартного $p=0,05$ была установлена на более консервативном уровне в размере $p=0,001$; все результаты рассматривались как значимые лишь в том случае, если величина «р» была равна или меньше этой величины.

Группы пациентов. По окончании процедур скрининга пациент рандомизировался в одну из двух групп: пациенты 1 группы ($n=71$) получали ренгалин в течение 3 дней по 10 мл 3 раза в день; пациенты 2 группы ($n=75$) — бутамират (синекод®, сироп для приема внутрь, 1,5 мг/1 мл) в возрастной дозировке. В целях сохранения конфиденциальности каждому пациенту присваивался рандомизационный номер, который исследователь получал с помощью интерактивной голосовой системы. Та или иная группа терапии выбиралась случайным образом с помощью генератора случайных чисел, исходя из соотношения исследуемых групп 1:1.

У всех участников исследования ведущим симптомом ОРИ был сухой/непродуктивный, частый, иногда болезненный кашель, нарушающий дневную активность и/или ночной сон (подобная интенсивность кашля являлась показанием к применению противокашлевой терапии). Среднее значение тяжести кашля днем у детей группы ренгалина составляло $3,3\pm 0,5$ баллов, группы синекода — $3,4\pm 0,5$ баллов; ночью — $2,2\pm 1,0$ в обеих группах; тяжесть кашля не имела значимых различий в группах.

Наиболее выраженными, наряду с кашлем, были другие проявления катара верхних дыхательных путей — назальная обструкция, ринорея, чихание, осиплый голос, боль в горле. Сум-

марная тяжесть катаральных симптомов исходно составляла $5,2\pm 2,5$ баллов в группе ренгалина и $5,4\pm 1,9$ баллов в группе синекода; симптомов интоксикации — $2,3\pm 1,9$ и $2,4\pm 2,1$ баллов соответственно. Степень выраженности клинических проявлений ОРИ также была сопоставимой в двух группах.

14% пациентов (18% группы ренгалина и 11% группы синекода) имели различные сопутствующие заболевания, в том числе, мочевыделительной системы (хронический пиелонефрит, инфекция мочевых путей, поликистоз почек, пиело- и уретерэктазия; $n=6$; 4%), костно-мышечной системы (нейродистрофическая транзиторная коксопатия, сколиоз, плоскостопие, нестабильность шейного отдела позвоночника; $n=6$; 4%), ЛОР-органов (гипертрофия небных миндалин и аденоидные вегетации; $n=4$; 3%), органов пищеварения (дискинезия желчных путей, целиакия; $n=4$; 3%).

Более половины участников исследования получали разрешенные лекарственные средства, включая, сосудосуживающие назальные капли (63%), противовоспалительные спреи (40%), местные антисептические растворы (6%); противовирусные препараты и иммуномодуляторы (26%). Частота применения сопутствующей терапии не имела различий в обеих группах.

По завершении трехдневной терапии (День 4) врач-исследователь оценивал состояние пациента и корректировал лечение: при наличии показаний (выделение вязкой мокроты) — назначал муколитик амброксол (лазолван®, сироп 15 мг/5 мл) в возрастной дозировке; при этом пациенты 1 группы продолжали прием ренгалина по 5 мл 3 раза в день, пациентам 2 группы синекод® отменяли. Лечение и наблюдение продолжалось еще 4 дня.

Досрочно завершили участие в исследовании 6 пациентов, в том числе, из-за невозможности/отказа следовать требованиям протокола ($n=1$; группа ренгалина); необходимости назначения препаратов, недопустимых к применению в рамках данного исследования ($n=1$; группа ренгалина и $n=2$; группа синекода); ошибочного включения непригодного к участию в исследовании пациента ($n=2$; группа ренгалина).

Анализ эффективности проводили на основании данных 140 пациентов ($n=67$ — группа ренгалина; $n=73$ — группа синекода), завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом (Per Protokol-анализ). Оценку безопасности проводили у всех пациентов, включенных в исследование и получивших хотя бы одну дозу исследуемого препарата ($n=146$).

Результаты исследования и обсуждение

Терапевтический эффект ренгалина развивался быстро, начиная с первого дня применения, постепенно нарастал в течение трех суток и был сопоставим с результатами лечения синекодом® (табл. 1 и 2). По окончании 3-дневного курса про-

Таблица 1. Доли пациентов с улучшением/выздоровлением от дневного кашля на 4 и 7 дни лечения в двух группах

Статистические данные	День 4		День 7	
	Ренгалин ($n=67$)	Синекод® ($n=73$)	Ренгалин ($n=67$)	Синекод® ($n=73$)
N, абс. (%)	60 (90%)	59 (81%)	66 (99%)	68 (93%)
Diff С-Т		-8,7%		-5,4%
90% CI diff		-0,1%; 18,5%		-0,1%; 10,8%
δ		$\pm 10\%$		$\pm 10\%$
p^*		$p=0,0008$		$p<0,0001$

Примечание. Здесь и в других таблицах. N — число пациентов абс. (доля); Diff — разница между эффектами двух препаратов; С — контрольный препарат, или препарат сравнения синекод®; Т — тестируемый, или исследуемый препарат ренгалин; CI — доверительный интервал; * — для сравнения эффектов терапии в двух группах использовался метод анализа сопоставимости для пропорций, основанный на Z-статистике.

Таблица 2. Доли пациентов с улучшением/выздоровлением от ночного кашля на 4 и 7 дни лечения в двух группах

Статистические данные	Ренгалин (n=67)		Синекод® (n=73)	
	День 4		День 7	
N, абс. (%)	59 (88%)	64 (88%)	62 (93%)	66 (90%)
Diff C-T	-0,4%		-2,1%	
90% CI _{diff}	-8,7%; 9,5%		-5,6%; 9,9%	
δ	±10%		±10%	
p*	p=0,03		p<0,005	

Таблица 3. Общая продолжительность кашля у пациентов двух групп

Статистические данные	Ренгалин (n=67)		Синекод® (n=73)	
	Группа		Группа	
M±SD, дни	6,3	6,5±0,8	6,7	6,7±0,7
95% CI Mean			6,5	6,8
Diff C-T	0,17±0,74		-0,08±0,41	
90% CI _{diff}	±0,2		±0,2	
δ	0,0001			
p*				

Примечание. M (Mean) – среднее значение; SD – стандартное отклонение; далее – см. примечание к таблице 1.
* – для оценки сопоставимости средних значений использовался критерий Стьюдента (t-test).

цент пациентов со значимым улучшением/выздоровлением по результатам дневных оценок составил 90%, ночных – 88% (против 81% и 88% соответственно в группе синекода), в том числе, полное отсутствие ночного кашля после трех дней лечения ренгалином было отмечено более чем у половины детей (52% против 34% больных группы синекода; $p=0,0003$). На седьмые сутки в группе ренгалина доля детей со значимым улучшением/выздоровлением от дневного кашля была 99%, ночного – 93% (у 90% из них ночной кашель полностью отсутствовал; $p=0,0008$). В группе сравнения аналогичные показатели составили 93% и 90%; в том числе, полное излечение от ночного кашля отмечено у 81% пациентов. Таким образом, по антитуссивной активности в отношении сухого кашля ренгалин не уступал синекоду® в течение первых трех дней терапии. Более того, продолжение приема ренгалина приводило к сопоставимому проценту пациентов, излечившихся от кашля в течение последующих четырех дней.

По окончании периода сухого кашля у детей появлялся «влажный» кашель с мокротой, или, как это было у многих участников группы ренгалина ($n=23$; 34%), сухой кашель переходил в «остаточный», то есть проявлялся в виде редких эпизодов покашливания с небольшим количеством отделяемого экссудата. Сроки появления продуктивного/влажного кашля в обеих группах в течение 3-дневного курса были одинаковыми ($2,9\pm 0,3$ в группе ренгалина и $2,9\pm 0,4$ дня в группе синекода). Общая продолжительность кашля составила $6,5\pm 0,8$ дней в группе ренгалина и $6,7\pm 0,7$ дней в группе синекода (табл. 3). Сравнение средних значений с помощью критерия Стьюдента (t-теста) подтвердило, что эффектив-

ность двух вариантов терапии была достоверно сопоставимой ($p=0,0001$).

Таким образом, результаты анализа по первичным конечным точкам свидетельствовали о том, что жидкая лекарственная форма ренгалина является эффективным средством для лечения кашля у детей. Его противокашлевая эффективность сопоставима с действием синекода®. Более того, начиная действовать с первых стадий остро-го инфекционного воспаления в дыхательных путях, ренгалин предотвращал развитие выраженной экссудации с образованием мокроты у значительной части больных, что приводило к быстрому купированию кашлевого синдрома, то есть переходу сухого кашля в «остаточное» покашливание, завершившееся выздоровлением пациента.

Через 3 дня терапии ренгалином врач назначил амброксол 66% больным, в то время как после 3 дней приема синекода® муколитическая терапия потребовалась почти всем детям (95%) (рис. 1). Результаты анализа показали не только статистически значимую сопоставимость двух схем терапии ($p<0,0001$ – по данным запланированного, в соответствии с дизайном «non-inferiority», сравнительного анализа), но и значимое превосходство ренгалина над синекодом® ($\chi^2=17,7$; $p<0,0001$ – по данным частотного анализа). Таким образом, применение ренгалина у большинства детей способствовало переходу частого сухого кашля в «остаточный» без образования вязкой мокроты, требующей назначения муколитической терапии.

7-дневный курс лечения оказывал сходное влияние на выраженность кашля и днем, и ночью у пациентов обеих групп на протяжении всего периода

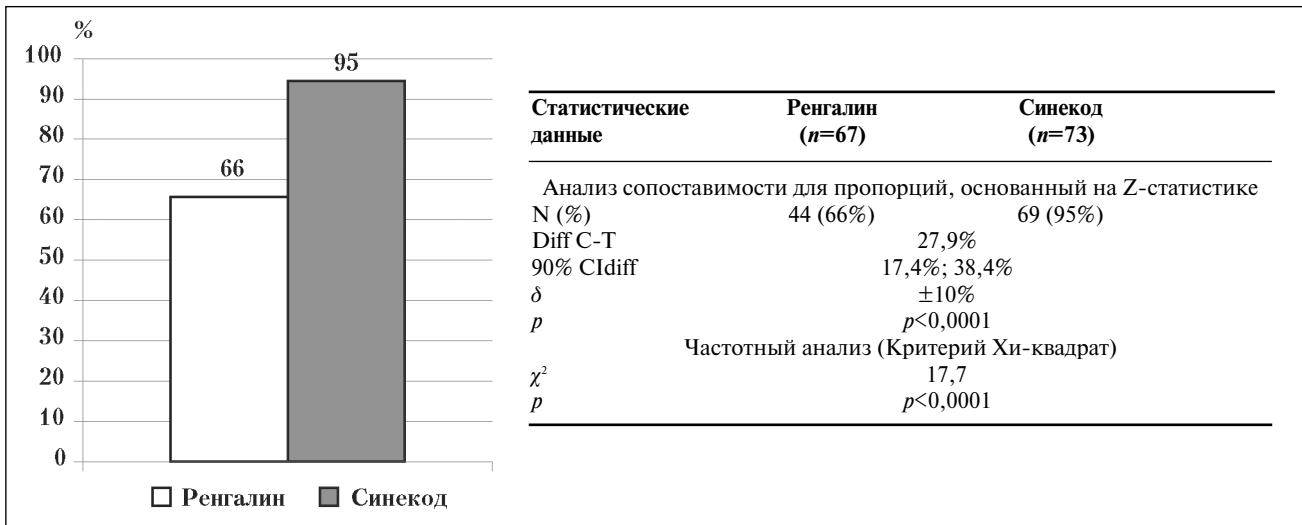


Рис. 1. Доля пациентов, которым дополнительно назначен муколитик амброксол.

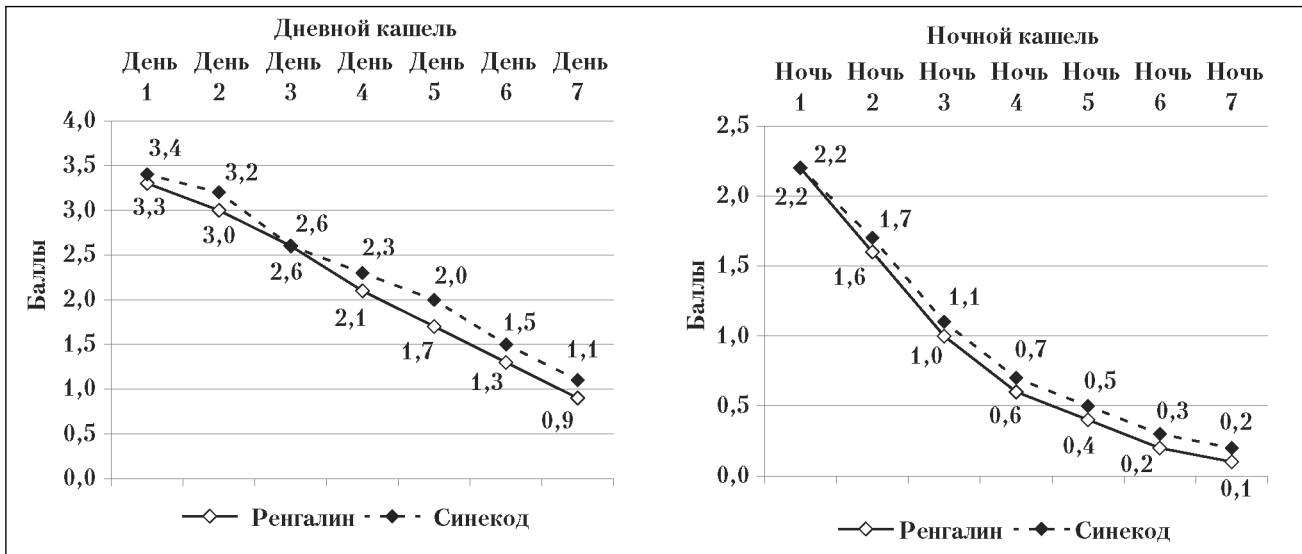


Рис. 2. Динамика тяжести дневного и ночного кашля на фоне лечения.

наблюдения: дневной кашель в группе ренгалина снизился в среднем на $\Delta = -2,4$ баллов, в группе Синекода — на $\Delta = -2,3$ баллов, ночной — на $\Delta = -2,1$ и $\Delta = -2,0$ баллов соответственно (рис. 2). По результатам «площади под кривой» за 7 суток тяжесть дневного кашля у детей группы ренгалина была $14,3 \pm 5,6$ (баллы \times дни); у пациентов группы синекода — $15,9 \pm 6,1$ (баллы \times дни); суммарная тяжесть ночного кашля в обеих группах была одинаковой — $4,2 \pm 4,1$ и $4,2 \pm 2,7$ (баллы \times дни).

Выраженность других клинических проявлений ОРВИ у пациентов обеих групп на фоне лечения снижалась, и на визите 2 врачи-исследователи отмечали практически полное отсутствие признаков общепризнаваемого синдрома и незначительную представленность респираторных симптомов. Суммарная тяжесть явлений катара дыхательных путей в группе ренгалина составила $2,9 \pm 2,0$ баллов, в группе синекода —

$3,1 \pm 1,7$ баллов. Однако, у 2 (3%) пациентов после 3 дней приема синекода®, во время объективного осмотра на визите 2, были выявлены клинические симптомы генерализации ОРВИ (*p*<0,0001). Вероятно, подавление кашлевого рефлекса/нарушение механизмов мукоцилиарного клиренса на фоне лечения синекодом® привело к задержке эвакуации воспалительного экссудата, что могло способствовать распространению инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте. В группе ренгалина подобных осложнений зарегистрировано не было. За счет сочетанного влияния на различные звенья кашлевого рефлекса, процессы инфекционного воспаления и тонус дыхательной мускулатуры, ренгалин предупредил генерализацию ОРВИ.

На визите 3, по окончании 7-дневного курса терапии, респираторная симптоматика была минимально выражена у отдельных пациентов, со-

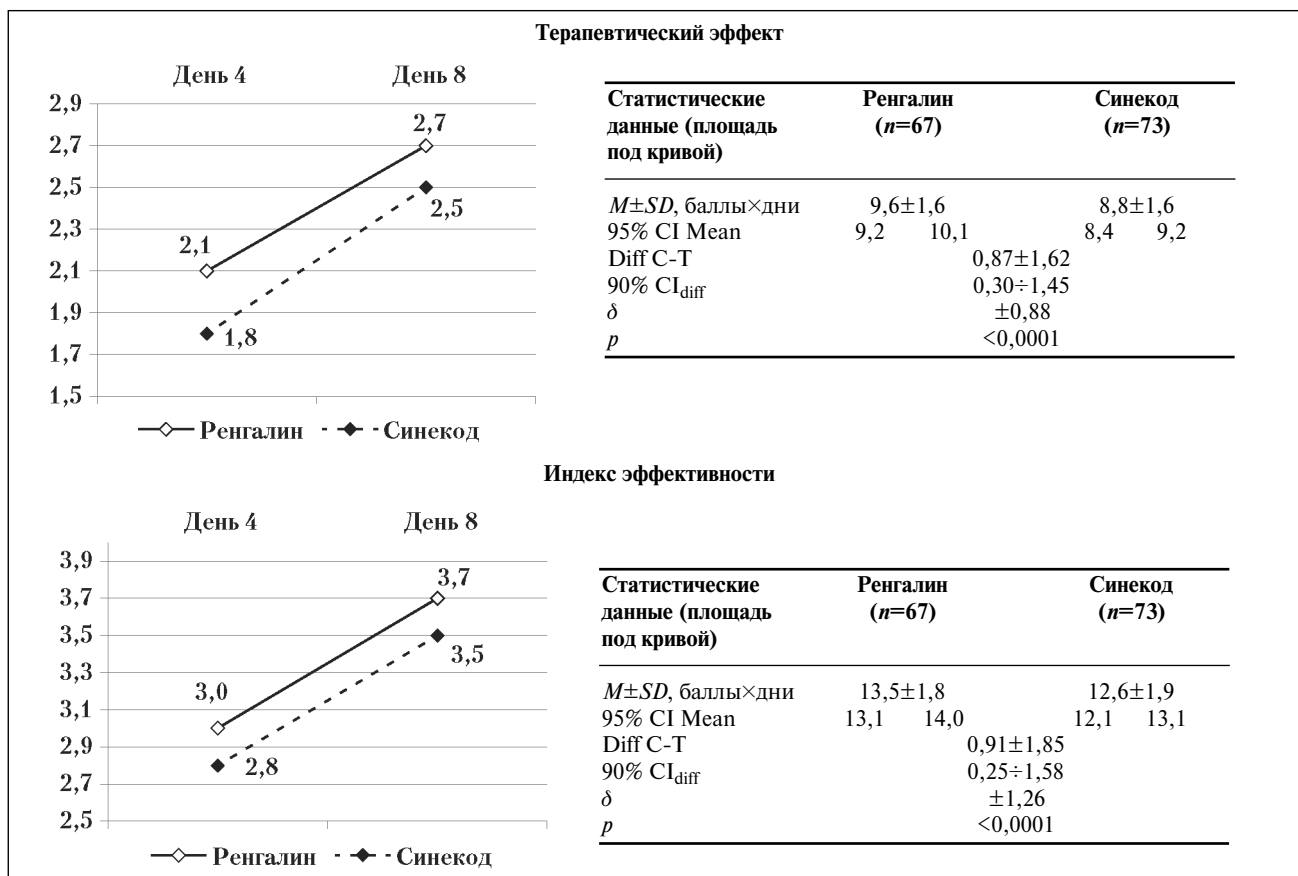


Рис. 3. Показатели шкалы CGI-EI на фоне лечения.

ставляя в среднем $0,6 \pm 0,8$ баллов в группе ренгалина и $0,9 \pm 0,9$ баллов в группе синекода.

Оценки врачей по шкале CGI-EI показали, что терапевтическая эффективность у пациентов группы ренгалина была выше и через три ($2,1 \pm 0,5$ баллов), и через семь ($2,7 \pm 0,5$ баллов) дней, при сравнении с аналогичным показателем в группе синекода ($1,8 \pm 0,4$ и $2,5 \pm 0,6$ баллов соответственно) (рис. 3). Анализ полученных результатов в соответствии с дизайном «non-inferiority» показал сопоставимость обоих вариантов лечения; дополнительно проведенный однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений демонстрировал достоверное изменение терапевтического эффекта шкалы CGI по сравнению с исходными значениями (фактор Визит — $F_{1/138}=146$; $p < 0,0001$) и значимое превосходство лечебной схемы, включающей ренгалин (фактор Препарат — $F_{1/138}=9,0$; $p=0,003$).

Показатель побочных эффектов в группе ренгалина был ниже, то есть нулевой, поскольку ни у одного пациента не было зарегистрировано нежелательных явлений, обусловленных лечением. В группе синекода средний балл побочных эффектов, спустя 3 дня применения, составил $0,1 \pm 0,3$. Статистический анализ подтвердил достоверное превосходство применения ренгалина по сравнению с синекодом (ANOVA: фактор Препарат — $F_{1/138}=4,7$; $p=0,03$).

Итоговый коэффициент — индекс эффективности (соотношение терапевтических и побочных эффектов) был также в пользу ренгалина. По окончании 3 дней его применения индекс эффективности составил $3,0 \pm 0,5$, через 7 дней лечения — $3,7 \pm 0,5$ (против $2,8 \pm 0,5$ и $3,5 \pm 0,6$ в группе синекода). Значимая сопоставимость была доказана в соответствии с планом «non-inferiority» (см. таблицу к рисунку 3), а преимущества лечения ренгалином показал дисперсионный анализ (ANOVA: фактор Визит — $F_{1/138}=182$; $p < 0,0001$; фактор Препарат — $F_{1/138}=7,3$; $p=0,008$). Таким образом, по мнению врачей-исследователей, сочетание анти- и протуссивной активности в одном лекарственном средстве оказалось и эффективным, и полностью безопасным для детей.

Положительные эффекты лечения ренгалином обусловлены влиянием трех его компонентов на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также на причину кашля — воспаление в респираторном тракте [2, 4, 7, 17, 18]. За счет противокашлевого, спазмолитического, противоотечного действия препарат снижал интенсивность кашля, облегчал отхождение мокроты, предупреждал генерализацию респираторной инфекции и способствовал более быстрому выздоровлению пациентов.

Результаты исследования подтвердили высокий уровень безопасности препарата. Всего было зарегистрировано 3 нежелательных явления (НЯ): 1 в группе ренгалина и 2 в группе синекода. Все НЯ проявлялись в виде усиления кашля на фоне 3-дневного курса лечения, что было расценено как «отрицательная эффективность» терапии. Известно, что кашель, индуцированный вирусной инфекцией, может быть следствием различных причин, в том числе, постназального синдрома на фоне хронического аденоидита, кашлевого варианта бронхиальной астмы, и многих других. Противокашлевые средства в таких случаях не могут давать эффект, если отсутствует адекватное лечение основного заболевания. Во всех трех случаях пациентам была назначена бронхолитическая терапия, запрещенная к применению в данном исследовании, вследствие чего они досрочно завершили в нем участие.

Повторные исследования биохимических и общеклинических показателей крови и мочи у детей не выявили отклонений от нормальных значений. Применение ренгалина не вызывало побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия: седативного и снотворного эффектов, угнетения дыхания, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, привыкания и лекарственной зависимости. Сочетанное использование ренгалина с противовирусными и иммуномодулирующими препаратами, антипиретиками и деконгестантами, местными антисептиками и муколитиком амброксолом не приводило к развитию реакций фармакологической несовместимости, антагонистическому или взаимоусиливающему действию. Пациенты хорошо переносили препарат и продемонстрировали высокий (100%) уровень приверженности терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Genne H.A., Волков И.К.* Актуальные вопросы детской пульмонологии в России Вестник Российской академии медицинских наук. 2008; (10): 32–4.
2. *Footitt J., Johnston S. L.* HYPERLINK «<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19480062>» Cough and viruses in airways disease: mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22(2): 108–13.
3. *Tecu C., Mihai M.E., Alexandrescu V.I. et al.* Single and multipathogen viral infections in hospitalized children with acute respiratory infections. *Roum Arch Microbiol Immunol.* 2013; 72 (4): 242–9.
4. *Canning B. J.* Anatomy and Neurophysiology of the Cough Reflex. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006; 129 (1): 33–47.
5. *Genne H.A., Снегоцкая М.Н.* Диагностический поиск и принципы лечения кашля у детей. *Consilium medicum, Педиатрия*, 2012; (1): 52–55.
6. *Genne H.A., Снегоцкая М.Н., Пенкина М.В.* Алгоритм лечения кашля у детей. *Фарматека*, 2014; (1):71–75.

Заключение

Жидкая лекарственная форма ренгалина — эффективное и безопасное средство для лечения кашля у детей с ОРИ. Препарат эффективен на протяжении всего периода инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях и может применяться в лечении как непродуктивного (сухого), так и продуктивного (влажного) кашля. Значимый антитуссивный эффект при частом сухом кашле, нарушающем дневную активность и ночной сон больного ребенка, наступает быстро. По выраженности противокашлевой активности ренгалин сопоставим с бутамиратом (синекодом®). Начиная действовать с первых дней ОРИ, препарат эффективно предотвращает образование мокроты, приводит к переходу сухого кашля в «остаточное» покашливание, способствует купированию кашлевого синдрома и других проявлений катара дыхательных путей. Применение ренгалина в течение трех дней существенно сокращает процент больных, нуждающихся в назначении муколитической терапии на последующих стадиях ОРИ. Препарат можно применять в течение всего периода ОРИ, сопровождающегося кашлем. Ренгалин предупреждает генерализацию инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте, поскольку не нарушает механизмы мукоцилиарного клиренса, не задерживает эвакуацию воспалительного экссудата. По оценкам врачей-исследователей применение ренгалина в схеме лечения кашля на фоне ОРИ отличается высоким индексом эффективности. Мониторинг НЯ и лабораторных показателей подтверждают безопасность препарата. Не зарегистрировано случаев развития бактериальных осложнений, обострений сопутствующей хронической патологии. Препарат не вызывает побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия, хорошо переносится и сочетается с лекарственными средствами различных классов.

7. *Чучалин А. Г., Абросимов В. Н.* Кашель. Издание второе, переработанное и дополненное. — М.: «Эхо», 2012: 128 с.
8. *Bolser D.C.* Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006; 129 (1): 238–249.
9. *Irwin R. S., Baumann M. H., Bolser D. C. et al.* Diagnosis and management of cough. Executive Summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2006; 129: 1S–23S.
10. *Dicpinigaitis P. V., Colice G. L., Goolsby M. J. et al.* Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough*, 2009; 5: 11.
11. *Smith S. M., Schroeder K., Fahey T.* Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *The Cochrane Library*, 2010, Issue 9. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd. <http://www.thecochranelibrary.com>
12. *Charpin J., Weibel M. A.* Comparative evaluation of the antitussive activity of butamirata citrate linctus versus clobutinol syrup. *Respiration*. 1990; 57 (4): 275–9.
13. *Kovaleva V. L., Zak M. S., Sergeeva S. A., Epstein O. I.* Antitussive activity of antibodies in ultralow doses. XIV World Congress of

- Pharmacology «The New Century of Pharmacology», San Francisco, California, July 7–12, 2002. Abstract Volume. *Pharmacologist*, 2002; 44 (2), suppl. 1: 227–28.
14. *Сергеева С. А., Ковалева В. Л., Зак М. С., Эпштейн О. И.* Исследование противокашлевой активности сверхмалых доз антител к брадикинину у морских свинок. IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», материалы. Москва, 2002: 694–94.
 15. *Ковалева В. Л., Зак М. С., Эпштейн О. И., Сергеева С. А.* Изучение влияния сверхмалых доз антител к гистамину на контрактуру гладких мышц изолированной трахеи морской свинки. X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», материалы. Москва, 2003: 721–21.
 16. *Ковалева В. Л., Зак М. С., Эпштейн О. И., Сергеева С. А.* Исследование влияния сверхмалых доз антител к брадикинину на кашлевой рефлекс у интактных и иммунизированных морских свинок. X Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», материалы. Москва, 2003: 721–21.
 17. *Эпштейн О. И., Ковалева В. Л., Зак М. С., Дугина Ю. Л.* Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину. *Бюлл. эксперим. биол.*, 2003. Прил. 1: 61–64.
 18. *Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М. и др.* Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М.: Издательство РАМН, 2005; 226.
 19. *Эпштейн О. И.* Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*, 2013, 44 (3): 54–76.
 20. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Investigation of Medicinal Products in the Pediatric Population (E11). Current Step 4 version, July 2000; 12 p.
 21. *Hsu J. Y., Stone R. A., Logan-Sinclair R. B. et al.* Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur. Respir. J.* 1994; 7: 1246–53.
 22. *Morice A. H., Fontana G. A., Belvisi M. G. et al.* ERS guidelines on the assessment of cough. ERS Task Force. *Eur. Respir. J.*, 2007; 29: 1256–76.