

Новые возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей

Н. А. Геппе*, доктор медицинских наук, профессор
 Е. Г. Кондюрина**,¹, доктор медицинских наук; профессор
 А. Н. Галустян***, кандидат медицинских наук
 Т. Е. Пак***, кандидат медицинских наук
 Н. Б. Бальцерович****
 О. В. Жиглинская#
 А. В. Камаев#, кандидат медицинских наук
 С. Г. Лазарева##
 С. Л. Лалэко###
 И. М. Мельникова####, доктор медицинских наук; профессор
 Е. В. Михайлова&, доктор медицинских наук, профессор
 О. А. Перминова&&, кандидат медицинских наук
 А. У. Сабитов&&&, доктор медицинских наук, профессор
 Ю. М. Спиваковский&, кандидат медицинских наук
 О. В. Шамшева&&&&, доктор медицинских наук, профессор
 Н. Л. Черная#####, доктор медицинских наук, профессор

* ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

** ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

*** ФГБОУ ВО СПбГМПУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

**** ГБУЗ ДПП № 45, Санкт-Петербург

СПб ГБУЗ ГП № 44, Санкт-Петербург

ООО «Альянс Биомедикал-Русская группа», Санкт-Петербург

ГБУЗ ДГБ № 22, Санкт-Петербург

ФГБОУ ВО ЯГМУ МЗ РФ, Ярославль

& ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского МЗ РФ, Саратов

&& ГБУЗ ПК ГДП № 5, Пермь

&&& МАУ ДГКБ № 11, Екатеринбург

&&&& ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Резюме. В работе представлены результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования применения жидкой лекарственной формы препарата для лечения кашля на основе релиз-активных антител при острых респираторных инфекциях (ОРИ) верхних дыхательных путей у детей. Полученные результаты исследования подтвердили эффективность и безопасность препарата для лечения кашля на основе релиз-активных антител (раствор для приема внутрь) для лечения кашля у детей с ОРИ.

Ключевые слова: кашель, острые респираторные инфекции, верхние дыхательные пути, дети, препарат для лечения кашля на основе релиз-активных антител.

Abstract. The paper represents the results of a multicenter comparative randomized clinical study of medication for the treatment of cough based on release-active antibodies in liquid dosage form when used for cough therapy in acute respiratory infections (ARI) of upper airways in children. The results confirm the efficiency and safety of medication for the treatment of cough based on release-active antibodies (in the form of a liquid for oral administration) for treating cough in children with ARI.

Keywords: cough, acute respiratory infections, upper airways, children, medication for the treatment of cough based on release-active antibodies.

Кашель — один из наиболее частых симптомов заболевания респираторного тракта,

вызывает дискомфорт у детей и тревогу их родителей. В большинстве случаев причиной острого кашля в детском возрасте являются респираторные инфекции вирусной этиологии [1–3]. В первые дни заболева-

ния сухой, непродуктивный кашель может быть болезненным, навязчивым, нарушать дневную активность и сон больного ребенка. Несмотря на разнообразие лекарственных средств для лечения кашля, терапия

¹ Контактная информация: condur@ngs.ru

этого симптома представляет определенные трудности.

Лечение кашля прежде всего состоит в ликвидации его причины [1, 4]. Но в случае острой респираторной инфекции (ОРИ), причиной которых являются вирусы, проведение этиотропной терапии затруднено ввиду отсутствия противовирусных препаратов целенаправленного действия. Выбор лекарственного препарата для патогенетической и симптоматической терапии кашля зависит от его характера и интенсивности, а также от возраста ребенка. Современные подходы в лечении кашля складываются из мероприятий по улучшению дренажной функции бронхов и восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса [1, 5, 6].

При наличии сухого мучительного кашля возникает необходимость в назначении противокашлевых средств — препаратов, подавляющих кашлевой рефлекс [1, 7–10]. С этой целью применяют ненаркотические препараты центрального действия, среди которых предпочтение отдают наиболее безопасным лекарственным средствам [11]. Тем не менее длительность их применения ограничивается тремя-четырьмя днями, так как через это время кашель, как правило, трансформируется во влажный и возникает потребность в дополнительном назначении препаратов, улучшающих эластичность мокроты и облегчающих ее отделение.

Решение данной проблемы возможно в случае применения лекарственных средств, оказывающих сочетанное воздействие и на сухой, и на влажный кашель. Таким средством является комплексный препарат Ренгалин производства ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (Россия). Активные компоненты препарата Ренгалин — поликлональные, аффинно очищенные антитела к брадикинину, гистамину и морфину в виде технологически обработанных (потенцированных) сверхвысоких разведений, которые оказывают влияние на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса [12, 13]. Препарат обладает релиз-активностью, которая высвобождается в результате технологической обработки исходных антител. Полученные разведения антител не блокируют активность своих мишеней, а модифицируют ее, оказывая непосредственное воздействие на молекулы-мишени и связанные

с ними биологические эффекты. Препарат оказывает влияние на центральное и периферическое звенья кашлевого рефлекса, а также на воспаление и бронхиальную обструкцию, обладает анальгезирующим и антиаллергическим действием.

Модулирующее влияние релиз-активных (РА) антител к морфину на лиганд-рецепторное взаимодействие эндогенных опиатов с опиатными рецепторами реализуется в снижении возбудимости кашлевого центра (в продолговатом мозге) и периферических ирритантных рецепторов в дыхательных путях. В отличие от наркотических анальгетиков данный компонент препарата не вызывает угнетения дыхания, привыкания, лекарственной зависимости, не обладает наркогенным и снотворным действием. При развитии воспалительного процесса в респираторном тракте действие РА-антител к гистамину на H_1 - и H_4 -гистаминовые рецепторы приводит к снижению выраженности сосудистых реакций и воспаления. Модифицирующее влияние РА-антител к брадикинину на B_2 -рецепторы брадикинина проявляется в бронхолитическом эффекте.

Помимо противокашлевого, противовоспалительного и бронхолитического действия препарат проявляет противоречную, антиаллергическую и анальгезирующую активность. Комбинация трех компонентов Ренгалина обеспечивает терапевтическую активность за счет влияния на центральные и периферические патогенетические звенья кашлевого рефлекса. Сочетанное действие компонентов препарата приводит к усилению противокашлевого эффекта. Препарат не обладает непосредственным отхаркивающим и муколитическим эффектами, однако за счет бронхолитического и противоотечного действия облегчает отхождение мокроты, то есть проявляет протуссивную активность. Таким образом, Ренгалин, воздействуя на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса, используется в лечении и сухого (непродуктивного), и влажного (продуктивного) кашля [12, 14–16].

Ранее были опубликованы промежуточные результаты исследования новой жидкой лекарственной формы Ренгалина — раствор для приема внутрь, специально разработанной для детей [17]. В данной публикации представлены данные завершившегося клинического исследования.

Цель исследования

Главной целью настоящего клинического исследования являлась оценка эффективности и безопасности жидкой лекарственной формы Ренгалина в лечении кашля при ОРИ верхних дыхательных путей у детей. Вторичной целью была оценка сопоставимости противокашлевого эффекта препаратов Ренгалин (антитела к брадикинину аффинно очищенные, антитела к гистамину аффинно очищенные, антитела к морфину аффинно очищенные) производства ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (Россия) и Синекод (бутамират) производства Novartis Consumer Health (Швейцария), в первые три дня заболевания. Кроме того, в ходе исследования оценивалось влияние данных препаратов на длительность непродуктивного кашля и сроки появления продуктивного кашля.

Материалы и методы

Дизайн исследования. Проведено рандомизированное параллельно-групповое открытое сравнительное проспективное многоцентровое клиническое исследование. Все родители/усыновители пациентов, а также участники в возрасте 14 лет и старше были ознакомлены с информацией об исследовании и подписывали соответствующую для родителей/усыновителей и для детей в возрасте 14 лет и старше форму информированного согласия. Исследование проводилось в 15 клинических центрах, расположенных в разных городах России, в том числе в Москве, Санкт-Петербурге, Ярославле, Перми, Саратове, Екатеринбурге, Новосибирске в период с августа 2013 г. по март 2015 г.

Участники, соответствующие критериям включения/невключения, были рандомизированы в две группы: 1-ю — группу исследуемой терапии (Ренгалин) и 2-ю — группу терапии сравнения (Синекод). Рандомизация проводилась с помощью генератора случайных чисел, исходя из соотношения исследуемых групп 1:1. По завершении трехдневной терапии пациенты 1-й группы продолжали прием Ренгалина, но доза препарата была в 2 раза меньше, чем начальная (по 1 мерной ложке 3 раза в день). Пациентам 2-й группы отменяли прием Синекода, сироп 1,5 мг/мл, поскольку рекомендуемая длительность его применения не должна превышать 3–4 дня. Начиная с четвертого дня пациентам обеих групп при наличии показаний (кашель с отделением вяз-

Таблица 1

Шкала тяжести кашля	
Дневной кашель	Баллы
Нет кашля	0
Единичные (один-два) эпизоды кашля	1
Кратковременные эпизоды кашля более двух раз	2
Частый кашель, не влияющий на дневную активность	3
Частый кашель, снижающий дневную активность	4
Тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность	5
Ночной кашель (во время ночного сна)	Баллы
Нет кашля	0
Кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля	1
Кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз	2
Кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз	3
Частое прерывание сна из-за кашля	4
Кашель, не дающий возможности заснуть	5

кой мокроты) врач назначал муколитик Лазолван (амброксол) производства Boehringer Ingelheim International (Германия), сироп 15 мг/5 мл, в возрастной дозировке. Наблюдение за пациентами продолжалось еще в течение 3 дней, общая продолжительность лечения и наблюдения составила до 8 суток. 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, описывали характер кашля (сухой/непродуктивный или влажный/продуктивный), результаты измерения температуры тела утром и вечером.

Исходно и по завершении терапии оценивались общеклинические и биохимические анализы крови и мочи.

Критерии соответствия. Критериями включения амбулаторных пациентов в исследование были клинические симптомы ОРВИ верхних дыхательных путей — острого фарингита, ларингита, ларинготрахеита, трахеита. Выраженность непродуктивного кашля, которую оценивали в баллах по специализированной «Шкале тяжести кашля» (табл. 1) [4, 18], должна была составлять 4 балла и более (частый, болезненный кашель, оказывающий влияние на повседневную активность ребенка либо нарушающий ночной сон), продолжительность кашля — от 12 часов до 3 дней, что являлось показанием для назначения противокашлевой терапии.

Пациент не включался в исследование, если у него отмечался влажный/про-

дуктивный кашель; ОРВИ нижних дыхательных путей, бронхообструктивный синдром, острая дыхательная недостаточность; подозрение на бактериальную инфекцию; обострение/декомпенсация хронических заболеваний, включая хронические заболевания органов дыхания. Кроме того, критериями невключения были наличие 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; курение, употребление родителями/усыновителями/пациентом наркотиков, алкоголя, беременность/нежелание соблюдать методы контрацепции сексуально активными пациентами, психические заболевания пациента/родителей/усыновителей, участие в других клинических исследованиях в течение 3 предшествующих месяцев.

В процессе лечения пациентам разрешался прием препаратов для симптоматической терапии ОРВИ верхних дыхательных путей, включая жаропонижающие, противовирусные препараты, витамины, сосудосуживающие капли в нос, при необходимости врачи назначали дезинтоксикационную терапию и антибактериальные средства (в случае развития бактериальных осложнений), допускалось применение других лекарственных препаратов, которые не входили в список запрещенных препаратов. К запрещенным

препаратам в исследовании были отнесены противокашлевые, антигистаминные, бронхолитические, отхаркивающие препараты, глюкокортикостероиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, а также средства, влияющие на рвотный рефлекс, на активность кашлевого центра в центральной нервной системе; лекарства, содержащие H_1 -гистаминоблокаторы. При этом за 1 месяц до включения в исследование, а также в ходе проведения исследования (с момента подписания информированного согласия и начала скрининга) не разрешалась любая терапия, способная повлиять на выраженность кашля у пациента.

Первичными конечными точками исследования являлись улучшение или полное исчезновение кашля. Критерием улучшения считалось снижение баллов по шкале тяжести кашля до 2 баллов днем и 1 балла ночью, критерием выздоровления — полное отсутствие кашля в течение суток. Кроме того, оценивались длительность сухого/непродуктивного кашля и сроки появления первых эпизодов продуктивного кашля, а также общая продолжительность кашля. Дополнительно определяли динамику выраженности катарального синдрома, долю пациентов с генерализацией респираторной инфекции и бактериальными осложнениями, степень удовлетворенности препаратом лечащими врачами.

Методы регистрации результатов лечения. Для определения выраженности кашля применяли специализированную шкалу оценки его тяжести (табл. 1). Родители/усыновители или сами пациенты старше 14 лет регистрировали в дневнике пациента число эпизодов

Доли пациентов с улучшением/выздоровлением от кашля

Показатель	ИТТ-анализ (n = 326)		РР-анализ (n = 296)	
	Ренгалин (n = 161)	Синекод (n = 165)	Ренгалин (n = 153)	Синекод (n = 143)
На 4-й день наблюдения				
Число пациентов с улучшением/отсутствием кашля, n (%)	105 (65)	89 (54)	104 (68)	76 (53)
Разность долей «Синекод – Ренгалин» и ее 98,75% CI	-11 [-25 + 2]%		-15 [-29 + -1]%	
Z-статистика и P-value	z = 4,0, p < 0,0001*		z = 4,4, p < 0,0001*	
P-value для точного теста Фишера**	p = 0,043		p = 0,0122**	
На 7-й день наблюдения				
Число пациентов с улучшением/отсутствием кашля, n (%)	154 (96)	146 (88)	148 (97)	126 (88)
Разность долей «Синекод — Ренгалин» и 98,75% CI	-8 [-15 + 0]%		-9 [-16 + -1]%	
Z-статистика и P-value	z = 5,8, p < 0,0001*		z = 6,1, p < 0,0001*	
P-value для точного теста Фишера	p = 0,023		p = 0,0067**	

Примечание. CI — Confidence Interval (доверительный интервал). Данные анализировались с помощью Z-теста для пропорций и точного критерия Фишера. * Значимая сопоставимость результатов в двух группах. ** Значимое превосходство результатов в группе Ренгалина (по данным РР-анализа).

дневного и ночного кашля, описывали характер кашля (сухой/непродуктивный или влажный/продуктивный), результаты измерения температуры тела утром и вечером. Выраженность других симптомов ОРИ оценивалась по 4-балльной шкале, где 0 — отсутствие симптома, 1 — легкая, 2 — средняя, 3 — тяжелая степень. Оценка эффективности лечения проводилась на основании индекса эффективности шкалы общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale — Efficiency Index, CGI-EI), отражающего терапевтическую эффективность и частоту побочных эффектов проводимой терапии.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось согласно полученному разрешению МЗ РФ № 524 от 20.11.2012 и № 467569–20–1 от 17.12.2014 г. на его продление и было одобрено локальными этическими комитетами медицинских центров, на базе которых проводилось исследование.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки

Оценка размера выборки для анализа эффективности проводилась с учетом дизайна Non-Inferiority (эффект препарата сравнения значимо превосходит эффект тестируемого препарата) с использованием нулевой гипотезы (H_0): $Ef_{compare} - Ef_{test} \geq \delta$ (эффект препарата сравнения клинически значимо превосходит эффект тестируемого препарата), альтернативной гипотезы (H_A): $Ef_{compare} - Ef_{test} < \delta$ (эффект

тестируемого препарата клинически незначимо отличается от эффекта препарата сравнения). Величина клинически значимого различия (margin) эффектов двух препаратов « δ » принималась равной 10% (то есть предполагалось, что эффект Ренгалина сопоставим с эффектом Синекода, если эффект тестируемого препарата не хуже эффекта контрольного препарата более чем на 10%). Мощность статистических критериев « $P = (1 - \beta)$ » принималась равной 80% (вероятность корректного отвержения нулевой гипотезы равна 0,8). Вероятность ошибки первого рода « α » допускалась менее 5% (вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы — менее 0,05). Используемые статистические критерии являлись двухсторонними в силу отсутствия апостериорной информации о превосходстве эффекта одного препарата над другим. Расчет размера совокупной выборки проведен исходя из предположений об ожидаемых эффектах по первому основному критерию эффективности.

Методы статистического анализа данных

Эффективность терапии Ренгалином в первые три дня сравнивалась с эффектами противокашлевого препарата центрального действия Синекод с использованием анализа Non-inferiority (отсутствии клинически значимого превосходства препарата сравнения Синекод над тестируемым препаратом Ренгалин). Дополнительно сравнивалась эффективность двух схем лечения

в течение семи дней, а также проводился анализ на превосходство (анализ Superiority) после трех и семи дней лечения. Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу производились с использованием статистического пакета SAS-9.4. На основании данных пациентов, включенных в соответствии со всеми критериями включения/невключения, рандомизированных и получивших хотя бы одну дозу исследуемых препаратов, проводили ИТТ-анализ эффективности (ИТТ-анализ). В РР-анализ эффективности включили данные всех пациентов, завершивших участие в исследовании в соответствии со всеми процедурами протокола (РР-анализ). Для оценки различий непрерывных переменных, полученных в двух разных группах, использовался t-критерий Стьюдента (t-test) 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 (СМН χ^2); однофакторный дисперсионный анализ для повторных измерений (One-way Repeated Measures ANOVA).

Результаты исследования

Характеристика участников исследования

Всего подписали информированное согласие и были включены

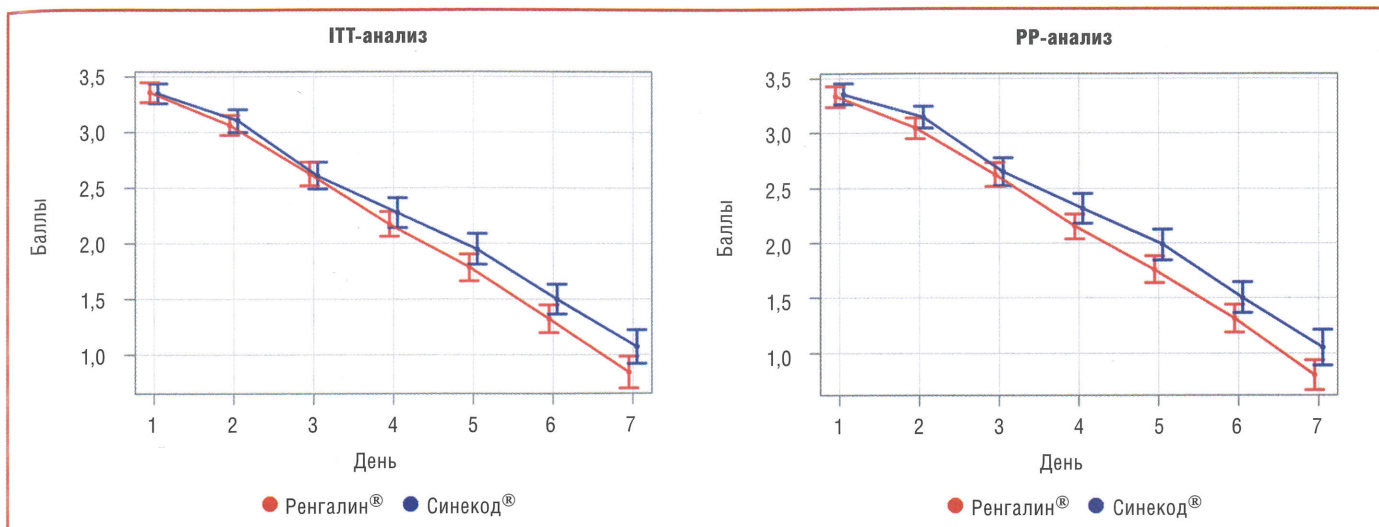


Рис. 1. Динамика тяжести дневного кашля в баллах

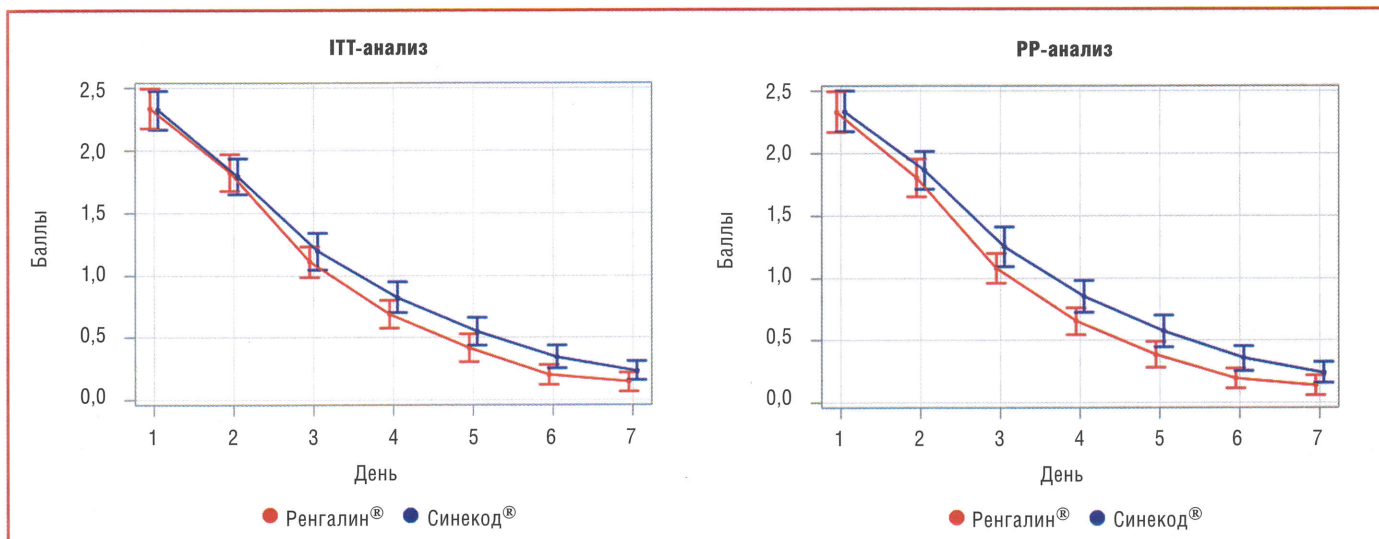


Рис. 2. Динамика тяжести ночного кашля в баллах

в исследование 332 пациента. Однако в ходе исследования было выявлено, что 6 пациентов (по 3 из каждой группы) были включены в исследование ошибочно, так как не соответствовали критериям включения. Досрочно завершили участие в исследовании еще 30 пациентов ($n = 8$ в группе Ренгалина и $n = 22$ в группе Синекода), их данные были исключены из анализа эффективности по разным причинам: в группе Ренгалина — невозможности следовать требованиям протокола ($n = 1$), необходимости назначения запрещенных препаратов ($n = 3$), нежелательного явления, требующего отмены препарата ($n = 1$), серьезного отклонения от протокола — прием менее 75% дозы исследуемого препарата ($n = 3$); в группе Синекода — из-за невозможности следовать тре-

бованиям протокола ($n = 5$), необходимости назначения запрещенных препаратов ($n = 2$), желания родителей досрочно завершить участие в исследовании ($n = 2$), нарушения комплаентности — прием менее 75% дозы исследуемого препарата ($n = 13$). Таким образом, ИТТ-анализ эффективности проводили на основании данных 326 пациентов (161 пациент группы Ренгалина и 165 — из группы Синекода), выборку для РР-анализа составили 296 пациентов, в том числе 153 — группы Ренгалина и 143 — группы Синекода (результаты РР-анализа приведены в квадратных скобках).

Возрастная структура участников исследования в двух группах была сопоставима, средний возраст составил $9,6 \pm 4,1$ года. Клиническая картина заболевания у всех детей характе-

ризовалась симптомами, типичными для острого инфекционного процесса верхних отделов респираторного тракта — острого фарингита, ларингита, трахеита или ларинготрахеита. Основным проявлением заболевания был сухой/непродуктивный кашель, средняя продолжительность которого на момент скрининга в группах Ренгалина и Синекода была одинаковой — $1,3 \pm 0,5$ суток. Средние значения исходной выраженности кашля также были равными и составили $5,7 \pm 1,3$ и $5,7 \pm 1,2$ балла. Как показал статистический анализ, длительность и выраженность непродуктивного кашля, тяжесть других клинических проявлений ОРВИ у пациентов в группах Ренгалина и Синекода исходно были сопоставимы. По частоте сопутствующих заболеваний и применения пре-

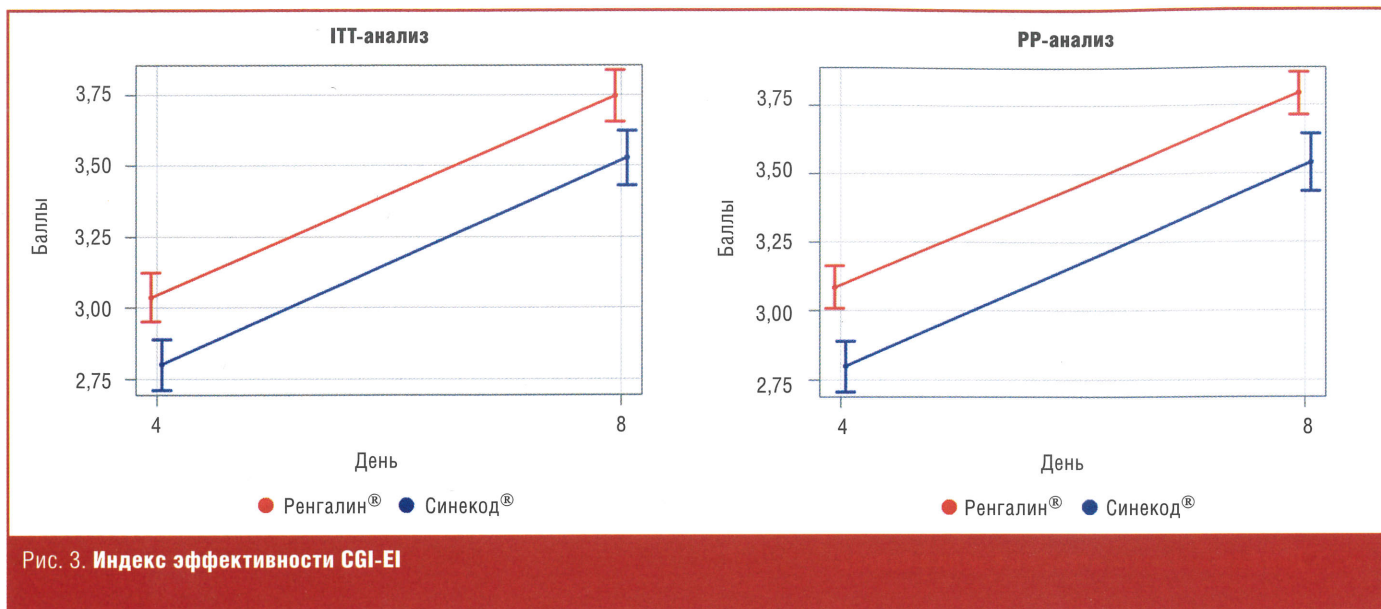


Рис. 3. Индекс эффективности CGI-EI

паратов сопутствующей терапии группы также значимо не различались.

Основные результаты исследования

Оценка эффективности

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что лечение Ренгалином оказывало быстрое положительное влияние на кашель и было сопоставимо с эффектами Синекода (табл. 2). Значимое улучшение или полное купирование кашля уже по окончании трех дней терапии Ренгалином было отмечено у 65% [68%] пациентов (против 54% [53%] детей, лечившихся три дня Синекодом). Результаты терапии Ренгалином были не только достоверно сопоставимы с противокашлевой активностью Синекода ($z = 4,0$; $p < 0,0001$), но и значимо ее превосходили ($p = 0,0122$).

На 7-й день лечения Ренгалином кашель как днем, так и ночью был минимальным или полностью отсутствовал у большинства детей группы (96% [97%]), в группе сравнения аналогичный показатель составил 88% [88%] пациентов ($z = 5,8$; $p < 0,0001$ [$z = 6,1$; $p < 0,0001$]). Дополнительный анализ показал, что эффективность терапии в группе Ренгалина, пациенты которой завершили участие в исследовании в соответствии с протоколом (PP-выборка), была не только сопоставимой, но и значимо превосходила результаты лечения в группе сравнения (точный критерий Фишера, $p = 0,0067$).

Среди пациентов, принимавших Ренгалин, непродуктивный кашель не трансформировался во влажный, а полностью купировался либо переходил в «остаточный» у 52% [53%] против 17% [14%] в группе Синекода ($p < 0,0001$ [$p < 0,0001$]).

Анализ средних значений общей продолжительности кашля при ОРИ верхних дыхательных путей продемонстрировал схожие результаты лечения. Было показано, что общая продолжительность кашля в группах Ренгалина и Синекода составила $5,8 \pm 0,1$ [$5,8 \pm 0,1$] и $5,8 \pm 0,1$ [$5,9 \pm 0,1$] дня ($z = 9,6$; $p < 0,0001$ [$z = 11,5$; $p < 0,0001$]). Полученные данные подтверждают, что количество потребовавшихся для излечения от кашля дней составило в среднем около 6 и было значимо сопоставимо в обеих группах. Таким образом, результаты анализа по первичным конечным точкам доказывают, что Ренгалин в жидкой лекарственной форме эффективен в лечении кашля у детей с ОРИ, а его противокашлевая активность не только сопоставима с препаратом Синекод, но и значимо превосходит эффекты препарата сравнения.

В соответствии с запланированным алгоритмом лечения через 3 дня от начала терапии дополнительное назначение амброксола (Лазолван) потребовалось менее половине пациентов, принимавших Ренгалин (48% [47%]), в то время как после 3 дней приема Синекода амброксол был назначен подавляющему большинству (83% [86%]) детей. Таким образом, применение Ренгалина у детей с ОРИ способствовало эффективному лечению непродуктивного кашля и трансформации сухого кашля в остаточный кашель без образования вязкой мокроты, требующей назначения муколитиков. Полученные результаты подтверждались данными статистического анализа на сопоста-

вимость двух схем терапии ($z = 9,2$; $p < 0,0001$ [$z = 9,9$; $p < 0,001$]) и превосходство 3 дней лечения Ренгалином над Синекодом ($p < 0,0001$ [$p < 0,001$]).

На рис. 1 и 2 представлена динамика тяжести кашля в течение дня и ночи за время участия в исследовании. Сравнение показателей тяжести дневного кашля с помощью математической модели «площадь под кривой» показало, что суммарно за все 7 дней лечения выраженность кашля у детей группы Ренгалина ($13,1 \pm 3,4$ [$13,0 \pm 3,3$] баллы \times дни) была не только значимо сопоставима с аналогичным параметром у пациентов группы Синекода ($13,7 \pm 4,0$ [$13,8 \pm 3,7$] баллы \times дни) ($t = 4,8$; $p < 0,0001$ [$t = 5,4$; $p < 0,0001$]), но и превосходила результаты лечения препаратом сравнения с последовательной заменой на Лазолван ($t = 2,08$; $p = 0,04$). Статистический анализ суммарных показателей тяжести ночного кашля также показал достоверную сопоставимость данных в двух группах терапии ($t = 2,8$; $p = 0,005$ [$t = 3,6$; $p < 0,0004$]). Результаты дополнительного теста в PP-подвыборке на «превосходство» показали значимые результаты по данным и параметрического ($t = 2,1$; $p = 0,04$), и непараметрического ($\chi^2 = 4,7$; $p = 0,03$) методов, что подтверждало значимое преимущество 7-дневной схемы терапии с применением Ренгалина (в виде монотерапии в течение 7 дней либо в комбинации с Лазолваном с 4-го по 7-й дни), по сравнению с последовательным назначением Синекода (3 дня) и Лазолвана (4 дня).

На фоне проводимой терапии выраженность катарального синдрома

(заложенность и выделения из носа, чихание, боль в горле, кашель) у пациентов обеих групп постепенно снижались. Так, через 3 дня лечения состояние большинства пациентов характеризовалось незначительной выраженностью респираторных симптомов. Суммарная тяжесть явлений катара дыхательных путей в группе Ренгалина через 3 дня лечения была $3,3 \pm 1,9$ [$3,3 \pm 1,9$] балла, в группе Синекода — $3,4 \pm 1,7$ [$3,4 \pm 1,7$] балла. По окончании 7-дневного курса терапии респираторная симптоматика была минимально выражена у отдельных пациентов, составляя $0,7 \pm 0,9$ [$0,6 \pm 0,8$] балла в группе Ренгалина и $0,9 \pm 1,0$ [$0,9 \pm 1,0$] балла в группе Синекода. Результаты статистического анализа свидетельствовали о том, что обе схемы лечения (1-я — монотерапия Ренгалином в течение 7 дней или в сочетании с Лазолваном; 2-я — последовательный прием Синекода и Лазолвана) одинаково воздействуют на выраженность катаральных симптомов.

Несмотря на позитивные сдвиги в лечении кашля у 2 (1%) пациентов группы Синекода было выявлено ухудшение течения ОРИ с появлением симптомов со стороны нижних дыхательных путей (пневмония, $n = 1$ и бронхит, $n = 1$) на 4-й день участия в исследовании. Применение в этих случаях препарата, подавляющего кашлевой рефлекс, по-видимому, способствовало задержке эвакуации воспалительного экссудата и дальнейшему распространению инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте. Среди пациентов, получавших Ренгалин, случаев генерализации респираторной инфекции не было зарегистрировано. Анализ сопоставимости для пропорций, основанный на z -статистике, показал, что обе группы (выборки ITT и PP) не отличались по числу пациентов с развитием симптомов со стороны нижних дыхательных путей в течение периода заболевания ($z = 13,2$; $p < 0,0001$ [$z = 11,6$; $p < 0,0001$]).

По оценкам врачей применение препарата Ренгалин приводило к значительному либо явному улучшению состояния и уменьшению тяжести кашля при ОРИ верхних дыхательных путей у детей. Индекс эффективности (соотношение терапевтических и побочных эффектов) составил $3,0 \pm 0,6$ [$3,1 \pm 0,5$] в группе Ренгалина против $2,8 \pm 0,6$ [$2,8 \pm 0,6$] в группе Синекода; через 7 дней лечения — $3,8 \pm 0,6$ [$3,8 \pm 0,5$] и $3,5 \pm 0,6$

[$3,5 \pm 0,6$] соответственно (рис. 3). О более высокой эффективности лечения в группе Ренгалина по сравнению с группой сравнения свидетельствовали результаты статистического анализа Краскела–Уоллеса: по окончании 3 дней — $p = 0,0002$ [$p < 0,0001$], через 7 дней лечения — $p = 0,0003$ [$p = 0,0002$]. Таким образом, по оценкам врачей-исследователей, применение Ренгалина для лечения кашля на фоне ОРИ (в виде монотерапии или в сочетании с Лазолваном) более эффективно и безопасно, чем последовательная комбинация двух препаратов (Синекода и Лазолвана).

Оценка безопасности

Мониторинг нежелательных явлений (НЯ) и лабораторных показателей в ходе исследования показал, что жидкая лекарственная форма Ренгалина (раствор для приема внутрь) — безопасный препарат для лечения кашля у детей с ОРИ верхних дыхательных путей. Всего в течение периода лечения и наблюдения было зарегистрировано 9 случаев НЯ у 6 (3,7%) пациентов группы Ренгалина и 4 НЯ у 4 (2,4%) участников исследования группы Синекода. Частотный анализ показал достоверную сопоставимость между количеством пациентов с НЯ ($z = 4,2$; $p < 0,0001$) и частотой НЯ в обеих группах.

По мнению врачей-исследователей, все зарегистрированные в обеих группах НЯ не имели определенной (достоверной) связи с исследуемой терапией; в 4 случаях НЯ в группе Ренгалина и в 2 случаях НЯ в группе Синекода связь с исследуемой терапией отсутствовала; в остальных случаях она была маловероятной/вероятной или возможной. Среди зарегистрированных в группе Ренгалина были отмечены следующие НЯ: инфекционное заболевание (ветряная оспа; $n = 1$), болезнь органов дыхания, грудной клетки и средостения ($n = 2$; в том числе усиление кашля у ребенка с хроническим аденоидитом, $n = 1$; острый фарингит, $n = 1$); отклонения от нормы, выявленные при лабораторных исследованиях (в том числе повышение уровня АЛТ у пациента с острым фарингитом, $n = 1$; повышение билирубина в крови, $n = 1$; повышение числа нейтрофилов ($n = 1$) и повышение скорости оседания эритроцитов ($n = 1$) у пациента с ветряной оспой; наличие белка в моче, $n = 2$). В группе Синекода все 4 НЯ относились к болезням органов дыхания,

грудной клетки и средостения (в том числе пневмония, $n = 1$; бронхит, $n = 1$; усиление кашля, $n = 2$ при отсутствии ранее выявленных заболеваний).

Сочетанное использование Ренгалина с противовирусными и иммуномодулирующими препаратами, антипиретиками и деконгестантами, местными антисептиками и муколитиком амброксом не приводило к развитию реакций фармакологической несовместимости, антагонистическому или взаимоусиливающему действию.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования Ренгалина обусловлены его модулирующим влиянием на функциональную активность брадикининовых, гистаминовых и опиатных рецепторов, что обеспечивает воздействие на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также причину кашля — воспаление в респираторном тракте [3, 4, 13, 15]. Особенностью препарата Ренгалин и его терапевтических эффектов является возможность активировать различные фармакологические мишени, что оказывается полезным в разные фазы ОРИ. В начальном периоде имеет значение балансирующее влияние препарата на опиатные рецепторы для обеспечения противокашлевого и анальгезирующего действия. В последующий период ОРИ, когда преобладает экссудативно-катаральное воспаление, значимо влияние компонентов препарата на брадикининовые и гистаминовые рецепторы. Противовоспалительный, антигистаминный и спазмолитический эффекты способствуют разрешению инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях и более легкому отхождению мокроты, предупреждают распространение патологического процесса в нижние отделы респираторного тракта, помогают не только излечению от кашля, но и выздоровлению пациентов от ОРИ.

Как известно, сухой/непродуктивный кашель при ОРИ верхних дыхательных путей на 3–4 сутки заболевания переходит во влажный/продуктивный кашель, что сопровождается появлением вязкой, трудноотделяемой мокроты. Именно поэтому подавление кашлевого рефлекса с помощью лекарственных препаратов на этом этапе лечения крайне нежелательно и даже опасно по причине возможного развития застоя секрета дыхательных путей

и его дальнейшего инфицирования. В этих ситуациях оправдано назначение муколитических препаратов с целью разжижения мокроты и облегчения ее откашливания. Среди пациентов, принимавших Ренгалин, непродуктивный кашель не трансформировался во влажный, а полностью купировался либо переходил в «остаточный» кашель, который не требовал назначения муколитической терапии.

Ограничения исследования

Открытый дизайн рандомизированного сравнительного исследования, с отсутствием двойного слепого контроля, позволяет объективно оценить сопоставимость двух схем терапии, но снижает уровень доказательности превосходства Ренгалина над Синекодом.

Заключение

Проведенное исследование подтвердило эффективность и безопасность жидкой лекарственной формы Ренгалина (раствор для приема внутрь) для лечения кашля у детей с острыми респираторными инфекциями. Комплексный препарат для «управления кашлем» Ренгалин, воздействуя на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса за счет модификации лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами, оказывает эффект в лечении острого сухого и влажного кашля.

Значимый антитуссивный эффект препарата при частом сухом кашле, нарушающем дневную активность и ночной сон больного ребенка, наступает быстро, в течение трех дней терапии. По выраженности противокашлевой активности Ренгалин сравним с эффектами Синекода. Но, в отличие от Синекода, который назначается только при сухом кашле, в случае появления влажного кашля требуется его отмена и назначение муколитических и отхаркивающих препаратов, Ренгалин можно применять в течение всего периода респираторной инфекции, сопровождающейся кашлем. Ренгалин способствует эффективному излечению от непродуктивного кашля и быстрому переводу его в «остаточный» и может применяться в лечении продуктивного кашля. Помимо противокашлевого действия, Ренгалин оказывает положительное влияние на выраженность других проявлений острой респираторной инфекции, снижая клинические проявления катара

верхних дыхательных путей. Ренгалин предупреждает распространение инфекционно-воспалительного процесса в респираторном тракте и развитие осложнений со стороны нижних дыхательных путей, так как не оказывает негативного воздействия на мукоцилиарный клиренс и опосредованные им процессы эвакуации воспалительного экссудата из дыхательных путей. По оценкам врачей-исследователей лечение кашля на фоне респираторной инфекции, включающее применение Ренгалина (в течение 7 дней) либо его комбинацию с Лазолваном (с 4-го по 7-й дни) более эффективно, чем последовательное применение двух препаратов (Синекод 3 дня, затем Лазолван 4 дня).

Мониторинг НЯ и лабораторных показателей подтверждают безопасность препарата. Применение Ренгалина не вызывает побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия: седативного и снотворного эффектов, угнетения дыхания, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, привыкания и лекарственной зависимости. Ренгалин хорошо сочетается с препаратами других классов для симптоматической терапии ОРВИ. Анализ полученных результатов достоверно показал, что жидкая форма Ренгалина является безопасным лекарственным средством для лечения кашля у детей. Сочетание анти- и протуссивной активности в одном лекарственном средстве (Ренгалин) оказалось не только эффективным, но и полностью безопасным для детей. ■

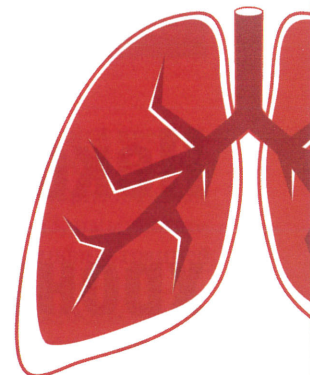
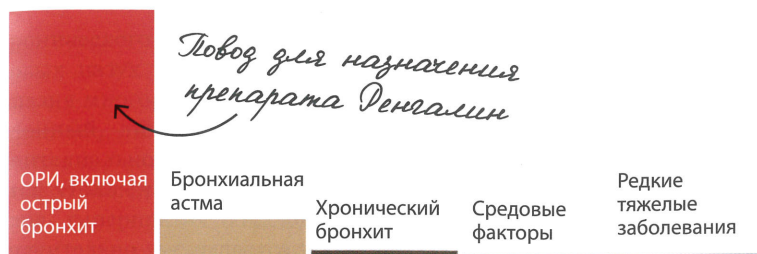
Литература

1. Самсыгина Г. А. Кашель у детей и его лечение // Педиатрия. 2015. № 1. С. 37–41.
2. Романцов М. Г., Мельникова И. Ю., Ершов Ф. И. Респираторные заболевания у часто болеющих детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 160 с.
3. Footitt J., Johnston S. L. Cough and viruses in airways disease: mechanisms // Pulm Pharmacol Ther. 2009. Vol. 22 (2). P. 108–113.
4. Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. Кашель. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.
5. Chang C. C., Platter G. M. R., Brightling C. E. et al. An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2006. Vol. 129 (1). P. 222–231.
6. Dicipinigitis P. V., Colice G. L., Goolshy M. J. et al. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge // Cough. 2009. Vol. 5. P. 11.
7. Bolser D. C. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical

practice guidelines // Chest. 2006. Vol. 129 (1). P. 238–249.

8. Chang C. C., Cheng A. C., Chang A. B. Over-the-counter (OTC) medications to reduce cough as an adjunct to antibiotics for acute pneumonia in children and adults (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 2. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.
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. Vol. 129. 1S–23S.
10. Smith S. M., Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings // Cochrane Database Syst Rev. 2014. Nov 24. P. 11: CD001831.
11. Ровкина Е. И. Симптоматическая терапия как важнейшее звено терапии кашля // Лечащий Врач. 2012. С. 4.
12. 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 / Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2003. С. 721.
13. 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. С. 61–64.
14. Карпова Е. П. Новое решение проблемы выбора препарата для патогенетически обоснованной терапии кашля у детей // Вопросы практической педиатрии. 2015. Том 10 (6). С. 61–67.
15. Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. Монография. М.: Издательство РАМН, 2005.
16. Жавберт Е. С., Дугина Ю. Л., Эпштейн О. И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований // Детские инфекции. 2014. № 1. С. 40–43.
17. Генпе Н. А., Кондюрин Е. Г., Галустян А. Н. и др. Ренгалин — новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования // Антибиотики и химиотерапия. 2014. Том 59 (5–6). С. 16–24.
18. 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. Vol. 7. P. 1246–1253.

Основные причины острого кашля в амбулаторной практике



РЕНГАЛИН

Лечение кашля

СХЕМЫ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕНГАЛИН⁴

🕒 РАСТВОР ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1–2 чайных ложки (5–10 мл).
Держать раствор во рту перед проглатыванием для максимального эффекта препарата.
Применять по 1–2 чайных ложки 3 раза в сутки.

🕒 ТАБЛЕТКИ ВНУТРЬ. ВНЕ ПРИЕМА ПИЩИ

На один прием – 1 таблетку (держать во рту до полного растворения).
Применять по 1–2 таблетке 3 раза в сутки вне приема пищи.

3 ПРИЧИНЫ ВЫБРАТЬ РЕНГАЛИН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ

1 КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основные фармакологические эффекты Ренгалина

- Полное купирование кашля у 3 из 4 пациентов к окончанию лечения¹
- Уменьшает выраженность воспалительной реакции в 2 раза²
- Снижает реактивность бронхов в 1,8 раза²

2 РЕЗУЛЬТАТ УЖЕ К 3-МУ ДНЮ ТЕРАПИИ

Статистика улучшения у пациентов³:

- ☀️ Дневной кашель – **90%**
- 🌙 Ночной кашель – **88%**
- 🌙 Полное купирование – **52%**

3 БЛАГОПРИЯТНЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ

Обладает минимальным риском побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия, хорошо переносится и сочетается с лекарственными средствами различных классов³

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА РЕНГАЛИН⁴

Может применяться на всех этапах ОРИ



Информация для специалистов здравоохранения.

1. Акопов А.Л. Антибиотики и химиотерапия. 2013; 60 (1–2): 19–26.
2. ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, 2013.
3. Геппе Н.А. Антибиотики и химиотерапия. 2014; 59 (7–8): 16–24.
4. Инструкция по медицинскому применению препарата Ренгалин.

ЛП-002790, ЛСР – 006927/10 РЕКЛАМА

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»;
Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9.
Тел./факс: 8 (495) 684-43-33

Лечащий Врач

Медицинский научно-практический журнал № 10 2017

Симпозиум



БРОНХОПУЛЬМОНОЛОГИЯ. ЛОР-ЗАБОЛЕВАНИЯ

- Воспалительные изменения гортани
- Острые бактериальные инфекции нижних дыхательных путей
- Дизосмия и тиннитус
- Аллергический ринит
- Терапия кашля при ОРВИ
- Хронический риносинусит

Коллоквиум



ПСИХОНЕВРОЛОГИЯ

- Постинсультное когнитивное расстройство
- Постинсультный болевой синдром
- ИБС и когнитивный статус
- Озонотерапия при вертеброгенной патологии

Страничка педиатра

- Исследование плода и плаценты при врожденных пороках развития, несовместимых с жизнью
- Ожирение и метаболический синдром
- Персонализация оказания помощи при нарушениях формирования пола у детей

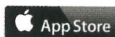
Актуальная тема

- Возможности и перспективы терапии тяжелых форм гнездовой алопеции
- Современные возможности терапии подагры
- Роль вирусной инфекции в дебюте и развитии псориазической эритродермии
- Показатели гормонального фона при нарушении пищевого поведения у пациентов с метаболическим синдромом

ISSN 1560-5175



17010



Скачай мобильную версию

Подписные индексы:

Объединенный каталог «Пресса России» **38300**
 «Каталог российской прессы» **99479**
 Каталог ФГУП «Почта России» **П1642**