

# Ренгалин — новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями

А. Л. АКОПОВ<sup>1</sup>, Е. Б. АЛЕКСАНДРОВА<sup>2</sup>, М. М. ИЛЬКОВИЧ<sup>1</sup>, Д. В. ПЕТРОВ<sup>3</sup>, В. И. ТРОФИМОВ<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Поликлиника № 5 Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

<sup>3</sup> Ярославская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ярославль

## Rengalin, a New Efficacious and Safe Antitussive Agent. Results of a Randomized, Comparative, Multi-center Clinical Trial in Patients with Acute Respiratory Tract Infections

A. L. AKOPOV<sup>1</sup>, E. B. ALEKSANDROVA<sup>2</sup>, M. M. IL'KOVICH<sup>3</sup>, N. T. PANINA<sup>4</sup>, D. V. PETROV<sup>5</sup>, V. I. TROFIMOV<sup>6</sup>

<sup>1</sup> I.P.Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg

<sup>2</sup> Ambulatory Care Clinic No. 5, Moscow

<sup>3</sup> Yaroslavl State Medical Academy, Yaroslavl

Ренгалин — комбинированный релиз-активный препарат для лечения кашля на основе антител к брадикинину, гистамину и морфину, оказывает воздействие на различные звенья кашлевого рефлекса за счёт модифицирующего влияния на эндогенные молекулы-мишени и их взаимосвязь с рецепторами. Эффективность препарата, подтвержденная ранее в экспериментальных и клинических исследованиях, обусловлена особой релиз-активностью, которая обеспечивается технологией его производства. **Методы.** Оценка эффективности и безопасности ренгалина в лечении кашля, вызванного острыми респираторными инфекциями (ОРИ), в сравнении с комплексным кодеинсодержащим препаратом (коделак®) проводилась в ходе многоцентрового рандомизированного клинического исследования с участием 143 пациентов. У всех участников исследования был сухой/непродуктивный кашель на фоне ОРИ (фарингита, ларингита, ларинготрахеита, трахеита, трахеобронхита, бронхита) продолжительностью не менее 12 часов и не более 7 дней. Ренгалин был назначен 73 больным по 2 таблетки 3 раза в сутки в первые три дня и в половинной дозе — последующие 4 дня; коделак® — 70 пациентам по 1 таблетке 3 раза в день в течение всех 7 дней. Первичными критериями эффективности были сроки купирования кашля и степень снижения его интенсивности, которую оценивали в баллах по «Шкале тяжести кашля». В ходе исследования выбыл 1 пациент из группы ренгалина и 3 — из группы коделака. В статье представлены результаты лечения 139 участников, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом (Per Protokol-анализ). Обработка данных проводилась с учётом статистической модели pop-inferiority (не меньшей эффективности, или сопоставимости). **Результаты.** Антитуссивный эффект ренгалина был значимо сопоставим ( $p < 0,025$ ) с активностью коделака®; сроки полного излечения от кашля (дневного и ночного) составили  $7,2 \pm 1,0$  суток (против  $7,0 \pm 1,1$  в группе коделака). Эффективность ренгалина проявлялась в выраженном снижении тяжести кашля, начиная с первых суток лечения. В итоге всех семи дней терапии тяжесть кашля снизилась на  $-3,1 \pm 0,9$  баллов (против  $-3,1 \pm 1,0$  баллов в группе коделака;  $p < 0,05$ ), составив к окончанию курса лечения  $0,2 \pm 0,5$  баллов в обеих группах. Непродуктивный/сухой частый кашель полностью излечился у 76% пациентов; у остальных участников исследования сохранялся в виде «остаточного кашля». Все пациенты группы ренгалина завершили участие в исследовании выздоровлением либо значительным улучшением, ни у одного пациента не было зарегистрировано вторичных бактериальных осложнений. Положительные изменения состояния пациентов за неделю подтверждались итоговой динамикой суммарных оценок качества жизни, включая физический и психологический компоненты здоровья (опросник SF-36), и качества сна, которые на фоне лечения ренгалином были сравнимы с результатами приёма коделака® ( $p < 0,025$ ). По окончании курса лечения врачи-исследователи оценили эффект ренгалина как «выраженный». Итоговый индекс клинической эффективности (CGI-EI) в группах ренгалина и коделака был сопоставим, составив  $3,7 \pm 0,5$  баллов ( $p < 0,025$ ). Безопасность применения ренгалина оценивали у всех 143 рандомизированных пациентов. Отсутствие нежелательных явлений, имеющих достоверную связь с исследуемой терапией, данные мониторинга лабораторных показателей подтвердили высокий уровень безопасности препарата. Ренгалин хорошо переносился пациентами, был совместим с другими лекарственными средствами для лечения ОРИ и сопутствующей патологии. Приверженность пациентов к терапии была 100%. **Выводы.** Ренгалин — новый эффективный и безопасный препарат для лечения кашля на фоне ОРИ. Снижение тяжести дневного и ночного кашля начинается с первого дня приёма ренгалина и продолжается на протяжении всего курса терапии. К завершению семи дней лечения интенсивность кашля уменьшается почти на 100% и её динамика сопоставима с результатами применения коделака®. Действуя на различные звенья кашлевого рефлекса, ренгалин позволяет получить антитуссивный эффект в начальном периоде ОРИ (при сухом, раздражающем кашле) и протуссивный («оптимизирующий кашель») эффект в последующем периоде

© Коллектив авторов, 2015

Адрес для корреспонденции: 197022 Санкт-Петербург, ул. Толстого, д. 6—8. Первый СП-6 ГМУ им. И. П. Павлова

заболевания. Ренгалин способствует выздоровлению пациентов от кашля при ОРИ без развития вторичных бактериальных осложнений.

*Ключевые слова:* ренгалин, кашель, противокашлевое действие, лечение кашля.

Rengalin is a release-active combination antitussive drug based on antibodies to bradykinin, to histamine and morphine. It acts at various mechanisms of cough reflex by modifying endogenous target molecules and their interaction with receptors. The drug's efficacy, as demonstrated previously in experimental and clinical studies, is mediated by specific release-activity obtained as a result of the production process. *Methods.* Efficacy and safety assessment of rengalin in the treatment of cough induced by acute upper respiratory tract infections (acute URI's) in comparison with a complex codeine-containing drug (codelac®) was performed as part of a multi-center, randomized clinical trial involving 143 patients. All the participants presented with dry/non-productive cough caused by URI's (pharyngitis, laryngitis, tracheitis, tracheobronchitis, bronchitis). The duration of cough varied between 12 hours and 7 days. Rengalin was administered in 73 patients receiving 2 tablets 3 times daily for initial three days, and half reduced doses — for the subsequent four days; codelac® was administered in 70 patients who were given 1 tablet 3 times daily for the entire treatment period (7 days). Primary efficacy endpoints were time to cough resolution and reduction in the severity of the cough (scored using a Cough Severity Scale). One patient in Rengalin group and three patients in Codelac group were withdrawn from the study. The article presents treatment outcomes obtained for 139 participants who completed the study in accordance with the protocol (Per Protokol-analysis). The data analysis was based on a non-inferiority (or comparability) statistical design for efficacy endpoints. *Results.* The antitussive effect of rengalin was significantly comparable ( $p < 0.025$ ) with that of codelac®; the time to complete resolution of cough (both daytime and nocturnal) was  $7.2 \pm 1.0$  days (versus  $7.0 \pm 1.1$  in the group of codelac). Rengalin's efficacy was evidenced by a sufficiently reduced cough severity in the initial few days after treatment onset. As a result of the entire 7-day treatment, the severity score was reduced by  $3.1 \pm 0.9$  (versus  $3.1 \pm 1.0$  in the group of codelac;  $p < 0.05$ ), totaling  $0.2 \pm 0.5$  point in both groups at the end of the administration period. The frequent non-productive/dry cough was fully resolved in 76% of patients. All the participants in Rengalin group achieved either convalescent outcomes or significant improvement; none of the patients developed secondary bacterial complications. Positive changes in the patients' state over the week were finally confirmed by evaluating the total quality of life scores, including physical and mental component scores (SF-36 questionnaire), and total sleep quality scores, which were comparative between patients treated with rengalin and codelac® ( $p < 0.025$ ). At the end of the administration period, the effect of rengalin was rated by the physician investigators as 'pronounced'. The Clinical Global Impression Scale-Efficacy Indices (CGI-EI) in the groups of rengalin and codelac were comparable, equating a score of  $3.7 \pm 0.5$  ( $p < 0.025$ ). The safety outcomes of rengalin treatment were assessed across all 143 randomized patients. The drug's high safety profile was confirmed by the absence of adverse events that could be reliably related to the study treatment, and by monitoring of laboratory variables. Rengalin demonstrated good tolerability and favorable compatibility with other medications for URI's with concomitant pathology. The patients showed 100% treatment compliance. *Conclusions.* Rengalin is a new efficacious and safe drug indicated for the treatment of URI-induced cough. The severity of daytime and nocturnal cough begins to decrease as soon as on the first day after rengalin administration, with severity reduction observed throughout the whole treatment period. At the completion of the 7-day administration, cough severity is reduced by almost 100% and its changes are comparable with the outcomes of treatment with codelac®. By targeting various cough reflex mediators, rengalin enables achieving an antitussive effect in the early days after URI onset (in dry, irritative cough episodes), and a pro-tussive effect at later points of treatment. Rengalin promotes resolution of URI-induced cough without development of secondary bacterial complications.

*Key words:* rengalin, cough, antitussive effect.

## Введение

Кашель находится на пятом месте среди причин, заставляющих больных обращаться к врачу, и на первом — среди симптомов, обусловленных патологией органов дыхания [1—3]. По статистике, на кашель жалуются примерно 20% всех заболевших острыми респираторными инфекциями (ОРИ) [2—5].

Как известно, кашель имеет «две стороны одной медали» [1, 6]. Полезный, с одной стороны (очищает дыхательные пути), в том числе у больных с хроническими заболеваниями лёгких, кашель может оказывать негативное влияние на качество жизни, нарушая сон, повседневную активность, утомляя больных. Кашель при острых заболеваниях требует активного лечения, и врач должен добиваться безусловного его исчезновения, используя, по показаниям,

противокашлевые («antitussive») или «оптимизирующие» кашель («protussive») лекарственные средства [1, 3, 4, 7, 8].

При заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся непродуктивным, упорным, мучительным кашлем, применяют противокашлевые препараты центрального или периферического действия, которые улучшают субъективное состояние больного, уменьшают риск развития осложнений [1, 3, 4, 7, 9, 10]. К лекарственным средствам центрального действия относят кодеин (метилморфин) и другие близкие к морфину соединения, которые являются рецептурными препаратами и не лишены побочных эффектов, поскольку их противокашлевое действие не избирательно [7, 11]. Одновременное влияние на дыхательный центр ведёт к уменьшению вентиляции; кроме того, могут наблюдаться сонли-

вость, запоры, головная боль, нарушения координации движений глазных яблок.

В ходе лечения кашля при ОРИ зачастую встает вопрос о смене противокашлевого препарата на средство с протуссивным действием, которое способствует отхождению мокроты. Выходом из данной ситуации может быть применение комбинированных препаратов, к которым относится новое лекарственное средство Ренгалин (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»), разработанное на основе антител к брадикинину (анти-В), гистамину (анти-Н) и морфину (анти-М). Препарат является релиз-активным (от англ. *release* — освобождение), его эффективность обусловлена высвобождением особой активности в ходе технологической обработки исходных антител [12]. Ренгалин модифицирует эндогенные молекулы-мишени (брадикинин, гистамин и морфин), изменяя их взаимодействие со своими рецепторами, участвующими в формировании кашля [13–16]. За счёт влияния компонентов препарата на кашлевой центр, афферентные нервные волокна дыхательных путей, отёк и воспаление в респираторном тракте ренгалин воздействует на разные звенья кашлевого рефлекса — центральные и периферические не являясь экспекторантом и муколитиком, он облегчает отхождение мокроты за счёт спазмолитического и противоотёчного действия [17–20]. В связи с комплексным влиянием ренгалин может использоваться в лечении как непродуктивного, так и продуктивного кашля.

В данной статье представлены результаты клинического исследования, проведённого с целью сравнительной (с комплексным препаратом Коделак®) оценки эффективности и безопасности ренгалина в лечении кашля, вызванного ОРИ у взрослых.

## Материал и методы

В исследование было включено 143 амбулаторных пациента старше 18 лет с непродуктивным кашлем длительностью не менее 12 часов и не более 7 дней, который являлся проявлением клинически подтверждённой ОРИ (острого фарингита, ларингита, ларинготрахеита, трахеита, трахеобронхита, бронхита).

Критериями не включения являлись инвазивные бактериальные инфекции (в том числе пневмония), бронхообструктивные заболевания, острая дыхательная недостаточность, онкологические заболевания, необходимость назначения мукоактивных препаратов, заболевания ЦНС, обострение или декомпенсация хронических заболеваний, непереносимость любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении, беременность и кормление грудью, нежелание соблюдать методы контрацепции, алкоголизм и наркомания, существенные отклонения от нормы лабораторных показателей и участие в других исследованиях.

Методом непрерывной списочной рандомизации пациенты были распределены на две группы — получавшие ренгалин ( $n=73$ ) или коделак ( $n=70$ ). Больные получали лечение в соответствии с инструкциями по применению исследуемого препарата и препарата сравнения. Ренгалин назначали по 2 таблетки 3 раза в сутки в первые три дня и в половинной дозе — в

последующие 4 дня; коделак® (в 1 таблетке содержится кодеина 8 мг, натрия гидрокарбоната 200 мг, солодки корней 200 мг, травы термопсиса ланцетного 20 мг) — по 1 таблетке 3 раза в день в течение всех 7 дней.

В ходе исследования пациенты могли получать терапию ОРИ, исходя из принятых стандартов лечения, за исключением противокашлевых средств. К запрещённым относились также препараты, в описании которых указано раздражающее или подавляющее влияние на кашлевой центр; средства, вызывающие или подавляющие рвотный рефлекс; ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,  $\beta$ -блокаторы, бронхолитики, антигистаминные и лекарственные средства, при применении которых у пациента ранее отмечались аллергические реакции.

Обе группы пациентов были сопоставимы по социально-демографическим, антропометрическим и клиническим характеристикам. Средний возраст участников исследования был  $42,4 \pm 14,8$  лет (диапазон — от 18 до 74 лет); 32% были мужчины, 68% — женщины. Исходная тяжесть дневного кашля у пациентов обеих групп была одинаковой: в группе ренгалина —  $3,3 \pm 0,8$  баллов, в группе коделака —  $3,3 \pm 0,9$  баллов (по «Шкале тяжести кашля» от 0 до 5 баллов) [21], что означало наличие частого кашля, который влиял (4 балла) либо нет (3 балла) на повседневную активность пациента. Тяжесть кашля в ночные часы в группе ренгалина составляла  $2,3 \pm 0,9$  баллов и свидетельствовала о том, что пациенты, страдающие от кашля, пробуждались ночью часто (3 балла) либо однократно (2 балла); в группе коделака интенсивность кашля в начале исследования оценивалась в  $2,0 \pm 1,1$  баллов.

Около одной трети пациентов (32% в группе ренгалина и 30% в группе коделака) имели сопутствующие заболевания, среди которых чаще встречалась первичная артериальная гипертензия (4 и 10% соответственно), реже — заболевания желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной, мочеполовой и эндокринной системы (от 1 до 4% в группах), по поводу которых больные получали соответствующую терапию. Из лекарственных средств, разрешённых для лечения ОРИ, единичным пациентам были назначены противовирусные препараты, в том числе арбидол (1 пациенту из группы ренгалина и 4 — из группы коделака); кагоцел (3 и 2 соответственно), ингавирин (1 — в группе ренгалина), а также местные антисептические препараты и средства элиминационно-ирригационной терапии; одному больному из группы коделака был назначен антибиотик (азитромицин). Все сексуально активные пациенты фертильного возраста обоего пола соблюдали методы контрацепции в ходе всего периода исследования и в течение 30 дней после его завершения.

Участники исследования вели дневник, в котором ежедневно заполняли шкалу тяжести дневного и ночного кашля [21], отмечали его характер. В процессе лечения пациенты совершали три визита к врачу-исследователю (на 2-й, 4-й и 8-й дни), в ходе которых проводилась оценка кашля и других симптомов ОРИ, регистрировались сопутствующая терапия и безопасность лечения, контролировалось ведение дневника, рассчитывалась комплаентность. Исходно и по окончании лечения проводились лабораторные исследования (общеклинический и биохимический анализы крови и мочи), оценивалось качество жизни (по опроснику SF-36) и сна (по опроснику для оценки качества сна у больных с кашлем). В общей сложности пациенты наблюдались в течение 8 суток, включая скрининг (1 день) и 7 дней лечения (2–8-й дни). На завершающем визите врач оценивал, в какой степени препарат оказывал лечебное воздействие на кашель и как часто вызывал побочные эффекты, определяя индекс эффективности (от максимального 4,0 до минимального 0,25 баллов) по Шкале CGI-EI.

В качестве первичных конечных точек исследования анализировали сроки купирования кашля в группах и степень уменьшения тяжести кашля за время участия пациента в исследовании. Вторичными конечными точками были количество пациентов (в %), у которых кашель купировался на момент

**Таблица 1. Общая продолжительность дневного и ночного кашля**

Статистические показатели	Ренгалин (n=72)		Коделак (n=67)	
M±SD	7,2±1,0		7,0±1,1	
95% CI Mean	7,0	7,5	6,7	7,2
Diff C-T			-0,28±1,07	
95% CI <sub>diff</sub>			-0,64÷0,08	
δ			±0,70	
p			<0,025*	

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: M — среднее значение; SD — стандартное отклонение; Diff — разница между эффектами двух препаратов; C — контрольный препарат (или препарат сравнения, Коделак®); T — тестируемый (или исследуемый) препарат (Ренгалин); CI — доверительный интервал; \* — эффекты сравниваемых препаратов значимо сопоставимы (здесь и в табл. 2).

завершения участия в исследовании; изменение качества жизни и сна; средний балл шкалы CGI-EI в группах.

В ходе наблюдения выбыло 4 пациента, в том числе 1 — из группы ренгалина (из-за невозможности пациента следовать требованиям протокола) и 3 — из группы коделака (2 — вследствие желания пациента досрочно завершить исследование по причине неэффективности терапии/иной причине; 1 — из-за значительных отклонений от протокола). В период исследования замену участников не проводили (в соответствии с требованиями протокола).

Эффективность ренгалина оценивали по результатам лечения и наблюдения за 139 пациентами, завершившими участие в исследовании в соответствии с протоколом (Per Protocol анализ); оценку безопасности проводили у всех 143 рандомизированных пациентов. Результаты анализировали с использованием статистического пакета SAS-9.3. Применялась статистическая модель non-inferiority (не меньшей эффективности, или сопоставимости): нулевая гипотеза формулировалась как  $E_c - E_t \geq \delta$ ; альтернативная — как  $E_t > E_c - \delta$  (где  $E_c$  — эффект контрольного препарата;  $E_t$  — эффект тестируемого препарата;  $\delta$  — уровень клинической неразличимости, равный 10% от эффекта контрольного препарата). Использовались элементы описательной, параметрической (для непрерывных и интервальных переменных) и непараметрической (частотный анализ по категориальным переменным) статистики. Частотный анализ проводился с помощью критерия  $\chi^2$ , модификации Cochran-Mantel-Haenszel критерия  $\chi^2$  для множественных сравнений (CMH  $\chi^2$ ) и точного критерия Фишера.

## Результаты исследования

Общая продолжительность кашля (сроки полного купирования и дневного, и ночного кашля) у пациентов группы ренгалина составила 7,2±1,0 суток, группы коделака — 7,0±1,1 суток (табл. 1). В дневные часы кашель сохранялся дольше, чем ночью, у большинства пациентов. Средняя продолжительность дневного кашля на фоне применения ренгалина составила 7,1±1,1 суток; коделака — 6,9±1,1 суток. Продолжительность ночного кашля в среднем была 5,4±1,7 и 5,0±1,8 суток соответственно. По данным статистического анализа, сроки полного купирования кашля (отсутствие кашля и днем, и ночью) были сопоставимы в обеих группах, поскольку у пациентов группы ренгалина они не выходили за пределы  $\delta=10\%$  от результатов лечения в группе коделака ( $p<0,025$ ). Следует подчеркнуть, что противокашлевая эффективность коделака®, продемонстрированная в данном исследовании, была не хуже, чем в опубликованных результатах, которые были получены

в ходе ранее проведенных клинических испытаний его терапевтической эффективности [22].

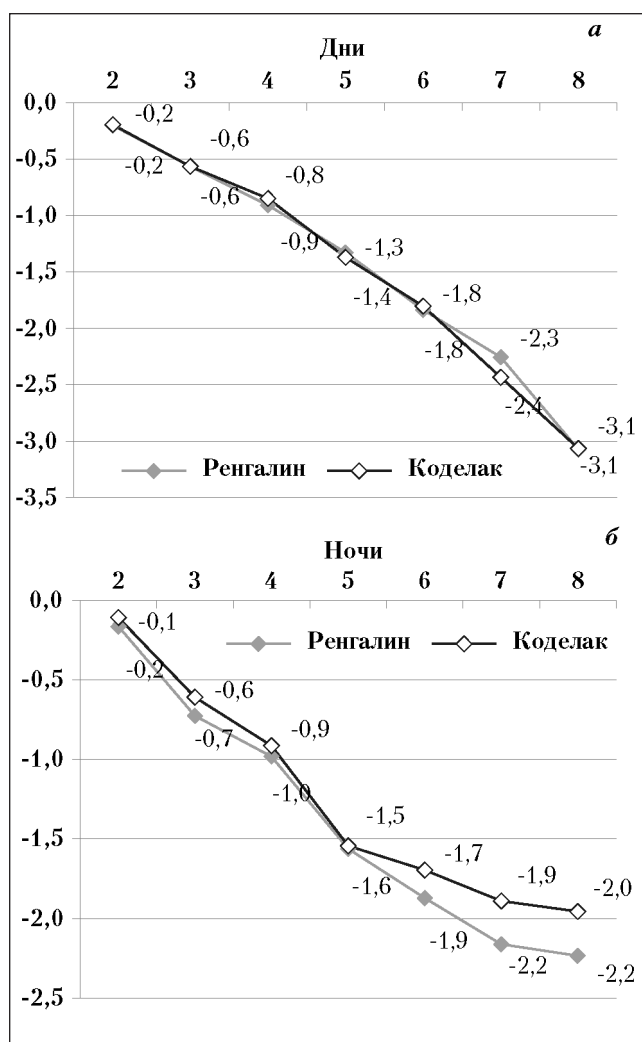
Снижение тяжести дневного кашля на фоне лечения ренгалином отмечалось, начиная с первых суток. Средний балл «Шкалы тяжести» 2,8±0,6 на третий день терапии свидетельствовал о кратковременном, редком, не влияющем на дневную активность кашле. Начиная с шестого дня наблюдения, средний балл тяжести дневного кашля уменьшался до 1,5±0,8 баллов; это означало, что часть пациентов беспокоил лишь однократный кратковременный, другую часть — кратковременный, не чаще 2—3 эпизодов в день, кашель. К окончанию терапии интенсивность кашля в 0,2±0,5 баллов свидетельствовала о его отсутствии либо о наличии «остаточного» кашля. В итоге семи дней терапии тяжесть кашля уменьшилась на 3,1±0,9 баллов (рис. 1, а). Динамика интенсивности дневного кашля в группе коделака® была сходной, а суммарное снижение составило -3,1±1,0 баллов.

Наиболее существенное снижение тяжести ночного кашля на фоне лечения ренгалином отмечено в первые трое суток: суммарный балл уменьшился до 1,6±0,9 (среднее снижение на 1,0±0,8 баллов) и указывал на наличие кашля при засыпании/пробуждении или однократное пробуждение в течение ночи. В последующие сутки лечения терапевтическая эффективность ренгалина продолжала нарастать и привела к итоговому снижению кашля в ночные часы на 2,2±0,9 баллов. К завершению курса лечения интенсивность кашля была минимальной (0,1±0,3 баллов), свидетельствуя об остаточных его проявлениях в ночные часы. Абсолютные и относительные значения тяжести ночного кашля в группе коделака показали аналогичную динамику (см. рис. 1, б). По данным статистического анализа, степень уменьшения интенсивности кашля в группе ренгалина не выходила за пределы  $\delta=10\%$  от результатов лечения в группе коделака (Diff C-T=-0,02; 90% CI<sub>diff</sub>=-0,28÷0,32;  $\delta=\pm 0,31$ ; CI<sub>diff</sub>>-0,31;  $p<0,05$ ), что подтверждало клиническую неразличимость двух препаратов.

Анализ вторичных конечных точек также продемонстрировал терапевтическую эффектив-

**Таблица 2.** Относительное изменение суммарных баллов физического и психического компонентов здоровья пациентов на фоне лечения в сравниваемых группах

Статистические показатели	Физический компонент				Психический компонент			
	Группа							
	Ренгалин (n=72)		Коделак (n=67)		Ренгалин (n=72)		Коделак (n=67)	
M±SD	1,08±0,10		1,08±0,10		1,09±0,20		1,08±0,20	
95% CI Mean	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,0	1,1
Diff C-T	0,0±0,13				-0,01±0,18			
95% CI <sub>diff</sub>	-0,04÷0,04				-0,07÷0,05			
δ	±0,11				±0,11			
p	<0,025				<0,025			

**Рис. 1.** Динамика относительных изменений тяжести кашля в баллах в дневное и ночное время.

ность ренгалина, сопоставимую с эффектом коделака®. Исходно подавляющее большинство пациентов группы ренгалина (87%) имели интенсивный частый кашель в 3 или 4 балла, который у 44% больных нарушал их обычную активность. В группе коделака® удельный вес таких больных был чуть ниже — 78 и 37% соответственно. Последующая динамика «перераспределения» долей пациентов с разной интенсивностью кашля была примерно одинаковой в обеих группах. Итоговый

процент пациентов, у которых на фоне терапии отмечалось полное купирование кашля и в дневное, и в ночное время суток в группе ренгалина составил 76%, в группе коделака® — 89%. Доля пациентов, у которых кашель полностью отсутствовал в ночное время, но еще сохранялся днем, оценивалась в 92 и 98% в группах ренгалина и коделака® соответственно.

Положительные изменения состояния пациентов с кашлем не могли не сказаться на качестве их жизни и сна. Оценка с помощью опросника SF-36 в динамике лечения показала улучшение физического и психологического компонентов здоровья участников исследования. В целом за 7 дней лечения физический компонент здоровья возрос в 1,08 раза в обеих группах; ментальная составляющая в группе ренгалина увеличилась в 1,09 раза (против 1,08 в группе коделака®). Статистический анализ показал, что изменение суммарных баллов физической и ментальной составляющих на фоне лечения ренгалином находятся в пределах  $\delta=10\%$  от изменения аналогичных показателей в группе коделака® (табл. 2).

Итоговая динамика показателя качества сна за неделю также свидетельствовала о его улучшении. Если в начале наблюдения средний балл пациентов группы ренгалина составлял  $10,3\pm 2,5$ , то через 7 дней лечения на фоне практически полного излечения от ночного кашля сон пациентов улучшился, что отражало снижение суммарного балла до  $8,4\pm 2,1$  (рис. 2). В группе сравнения аналогичные показатели были сопоставимы ( $10,3\pm 2,5$  и  $8,5\pm 1,7$  баллов соответственно), что подтверждали результаты статистического анализа изменений качества сна в обеих группах ( $\text{Diff C-T}=0,01$ ;  $95\% \text{ CI}_{\text{diff}}=-0,05\div 0,08$ ;  $\delta=\pm 0,08$ ;  $\text{CI}_{\text{diff}}>-0,08$ ;  $p<0,025$ ).

По окончании курса терапии врачи-исследователи оценили эффект ренгалина как «выраженный». Средний суммарный балл ( $3,7\pm 0,5$ ) означал, что применение Ренгалина приводило к полному излечению от кашля либо значительному улучшению состояния пациентов к концу курса лечения. Побочные эффекты, отсутствовавшие у подавляющего большинства пациентов, были зафиксированы в единичных случаях, не имели достоверной связи с применением препа-

рата и не оказывали значимого влияния на функциональные возможности пациента. Итоговый индекс клинической эффективности CGI-EI в группах ренгалина и коделака® был сопоставим ( $3,7 \pm 0,6$  баллов;  $p < 0,025$ ).

Мониторинг нежелательных явлений и лабораторных показателей в ходе исследования позволил подтвердить безопасность ренгалина. Серьёзных нежелательных явлений при применении препарата зарегистрировано не было. Одно нежелательное явление в виде умеренного увеличения числа эозинофилов в анализе крови, по мнению врача-исследователя, имело маловероятную связь с проводимой терапией. Два случая повышения уровня аланинаминотрансферазы в группе коделака® также имели маловероятную связь с препаратом. Никаких действий по отношению к исследуемой терапии не предпринималось. Частотный анализ не показал значимых различий между количеством пациентов с нежелательными явлениями в обеих группах (точный критерий Фишера;  $p = 0,615$ ). Пациенты отметили хорошую переносимость ренгалина. Препарат не вызывал угнетения дыхания, наркогенного и снотворного эффектов. Лечение ренгалином хорошо сочеталось с другими препаратами для лечения ОРИ, а также с терапией сопутствующих (фоновых) заболеваний. Показатель комплаентности был почти 100%, приверженность лечению ренгалином была значимо выше, чем коделаком®.

### Обсуждение результатов

Анализ результатов исследования свидетельствует об эффективности ренгалина в лечении кашля, вызванного острыми респираторными заболеваниями. Противокашлевая эффективность препарата заключалась, прежде всего, в сокращении периода болезни, в течение которого пациента беспокоил сухой раздражающий кашель. Сроки полного купирования кашля на фоне применения ренгалина были сопоставимы с эффектом, который давала терапия известным препаратом коделака® [22], в состав которого входит кодеин, оказывающий подавляющее воздействие на кашлевой центр [7, 11]. Острый кашель, который развивался на фоне ОРИ, был сухим/непродуктивным, частым и нарушал у многих пациентов их повседневную активность, полностью излечивался у подавляющего большинства пациентов и лишь у части из них сохранялся в дневные часы в виде «остаточного» кашля.

Описанные эффекты ренгалина обусловлены комплексным влиянием комбинированного препарата на различные звенья формирования кашлевого рефлекса [1, 3, 6, 14–16]. На первых этапах развития инфекционно-воспалительного процесса, когда преобладают процессы по-

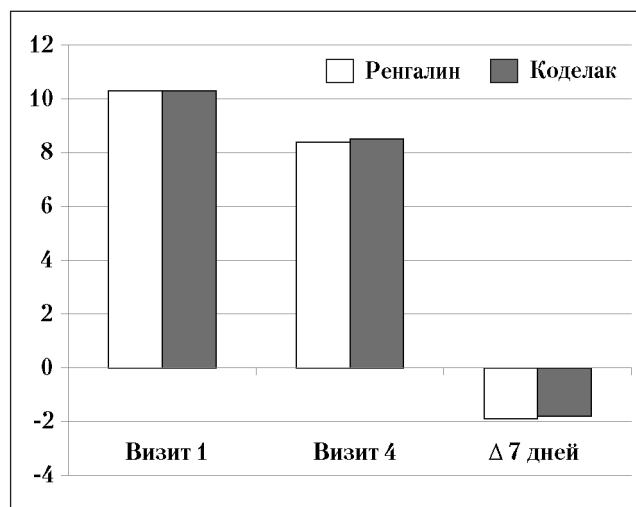


Рис. 2. Динамика суммарного балла опросника качества сна на фоне лечения.

вреждения слизистой оболочки дыхательных путей («сухое» воспаление с высокой возбудимостью кашлевых рецепторов) и когда пациент страдает от острого, раздражающего, частого кашля, свою активность проявляют анти-М. Действуя на центральное звено кашлевого рефлекса, они разрывают рефлекторную дугу кашля и приводят к антигуссивному эффекту. На последующих этапах респираторной инфекции, когда преобладает экссудативно-катаральное воспаление, наиболее значимы анти-В и анти-Н. Анти-В оказывают влияние на воспалительный процесс и формирование кашлевого рефлекса за счёт подавления синтеза и освобождения брадикинина, простагландинов, ФНО- $\alpha$ , ряда интерлейкинов и гистамина; снижения диапедеза лейкоцитов; расслабления гладкой мускулатуры органов дыхания. Анти-Н посредством модулирующего воздействия на активность Н1 и Н2 рецепторов уменьшают сосудистую проницаемость, гиперпродукцию слизи и гистаминолиберацию, тем самым снижая выраженность отёка и экссудации. За счёт сочетанного влияния трёх компонентов на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также на его причину (воспаление в респираторном тракте) ренгалин оказывает противокашлевое, спазмолитическое, противовоспалительное действие, облегчает отхождение мокроты, способствуя быстрому выздоровлению пациента от кашля и инфекционного воспаления в дыхательных путях. Таким образом, сочетание отдельных компонентов позволяет решать разные терапевтические цели при лечении пациентов с кашлем в течение всего периода ОРИ.

Эффект применения ренгалина заключался не только в лечении самого кашля, но и в положительном влиянии на физическую и менталь-

ную составляющую здоровья, а также ночной сон пациентов. Позитивное влияние терапии нашло отражение в высоком индексе эффективности, который определили по итогам лечения врачи-исследователи.

## Заключение

Терапевтическое действие ренгалина проявлялось в эффективном купировании дневного и ночного кашля. Прогрессивное снижение интенсивности кашля начиналось с первого дня применения ренгалина и продолжалось на протяжении всего периода терапии. К завершению семидневного курса лечения тяжесть кашля уменьшилась почти на 100%; минимальная его выраженность в виде остаточных проявлений (однократные кратковременные эпизоды кашля в течение суток) сохранялась примерно у четверти участников исследования. Антитуссивная активность ренгалина сопоставима с эффективностью комбинированного препарата коделак®.

Положительные изменения состояния пациентов на фоне применения ренгалина приводили

к улучшению качества их жизни и ночного сна. Препарат оказывал противокашлевое действие, способствовал выздоровлению без развития вторичных бактериальных осложнений, хорошо переносился больными и сочетался с другими лекарственными средствами для лечения ОРИ и фоновой патологии.

Таким образом, на основании результатов исследования можно заключить, что ренгалин является эффективным и безопасным лекарственным средством лечения пациентов с кашлем на фоне ОРИ. Комбинированный состав и сочетанное действие его компонентов позволяет получить антитуссивный эффект в начальном периоде заболевания при сухом, раздражающем, нарушающем повседневную активность больного кашле, и протуссивный («оптимизирующий кашель») эффект в последующем, что в итоге помогает достичь основной терапевтической цели — излечения от кашля у большинства больных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Изд 2, М.: «Эхо», 2012; 128.
2. ERS guidelines on the assessment of cough. ERS Task Force. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G. et al. Eur Respir J 2007; 29: 1256—1276.
3. Pratter M.R. Cough and the Common Cold: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest 2006; 129: 59S—62S.
4. Dicipinigitis P.V., Colice G.L., Goolsby M.J. et al. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. Cough 2009; 5: 11.
5. Footitt J., Johnston S.L. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. Pulm Pharmacol Ther 2009; 22: 2: 108—113.
6. Canning B.J. Anatomy and Neurophysiology of the Cough Reflex. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 1: 33—47.
7. Bolser D.C. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. Chest 2006; 129: 1: 238—249.
8. 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; 129: 1: 222—273.
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. 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.
11. Bolser D.C., Degennaro F.C. Effect of codeine on the inspiratory and expiratory burst pattern during active cough in cats. Brain Res 1994; 662: 25—30.
12. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успех физиол наук 2013, 44: 3: 54—76.
13. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. Монография. — М.: 2005.
14. Ковалева В.Л., Зак М.С., Мартошев А.В. и др. Противокашлевая активность сверхмалых доз антител. III Международный симпозиум «Механизмы действия сверхмалых доз», Мат Москва 2002; 254—254.
15. Kovaleva V.L., Zak M.S., Martyushev A.V. et al. Antitussive activity of antibodies in ultralow doses. III International symposium «Mechanism of action of ultralow doses». М.: 2002: 273—273.
16. Kovaleva V.L., Zak M.S., Sergeeva S. Epstein O.I. Antitussive activity of antibodies in ultralow doses. XIV World Congress of Pharmacology «The New Century of Pharmacology». Moscone Convention Center, San Francisco, California, July 7—12, 2002. Abstract Volume. Pharmacologist 2002; 44: 2: Suppl 1: 227—228.
17. 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», Мат. М.: 2003: 721—721.
18. 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. М.: 2003; 721—721.
19. Сергеева С.А., Ковалева В.Л., Зак М.С., Эпштейн О.И. Исследование противокашлевой активности сверхмалых доз антител к брадикинину у морских свинок. Тезисы докладов IX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Материалы. М.: 2002; 694—694.
20. 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; 1: 61—64.
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—1253.
22. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б. Использование комбинированного препарата на основе лекарственных трав с кодеином в лечении острых респираторных заболеваний у детей. Вопр совр пед 2007; 6: 5: 96—99.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Акопов А. Л.* — д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии, заведующий отделением хирургической пульмонологии НИИ пульмонологии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Александрова Е. Б.* — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Поликлиника №5» Управления делами Президента Российской Федерации

*Илькович М. М.* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой пульмонологии ФПО с клиникой, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петер-

бургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Петров Д. В.* — к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии и клинической лабораторной диагностики с курсом ОВП ИПДО, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*Трофимов В. И.* — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии