

© Р.Ф. Хамитов, М.М. Илькович, А.Л. Акопов, М.П. Михайлузова, Д.В. Петров, Д.Н. Алпенидзе, Ю.С. Шаповалова, О.А. Козырев, Н.Ю. Абраменкова, В.Б. Шуньков, Е.Ф. Павлыш, С.Б. Ерофеева

РЕЗУЛЬТАТЫ МНОГОЦЕНТРОВОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ДВОЙНОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ РЕНГАЛИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ ПАЦИЕНТОВ

Р.Ф. ХАМИТОВ¹, М.М. ИЛЬКОВИЧ², А.Л. АКОПОВ², М.П. МИХАЙЛУСОВА³, Д.В. ПЕТРОВ⁴, Д.Н. АЛПЕНИДЗЕ⁵, Ю.С. ШАПОВАЛОВА⁶, О.А. КОЗЫРЕВ⁷, Н.Ю. АБРАМЕНКОВА⁸, В.Б. ШУНЬКОВ⁹, Е.Ф. ПАВЛЫШ¹⁰, С.Б. ЕРОФЕЕВА¹¹

¹ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России

³ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

⁴ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России

⁵С-Пб ГБУЗ «Городская поликлиника №117», г. Санкт-Петербург

⁶ДКБ ОАО «Российские железные дороги», г. Челябинск

⁷ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

⁸ОГБУЗ «Поликлиника №6», г. Смоленск

⁹НУЗ «ДКБ ОАО «Российские железные дороги», г. Санкт-Петербург

¹⁰С-Пб ГБУЗ «Городская поликлиника №25 Невского района», г. Санкт-Петербург

¹¹ООО Клиника «Бессалар», г. Москва

38



Наиболее частой причиной кашля служат острые респираторные инфекции (ОРИ). Непродуктивный кашель значительно нарушает дневную активность и ночной сон и требует активного лечения. Цель – оценка эффективности и безопасности новой жидкой лекарственной формы Ренгалина в лечении кашля при ОРИ верхних дыхательных путей (ВДП) у взрослых пациентов. Материал и методы. В исследовании участвовали 344 пациента (средний возраст 39,5±13,9 лет) с клинически установленным диагнозом ОРИ верхних дыхательных путей с непродуктивным кашлем продолжительностью не менее 12 ч и не более 3 дней. Длительность наблюдения составила 8 сут. Первичными конечными точками была доля пациентов с улучшением/отсутствием кашля, продолжительность кашля (оценка с помощью шкалы тяжести кашля). Результаты. Доля пациентов с улучшением или отсутствием кашля через 3 дня лечения составила 50 [52] против 37 [38]% в группе Плацебо (p=0,018 [p=0,011]), через 7 дней лечения – 95 [96] и 93 [94]% соответственно (p=0,42 [p=0,36]). Итогом терапии Ренгалином стало значимое сокращение длительности кашля (p=0,0024 [p=0,0019]). За 7 дней лечения выраженность дневного кашля уменьшилась до 1,0±0,9 [1,0±0,8] баллов в группе Ренгалина и 1,2±0,9 [1,2±0,9] баллов в группе плацебо; ночного до 0,1±0,4 [0,1±0,4] баллов и 0,3±0,5 [0,3±0,6] баллов в группах соответственно (p < 0,0001 [p < 0,0001]). Наибольшая эффективность Ренгалина была отмечена в течение ночи (p=0,0011 [p=0,0008]). По окончании трех дней терапии Ренгалином врач назначил муколитик амброксол 32[32%] пациентов, после 3 дней плацебо – 41[43%] участников (p=0,08 [p=0,04]). По оценкам врачей, терапевтическая эффективность в группе Ренгалина по шкале CGI-EI была значимо выше по сравнению с результатами в группе плацебо (p=0,02 [p=0,02]). Частота нежелательных явлений значимо не различалась между группами Ренгалина и плацебо (p=0,37). Заключение. Жидкая лекарственная форма Ренгалина эффективна и безопасна для лечения кашля у взрослых пациентов с ОРИ.

Ключевые слова: кашель, острые респираторные инфекции, верхние дыхательные пути, Ренгалин.

Для цитирования: Р.Ф. Хамитов, М.М. Илькович, А.Л. Акопов, М.П. Михайлусова, Д.В. Петров, Д.Н. Алпенидзе, Ю.С. Шаповалова, О.А. Козырев, Н.Ю. Абраменкова, В.Б. Шуньков, Е.Ф. Павлыш, С.Б. Ерофеева. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности применения Ренгалина для лечения кашля при острой респираторной инфекции у взрослых пациентов. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2019;1\[27\]](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2019;1[27]):

EFFICACY AND SAFETY OF RENGALIN IN TREATMENT OF COUGH IN ADULTS WITH UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS: RESULTS OF A RANDOMIZED CONTROLLED DOUBLE BLIND TRIAL

R.F. HAMITOV¹, M.M. ILKOVICH², A.L. AKOPOV², M.P. MIHAILUSOVA³, D.V. PETROV⁴, D.N. ALPENIDZE⁵, YU.S. SHAPOVALOVA⁶, O.A. KOZYREV⁷, N.Y. ABRAMENKOVA⁸, V.B. SHUNKOV⁹, E.F. PAVLYSH¹⁰, S.B. EROFEEVA¹¹

¹ Kazan State Medical University, Russia

² I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

³ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴ Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

⁵ Municipal Polyclinic № 117, St. Petersburg, Russia

⁶ Chelyabinsk Road Clinical Hospital «Russian Railways», Chelyabinsk, Russia

⁷ Smolensk state medical University, Smolensk, Russia

⁸ Regional State Polyclinic № 6, Smolensk, Russia

⁹ Road Clinical Hospital «Russian Railways», St. Petersburg, Russia

¹⁰ Saint Petersburg State Municipal Polyclinic №25 of Nevsky district, St. Petersburg, Russia

¹¹ Clinic «Bessler», Moscow, Russia

Upper respiratory tract infections (URTI) are the most common cause of acute cough. Dry cough significantly disrupts daytime activity and night sleep and requires active treatment. Objective: efficacy and safety assessment of a new liquid dosage form of Rengalin in the treatment of cough in adults with URTI. Material and methods. We did a randomised controlled double blind trial of 344 patients (mean age 39,5±13,9 years) with the clinically established diagnosis of URTI; the duration of dry cough varied between 12 hours and 3 days. The observation time was 8 days. Primary efficacy endpoints were the percent of the patients with improvement or cough absence, cough duration (scored using a cough severity scale). Results. The improvement or cough absence after 3 days of treatment was 50 [52]% with Rengalin versus 37 [38]% with placebo (p=0,018 [p=0,011]), after 7 days of treatment – 95 [96]% and 93 [94]% respectively (p=0,42 [p=0,36]). The total duration of cough was significantly shorter with Rengalin (p=0,0024 [p=0,0019]). Within 7 days of treatment, the daily cough severity decreased to 1,0±0,9 [1,0±0,8] points with rengalin and 1,2±0,9 [1,2±0,9] points with placebo; night cough to 0,1±0,4 [0,1±0,4] points and 0,3±0,5 [0,3±0,6] points in groups, respectively (p <0,0001 [p <0,0001]). The highest efficacy of Rengalin was observed during the night (p=0,0011 [p=0,0008]). After 3-day course of the Rengalin therapy, 32[32%] of the patients were treated with ambroxol versus 41[43%] in the placebo group (p=0,08 [p=0,04]). The therapeutic efficacy in the Rengalin group (CGI-EI scale) was higher than in the placebo group (p=0,02 [p=0,02]). Rengalin didn't increase adverse events frequency (p=0,37). Conclusion. The liquid dosage form of Rengalin was effective and well tolerated in the treatment of cough in adults with URTI.

Key words: cough, upper respiratory tract infections, Rengalin.

For citation: R.F. Hamitov, M.M. Ilkovich, A.L. Akopov, M.P. Mihailusova, D.V. Petrov, D.N. Alpenidze, Yu.S. Shapovalova, O.A. Kozyrev, N.Y. Abramenkova, V.B. Shunkov, E.F. Pavlysh, S.B. Erofeeva. Efficacy and safety of rengalin in treatment of cough in adults with upper respiratory tract infections: results of a randomized controlled double blind trial. Doi: [https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2019;1\[27\]](https://dx.doi.org/10.18565/Терапия.2019;1[27]):

Кашель – одна из самых частых причин обращения к врачу первичного звена пациентов любого возраста. Он является мультидисциплинарной проблемой, что связано с множеством причин его развития. Среди них болезни органов дыхания, ЛОР-органов, сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, курение, прием ряда лекарственных препаратов и др. [1].

Чаще всего кашель вызывают острые респираторные инфекции (ОРИ). Повышение чувствительности ирритативных рецепторов и нарушение мукоцилиарного клиренса в результате вирусиндуцированного воспаления служат причинами кашля, физиологическая роль которого заключается в восстановлении нормальной проходимости дыхательных путей [1–4]. В первые дни ОРИ сухой, надсадный, нарушающий дневную активность и ночной сон кашель требует активного лечения [1, 3, 4].

Лечение кашля после установления его причины должно быть этиотропным и патогенетическим. При ОРИ вирусной этиологии проведение этиотропной терапии затруднено ввиду отсутствия противовирусных препаратов целенаправленного действия. Отхаркивающие, муколитические и противокашлевые препараты являются симптоматическими средствами. Современные подходы к лечению кашля складываются из мероприятий по улучшению дренажной функции бронхов и восстановлению адекватного мукоцилиарного клиренса [3, 5].

Задача врача состоит в выборе лекарственного препарата в зависимости от клинической ситуации в пользу терапии, повышающей эффективность кашля (протуссивной), или предупреждения и устранения кашля (антитуссивной) [1]. Кроме того, необходимо учитывать тот факт, что ключевым фактором патогенеза кашля при ОРИ является воспалительная реакция дыхательных путей.

Являясь защитным рефлексом, кашель может вызывать выраженный дискомфорт и негативно влиять на качество жизни пациента. В этих случаях применяют противокашлевые препараты центрального и периферического действия, которые улучшают самочувствие и уменьшают риск возникновения осложнений кашля [1, 3, 4, 6, 7]. Однако длительность применения препаратов этой группы ограничена ввиду изменения характера кашля и опасности застоя секрета в дыхательных путях и его инфицирования. Для последующей терапии необходима смена препарата на лекарственное средство с протуссивной активностью.

Выходом из подобной ситуации может стать применение комбинированного противокашлевого препарата, выбор которого в настоящее время ограничен. Международные руководства рекомендуют для расширения возможностей терапии кашля при ОРИ создание и проведение клини-

ческих исследований новых эффективных и безопасных многокомпонентных, в том числе безрецептурных, лекарственных средств для лечения кашля [8].

Ренгалин (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг») – комплексный препарат для лечения кашля. Активными компонентами его служат антитела в релиз-активной форме к брадикинину (РА АТ к брадикинину), гистамину (РА АТ к гистамину) и морфину (РА АТ к морфину). Фармакологические эффекты препарата обеспечиваются высвобождением особой активности (релиз-активности) в результате технологической обработки исходных антител к молекулам-регуляторам, влияющим на различные звенья кашлевого рефлекса [9]. Ренгалин модифицирует эндогенные молекулы (брадикинин, гистамин и эндогенные опиоиды), изменяя их взаимодействие со своими рецепторами, участвующими в формировании кашля [10–14]. Препарат тормозит центральные звенья кашлевого рефлекса и блокирует передачу болевых импульсов к коре головного мозга, оказывая влияние на кашлевой центр и афферентные нервные волокна дыхательных путей. Ренгалин уменьшает гиперреактивность бронхов, оказывает противовоспалительное, противоотечное, антиаллергическое, спазмолитическое действие, что способствует устранению раздражения слизистой дыхательных путей, а также улучшению дренажной функции бронхов и отхождению мокроты, т.е. оказывает протуссивный эффект. Препарат не вызывает угнетения дыхания, привыкания, лекарственной зависимости, не обладает наркотическим и снотворным действием [12–14].

Ренгалин выпускается в виде таблеток для рассасывания и разрешен к применению у взрослых и детей с 3-летнего возраста. Новая жидкая лекарственная форма была специально разработана как наиболее удобная для дозирования и применения у пациентов различного возраста. В данной публикации представлены результаты завершеного клинического исследования новой жидкой лекарственной формы Ренгалина (раствора для приема внутрь).

Целью настоящего клинического исследования стала оценка безопасности и клинической антитуссивной (противокашлевой) и протуссивной (оптимизирующей кашель) эффективности жидкой лекарственной формы препарата Ренгалин в лечении кашля при ОРИ верхних дыхательных путей у взрослых пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования. Проведено рандомизированное параллельно-групповое двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное многоцентровое клиническое исследование III фазы.

Перед началом процедур все участники исследования подписывали форму информированного согласия на участие в клиническом исследовании.

В целях сохранения конфиденциальности каждому пациенту при рандомизации присваивался персональный код. Рандомизация проводилась с помощью генератора случайных чисел, исходя из соотношения исследуемых групп 1:1. Участники, соответствующие критериям включения/невключения, были рандомизированы в две группы: пациенты 1 группы принимали Ренгалин по схеме в течение 7 дней, пациенты 2 группы – плацебо по схеме приема Ренгалина. В данном исследовании применялся двойной слепой дизайн. Раствор Ренгалина и плацебо имели одинаковый вид и органолептические свойства. Начиная с четвертого дня пациентам обеих групп при наличии показаний (кашель с отделением вязкой мокроты) врач назначал муколитик амброксол (Лазолван®, Boehringer Ingelheim International (Германия)). Наблюдение за пациентами продолжалось еще в течение 3 дней, общая продолжительность лечения и наблюдения составила до 8 сут. Пациенты трижды осматривались врачом: на 1-й (визит 1), 4-й (визит 2) и 8-й (визит 3) дни. В течение 7 сут пациенты 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 проводились лабораторные исследования, регистрировали наличие и характер нежелательных явлений (НЯ) в период терапии, их связь с приемом препарата.

Критерии соответствия. Критериями включения амбулаторных пациентов от 18 лет и старше в исследование были клинические симптомы ОРИ верхних дыхательных путей – острого фарингита, ларингита, ларинготрахеита, трахеита. Выраженность непродуктивного кашля, которую оценивали по сумме дневного и ночного кашля в баллах по специализированной «Шкале тяжести кашля» [1, 15], должна была составлять ≥ 4 баллов (частый, болезненный кашель, оказывающий влияние на повседневную активность либо нарушающий ночной сон) за предшествующие 24 ч, продолжительность кашля – от 12 ч до 3 дней: все это являлось показанием для назначения противокашлевой терапии. Обязательным условием было применение и соблюдение методов контрацепции пациентами репродуктивного возраста обоего пола.

Пациент не включался в исследование, если:

- на момент включения он нуждался в назначении мукоактивных препаратов;
- у него отмечался влажный/продуктивный кашель, ОРИ нижних дыхательных путей, острая дыхательная недостаточность;

- имелось подозрение на бактериальную инфекцию, в том числе пневмонию;

- наблюдалось обострение/декомпенсация хронических заболеваний, включая хронические заболевания органов дыхания.

Кроме того, критериями не включения были наличие в анамнезе хронических заболеваний центральной нервной системы (воспалительных, дегенеративных, полиневропатии, эпилепсии), злокачественных новообразований, сахарного диабета, наследственной непереносимости фруктозы (вследствие наличия в составе исследуемого препарата мальтитола), непереносимости любого из компонентов лекарственных препаратов, используемых в лечении, курение, употребление наркотиков, алкоголя, беременность/кормление грудью/нежелание соблюдать методы контрацепции, психические заболевания пациента, участие в других клинических исследованиях в течение 3 предшествующих месяцев.

В процессе лечения пациентам разрешался прием препаратов для терапии ОРИ верхних дыхательных путей, а также других лекарственных средств, которые не входили в список запрещенных препаратов. К последним в исследовании были отнесены противокашлевые, антигистаминные, бронхолитические, отхаркивающие средства, глюкокортикостероиды, ингибиторы АПФ, комбинированные лекарства, содержащие Н1-гистаминоблокаторы. При этом за 1 мес 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.

Условия проведения. Проведение рандомизированного клинического исследования было реализовано на базе 12 медицинских организаций (клинических центров), осуществляющих амбулаторно-поликлиническую помощь и расположенных в разных городах России, в том числе в Москве, Санкт-Петербурге, Ярославле, Казани, Смоленске, Челябинске.

Продолжительность исследования. Исследование проводилось в период с ноября 2012 г. по декабрь 2014 г. В связи с недостаточным набором пациентов, запланированным протоколом, исследование было пролонгировано до декабря 2016 г. Таким образом, его продолжительность составила 4 года. В соответствии с планом проводился промежуточный анализ на момент включения 52 пациентов в каждую группу в соответствии с критериями включения/невключения.

Описание медицинского вмешательства. Обследование пациентов включало определение исходной тяжести кашля (по «Шкале тяжести кашля»), осуществлялся сбор жалоб, анамнеза,

оценка витальных функций, физикальное обследование, регистрировалась сопутствующая терапия, проводились лабораторные исследования для оценки безопасности проводимой терапии (клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимические маркеры).

Исследуемый препарат (Ренгалин или плацебо) назначался в первые три дня лечения по 2 мерных ложки (10 мл) 3 раза в сутки, затем в последующие 4 дня по 1 мерной ложке (5 мл) 3 раза в день вне приема пищи. Приверженность пациента исследуемой терапии (комплаентность) определялась на основании подсчета возвращенного препарата на заключительном визите по формуле:

$$N = (Q_{\text{выд.}} - Q_{\text{возвр.}}) / Q_{\text{должн.}} \times 100\%,$$

где N – уровень комплаентности, $Q_{\text{выд.}}$ – объем выданного раствора, $Q_{\text{возвр.}}$ – объем раствора, возвращенного пациентов, $Q_{\text{должн.}}$ – необходимый объем раствора на курс лечения в соответствии со схемой лечения.

Начиная с четвертого дня пациентам обеих групп при наличии показаний (кашель с отделением вязкой мокроты) врач назначал муколитик амброксол (Лазолван®, сироп 30 мг/5 мл) по 1 чайной ложке (5 мл) 3 раза в сутки независимо от приема пищи.

Пациентам разрешался прием препаратов для 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).

Первичными конечными точками исследования служили доли пациентов с улучшением или полным исчезновением кашля на 4 и 7 дни наблюдения. 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. Вторичными конечными точками были динамика выраженности кашля и катарального синдрома в целом, других синдромов ОРВИ (лихорадочного, общеинтоксикационного), частота генерализации респираторной инфекции и бактериальных осложнений, степень удовлетворенности препаратом лечащими врачами.

Анализ в подгруппах в настоящем клиническом исследовании не был запланирован.

Методы регистрации результатов лечения. Для определения выраженности кашля применяли специализированную 6-точечную шкалу оценки его тяжести (0 баллов – отсутствие кашля, 5 баллов – тяжелый кашель) [1, 15]. Пациенты регистрирова-

ли в дневнике число эпизодов дневного и ночного кашля, описывали характер кашля (сухой/непродуктивный или влажный/продуктивный), результаты измерения температуры тела утром и вечером. Общая продолжительность кашля определялась как количество дней, потребовавшихся для излечения пациента. Показатель рассчитывался исходя из положения об отсутствии кашля при уровне суммарной оценки дневного и ночного кашля равной 2 баллам. Выраженность других симптомов ОРВИ 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 Минздрава России №523 от 20.11.2012 и №463882-20-1 от 05.11.2014 г. на его продление, 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 Superiority (проверка гипотезы о превосходстве эффективности исследуемого препарата над контрольным). Величина клинически значимого различия «δ» принималась равной 10%. Мощность статистических критериев « $P=(1-\beta)$ » принималась равной 80%. Вероятность ошибки первого рода «α» допускалась менее 5% (вероятность ошибочного принятия альтернативной гипотезы – менее 0,05).

Методы статистического анализа данных. Обработка данных и все статистические расчеты по данному протоколу производились с использованием статистического пакета SAS-9.4 (Statistical Analysis System, США). При анализе первичных критериев эффективности сформулированы четыре гипотезы, в связи с чем применялись поправки на множественность (поправка Бонферрони), уровень значимости при анализе первичных критериев был установлен равным $(0,05/4)=0,0125$, для оцениваемых параметров были построены $(100-1,25)\%=98,75\%$ -ные доверительные интервалы.

Параметрический анализ осуществлялся с помощью критерия χ^2 для пропорций и Т-критерия Стьюдента для непрерывных величин, непараметрический – с помощью точного критерия Фишера и критерия Краскела–Уоллиса. В результате выполнения проверки на нормальность было установлено, что длительность непродуктивного кашля и общая длительность кашля являются ненормально распределенными величинами.

Таблица 1. Демографические показатели пациентов в группах исследования

Показатель	Группа Ренгалина	Группа Плацебо	Всего	Статистика
ITT-анализ	N=173	N=165	N=338	
Возраст, лет				
Mean±SD	39,1±13,7	39,9±14,2	39,5±13,9	
Медиана	37	39	38	$\chi^2=1,2$; p=0,2655
Min	18	18	18	
Max	76	77	77	
Пол, n (%)				
Мужчины	54 (31,2)	46 (27,9)	100 (29,6)	$\chi^2=0,5$; p=0,5019
Женщины	119 (68,8)	119 (72,1)	238 (70,4)	
PP-анализ	N=164	N=154	N=318	
Возраст, лет				
Mean±SD	39,4±13,8	40,8±14,2	40,1±14,0	
Медиана	37	40	39	$\chi^2=2,3$; p=0,1303
Min	18	18	18	
Max	76	77	77	
Пол, n (%)				
Мужчины	51 (31,1)	41 (26,6)	92 (28,9)	$\chi^2=0,8$; p=0,3792
Женщины	113 (68,9)	113 (73,4)	226 (71,1)	

Примечания. Возраст пациентов анализировался с помощью непараметрического однофакторного анализа медиан (χ^2 Median One-Way Analysis). Mean±SD – среднее значение и его стандартное отклонение. Min – минимальное значение. Max – максимальное значение. Сравнение групп по полу проводилось с помощью критерия χ^2 .

В связи с этим для соответствующих критериев был проведен анализ по методу Каплана–Мейера (z-тест для средних значений и логарифмический ранговый критерий для функций выживаемости). Результаты пациентов, у которых кашель не купировался полностью за время участия в исследовании или же сухой кашель не трансформировался во влажный, включались в анализ как неполные (цензурированные).

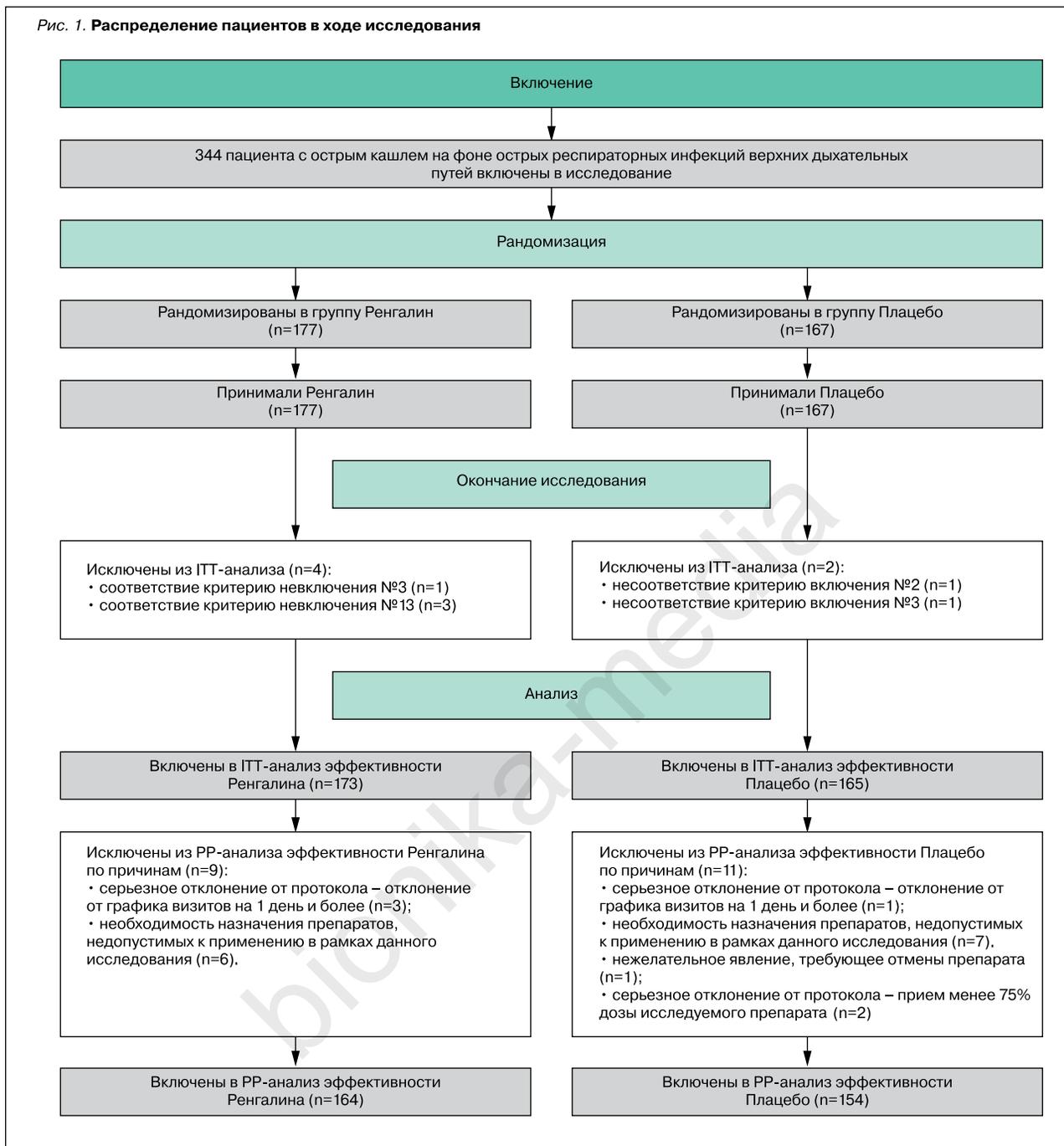
РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика участников исследования. Всего подписали информированное согласие и были включены в исследование 344 пациента, на основании данных которых проводили анализ безопасности. В ходе исследования было выявлено, что 6 пациентов (4 из группы Ренгалина и 2 группы плацебо) были включены в исследование ошибочно, так как не соответствовали критериям включения либо у них присутствовали критерии невключения. Выборку для ITT-анализа эффективности составили 338 пациентов (173 пациента группы Ренгалина и 165 – из группы плацебо). Еще 20 пациентов (n=9 в группе Ренгалина и n=11 в груп-

пе плацебо) завершили участие в исследовании досрочно, их данные были исключены из анализа по разным причинам. Таким образом, выборку для PP-анализа составили 318 пациентов, в том числе 164 – группы Ренгалина и 154 – группы плацебо (результаты PP-анализа приведены в квадратных скобках). Движение пациентов в ходе исследования представлено на *рис. 1*.

Пациенты обеих групп не имели различий по демографическим и исходным клиническим характеристикам. Демографические данные представлены в *табл. 1*, исходные клинические характеристики участников исследования – в *табл. 2*. У всех пациентов ведущим симптомом был сухой (непродуктивный) кашель, снижающий дневную активность и приводящий к нарушению или прерыванию сна, что являлось показанием для назначения противокашлевой терапии. Кроме кашля, наиболее выраженными были другие проявления катарального синдрома (назальная обструкция, ринорея, чихание, боль в горле). Различные сопутствующие заболевания имели 45,1 [45,7]% пациентов группы Ренгалина и 48,5 [50,6]% группы плацебо. Чаще других заболеваний, участники исследования имели патологию сердечно-сосуди-

Рис. 1. Распределение пациентов в ходе исследования



44

стой (13,9 и 16,3% в группах Ренгалина и плацебо), костно-мышечной системы (11,0 и 12,1%), болезни желудочно-кишечного тракта (9,8 и 10,3%) и гепатобилиарной системы (6,4 и 2,4%), органа зрения (7,5 и 3,0%). Большинство (около 90%) пациентов получали разрешенные к применению лекарственные средства, включая сосудосуживающие назальные капли и спреи, местные антисептические растворы, анальгетики, противовирусные препараты и иммуномодуляторы. По частоте сопутствующих заболеваний ($p=0,821$ [$p=0,688$]) и применения препаратов сопутствующей терапии ($p=0,248$ [$p=0,171$]) группы также значимо не различались.

Необходимо отметить, что пациенты обеих групп, исключенные из анализа эффективности,

не имели различий по исходным характеристикам выраженности симптомов ОРИ, встречаемости сопутствующих заболеваний и применению сопутствующей терапии.

Анализ комплаентности, проведенный по результатам подсчета возвращенного препарата на последнем визите через 7 дней лечения, продемонстрировал высокий уровень приверженности пациентов назначенной терапии: $99,5 \pm 5,6$ [$99,9 \pm 4,4$] % в группе Ренгалина и $99,0 \pm 9,8$ [$100,4 \pm 4,4$] % в группе плацебо.

Основные результаты исследования: оценка эффективности. Результаты оценки эффективности по основным критериям представлены в табл. 3 и 4. Лечение Ренгалином увеличивало долю пациентов

Таблица 2. Исходные характеристики кашля и других клинических симптомов острой респираторной инфекции верхних дыхательных путей

Показатель	Группа				Статистика	
	Ренгалин		Плацебо		ITT	PP
	ITT	PP	ITT	PP		
	173	164	165	154		
Длительность кашля, сутки						
Mean±SD	1,5±0,6	1,5±0,6	1,3±0,5	1,3±0,5	$\chi^2=6,9;$ $p=0,0084^*$	$\chi^2=5,3;$ $p=0,0219$
Медиана	1	1	1	1		
Min	0	0	0	0		
Max	3	3	3	3		
Тяжесть кашля (по данным объективного осмотра врача), баллы**						
Mean±SD	2,1±0,4	2,1±0,4	2,1±0,4	2,1±0,4	$\chi^2=0,4;$ $p=0,5491$	$\chi^2=0,0;$ $p=0,8775$
Медиана	2	2	2	2		
Min	1	1	1	1		
Max	3	3	3	3		
Тяжесть кашля (по данным дневника пациента, 1-е сутки), баллы***						
Дневного	Mean±SD	2,1±0,4	2,1±0,4	2,1±0,4	$\chi^2=0,4;$ $p=0,5491$	$\chi^2=0,0;$ $p=0,8775$
	Медиана	2	2	2		
	Min	1	1	1		
	Max	3	3	3		
Ночного	Mean±SD	2,1±0,4	2,1±0,4	2,1±0,4	$\chi^2=0,4;$ $p=0,5491$	$\chi^2=0,0;$ $p=0,8775$
	Медиана	2	2	2		
	Min	1	1	1		
	Max	3	3	3		
Температура тела, °C						
Mean±SD	37,1±0,4	37,1±0,4	37,2±0,5	37,2±0,5	$\chi^2=4,1;$ $p=0,0427$	$\chi^2=3,6;$ $p=0,0572$
Медиана	37,2	37,2	37,2	37,2		
Min	36,2	36,2	34,8	34,8		
Max	38,5	38,5	38,7	38,6		
Симптомы интоксикации (Mean±SD), баллы	7,1±3,9	7,1±3,9	7,5±4,0	7,6±4,1	$\chi^2=2,5;$ $p=0,1118$	$\chi^2=3,7;$ $p=0,0536$
Катаральные симптомы (Mean±SD), баллы	5,9±2,3	5,9±2,3	5,6±2,2	5,8±2,3	$\chi^2=1,4;$ $p=0,2321$	$\chi^2=0,7;$ $p=0,3893$

Примечания. *Анализ данных проводили с использованием однофакторного анализа медиан в связи с отсутствием нормального распределения большинства показателей (χ^2 Median One-Way Analysis).

** Тяжесть кашля оценивалась врачом на визите по 4-балльной шкале оценки тяжести симптомов, где 0 – отсутствие симптома, 1 – легкая, 2 – средняя, 3 – тяжелая степень.

***Тяжесть кашля по данным дневника пациента по ШТК.

Таблица 3. Доли пациентов с улучшением или отсутствием кашля на 4 и 7 дни лечения в двух группах

Выборка	ITT-анализ		PP-анализ		ITT-анализ		PP-анализ	
	Ренгалин (N=173)	Плацебо (N=165)	Ренгалин (N=164)	Плацебо (N=154)	Ренгалин (N=173)	Плацебо (N=165)	Ренгалин (N=164)	Плацебо (N=154)
	День 4				День 7			
Количество пациентов с улучшением или отсутствием кашля, n(%)	86 (50)	61 (37)	85 (52)	58 (38)	165 (95)	154 (93)	158 (96)	145 (94)
Diff C-T и ее 98,75% Cldiff	13 [-0,6÷26]%		14 [0,4÷28]%		2,0 [-4,2÷8,3]%		2,2 [-3,8÷8,2]%	
Статистика χ^2 и P-value	$\chi^2=5,6$ P=0,018		$\chi^2=6,4$ P=0,011		$\chi^2=0,7$ P=0,42		$\chi^2=0,8$ P=0,36	

Примечания. Diff C-T – разность долей между группами C (Control)/Ренгалин и T (Test/Плацебо). Сравнение показателей в группах проводилось с помощью критерия χ^2 .

Таблица 4. Длительность непродуктивного кашля и общая продолжительность кашля

Выборка	ITT-анализ		PP-анализ	
	Ренгалин (N=173)	Плацебо (N=165)	Ренгалин (N=164)	Плацебо (N=154)
Длительность непродуктивного кашля				
Mean±SE, дни*	4,20±0,14	3,52±0,16	4,16±0,15	3,51±0,16
Diff C-T и ее 98,75% Cldiff	-0,68 [-1,21, -0,14]		-0,65 [-1,20, -0,11]	
Z-статистика и P-value	Z=-3,2 P=0,002		Z=-3,0 P=0,003	
Логранговый критерий, P-value	P=0,004		P=0,007	
Общая продолжительность кашля				
Mean±SE, дни*	4,37±0,11	4,84±0,11	4,32±0,11	4,81±0,11
Diff C-T и ее 98,75% Cldiff	0,47 [0,08, 0,85]		0,49 [0,1, 0,89]	
Z-статистика и P-value	Z=3,03 P=0,0024		Z=3,11 P=0,0019	
Логранговый критерий, P-value	P=0,0008		P=0,0007	

Примечания. *Использована приближенная оценка среднего и стандартной ошибки, полученная в ходе анализа выживаемости. Mean – среднее значение, SE – стандартная ошибка среднего (представленные данные оценивались с помощью анализа выживаемости). Diff C-T – разность долей в группах (Ренгалин – плацебо).

с улучшением или отсутствием кашля через 3 дня терапии (табл. 3). Доля таких пациентов составила 50[52]% (против 37[38]% в группе плацебо), результаты значимо различались в выборке пациентов, получивших предусмотренную протоколом терапию в полном объеме (p=0,018 [p=0,011]). Анализ полученных данных, проведенный по результатам 7-го дня лечения, также свидетельствовал о преобладании пациентов с улучшением/отсутствием кашля в основной группе, однако результаты оказались незначимыми (p=0,42 [p=0,36]).

Длительность непродуктивного кашля у пациентов составила 4,20±0,14 [4,16±0,15] дней в группе Ренгалина и 3,52±0,16 [3,51±0,16] дней в группе плацебо (см. табл. 4). Необходимо отметить, что изменение характера кашля с сухого на влажный происходило лишь у 32% пациентов группы Ренгалина, у остальных пациентов, принимающих Ренгалин, кашель излечивался, минуя трансфор-

мацию во «влажный». Продолжительность непродуктивного кашля (4,20±0,14 [4,16±0,15]) и общая продолжительность кашля (4,37±0,11 [4,32±0,11]) на фоне лечения Ренгалином практически совпали (p=0,34 [p=0,39]). Вероятно, с этим фактом был связан результат сравнения продолжительности периодов непродуктивного кашля в двух группах.

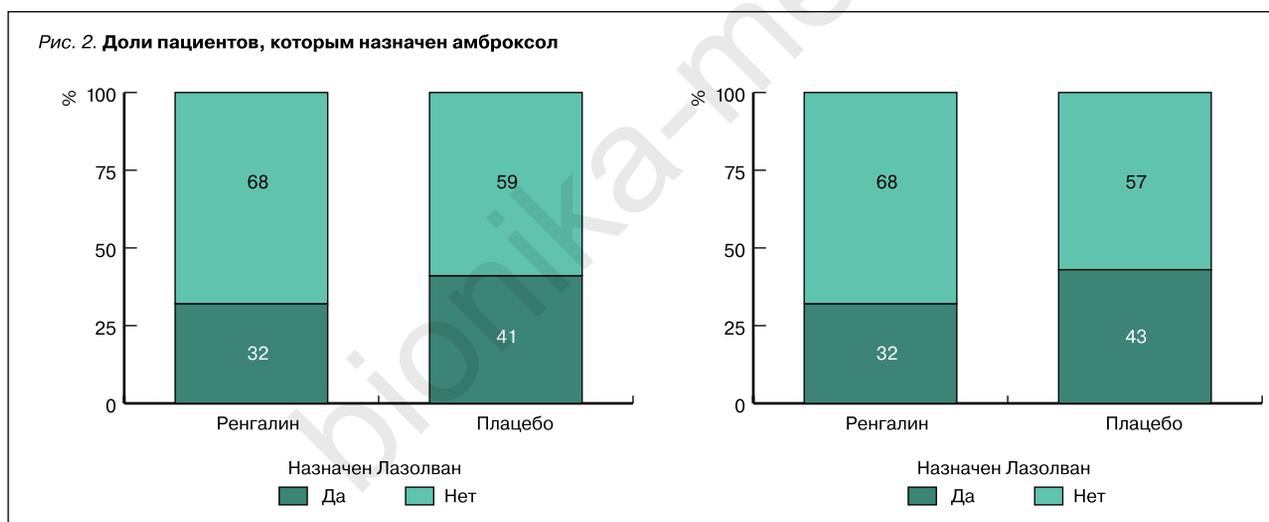
Итогом терапии Ренгалином стало значимое сокращение общей длительности кашля, о чем свидетельствовали результаты статистического анализа, основанного на z-статистике (p=0,0024 [p=0,0019]), и логранговый критерий функций выживаемости (p=0,0008 [p=0,0007]).

Тяжесть кашля по результатам балльной оценки самих участников исследования прогрессивно снижалась в обеих группах (табл. 5). За 7 дней лечения выраженность дневного кашля уменьшилась до 1,0±0,9 [1,0±0,8] баллов в группе Ренгалина и 1,2±0,9 [1,2±0,9] баллов в группе

Таблица 5. Тяжесть дневного и ночного кашля в баллах в процессе лечения по данным дневников пациентов

Выборка	ITT-анализ		PP-анализ		ITT-анализ		PP-анализ	
	Дневной кашель				Ночной кашель			
Группа	Ренгалин (N=173)	Плацебо (N=165)	Ренгалин (N=164)	Плацебо (N=154)	Ренгалин (N=173)	Плацебо (N=165)	Ренгалин (N=164)	Плацебо (N=154)
1 сутки	3,4±0,7	3,5±0,7	3,3±0,7	3,5±0,7	2,2±0,9	2,4±0,9	2,2±0,9	2,5±0,9
2 сутки	3,2±0,7	3,3±0,7	3,2±0,7	3,3±0,7	1,8±1,0	2,1±1,0	1,8±0,9	2,1±1,0
3 сутки	2,7±0,8	2,9±0,8	2,6±0,8	2,8±0,8	1,2±0,9	1,6±1,0	1,2±0,9	1,6±1,0
4 сутки	2,3±0,8	2,6±0,8	2,3±0,8	2,6±0,8	0,9±0,9	1,2±1,0	0,9±0,9	1,2±1,0
5 сутки	2,0±0,8	2,1±0,9	1,9±0,8	2,1±0,9	0,6±0,7	0,9±0,8	0,6±0,7	0,9±0,8
6 сутки	1,5±0,8	1,7±0,9	1,5±0,8	1,7±0,9	0,3±0,5	0,4±0,7	0,3±0,5	0,4±0,7
7 сутки	1,0±0,9	1,2±0,9	1,0±0,8	1,2±0,9	0,1±0,4	0,3±0,5	0,1±0,4	0,3±0,6
Фактор «Препарат»	$\chi^2=0,01$ P=0,91		$\chi^2=0,03$ P=0,87		$\chi^2=0,15$ P=0,7		$\chi^2=0,03$ P=0,86	
Фактор «Сутки»	$\chi^2=293,7$ P<0,0001		$\chi^2=275,6$ P<0,0001		$\chi^2=273,5$ P<0,0001		$\chi^2=258,5$ P<0,0001	
Взаимодействие «Препарат * Сутки»	$\chi^2=4,4$ P<0,49		$\chi^2=4,99$ P<0,42		$\chi^2=8,6$ P<0,12		$\chi^2=10,9$ P<0,053	

Примечания. Результаты представлены в виде Mean±SD, Mean – среднее значение, SD – стандартное отклонение.



плацебо, что указывало на наличие единичных (не более двух) эпизодов кашля в течение дня. В результате лечения ночной кашель уменьшился до 0,1±0,4 [0,1±0,4] баллов и 0,3±0,5 [0,3±0,6] баллов в группах Ренгалина и плацебо соответственно, что означало полное отсутствие ночного кашля или однократный эпизод кашля во время ночного сна.

Частота эпизодов кашля в течение 7 дней лечения Ренгалином уменьшилась с 26,9±19 [26,6±19,2] до 4±8,1 [3,4±4,9]; в группе плацебо – с 23,4±15,6 [23,1±13,3] до 4,3±5,2 [4,3±5,3] (табл. б). Наибольшая эффективность Ренгалина была отмечена в течение ночи, когда кашель существенно нарушал сон пациентов. Значимо меньшее число эпизодов ночного кашля отмечалось в период монотерапии Ренгалином, т.е. на 2 (p=0,038 [0,023]) и 3 (p=0,002 [p=0,001]) сут, а также на

4–7 сут, когда часть пациентов получала комбинацию Ренгалин + амброксол. Среднее значение показателя за весь период лечения снизилось с 3,1±2,8 [3,1±2,8] баллов до 0,1±0,4 [0,1±0,4] баллов у пациентов группы Ренгалина и с 3,2±2,1 [3,2±2,1] до 0,3±0,6 [0,3±0,6] баллов в группе плацебо, дисперсионный анализ подтверждал превосходство Ренгалина (p=0,0011 [p=0,0008]).

В соответствии с дизайном исследования по окончании трех дней терапии Ренгалином врач назначил муколитик амброксол 32% [32%] пациентов, после 3 дней Плацебо дополнительная муколитическая терапия понадобилась 41% [43%] участников (рис. 2). Результаты PP-анализа показали значимое преимущество исследуемого препарата над плацебо-терапией по данному показателю ([p=0,04]).

Таблица 6. Число эпизодов дневного и ночного кашля в баллах в процессе лечения по данным дневников пациентов

Выборка Группа	ИТТ-анализ			РР-анализ		
	Ренгалин (N=173)	Плацебо (N=165)	P-Value	Ренгалин (N=164)	Плацебо (N=154)	P-Value
Дневной кашель						
1 сутки	26,9±19	23,4±15,6	0,182	26,6±19,2	23,1±13,3	0,385
2 сутки	22,6±19	20,9±12,6	0,889	21,8±17,8	20,6±10,9	0,597
3 сутки	17,2±14	16,7±10,7	0,684	16,6±13,6	16,6±9,9	0,409
4 сутки	13,3±11,9	12,9±8,9	0,696	12,4±9,7	13,0±9,0	0,379
5 сутки	9,8±10,4	9,8±7,8	0,700	8,9±6,9	9,9±7,9	0,358
6 сутки	6,9±9,1	7,1±6,6	0,396	6,2±6,1	7,2±6,8	0,294
7 сутки	4±8,1	4,3±5,2	0,196	3,4±4,9	4,3±5,3	0,165
Фактор «Препарат»	F=0,2 P=0,63			F=1,1 P=0,31		
Фактор «Сутки»	F=1020,6 P <0,0001			F=984,4 P <0,0001		
Взаимодействие «Препарат * Сутки»	F=1,2 P=0,3			F=1,2 P=0,29		
Ночной кашель						
1 сутки	3,1±2,8	3,2±2,1	0,214	3,1±2,8	3,2±2,1	0,166
2 сутки	2,6±4,4	2,6±1,8	0,038	2,6±4,5	2,6±1,8	0,023
3 сутки	1,7±2,3	1,9±1,5	0,002	1,6±2,3	1,9±1,5	0,001
4 сутки	1,2±2,2	1,5±1,8	0,004	1,1±2,1	1,4±1,8	0,007
5 сутки	0,7±1	0,9±1,1	0,004	0,7±1	0,9±1,1	0,002
6 сутки	0,4±0,8	0,5±0,8	0,012	0,3±0,8	0,5±0,8	0,018
7 сутки	0,1±0,4	0,3±0,6	0,002	0,1±0,4	0,3±0,6	0,004
Фактор «Препарат»	F=10,9 P =0,0011			F=11,5 P =0,0008		
Фактор «Сутки»	F=663,0 P <0,0001			F=650,1 P <0,0001		
Взаимодействие «Препарат * Сутки»	F=1,5 P =0,17			F=1,8 P =0,11		

Примечания. Результаты представлены в виде Mean±SD, Mean – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

48

Выраженность клинических синдромов ОРИ верхних дыхательных путей прогрессивно снижалась у пациентов двух групп (табл. 7). Если на момент включения в исследование температура тела пациентов была субфебрильной, то на 4 сут – нормальной. Через 3 дня проводимой терапии состояние участников исследования характеризовалось единичными слабо выраженными симптомами интоксикации и другими, помимо кашля, проявлениями катарального синдрома. К моменту завершения курса терапии выраженность респираторной симптоматики была минимальной (0,8±1,1 [0,8±1,0] баллов и 0,9±1,2 [0,9±1,2] баллов в группах Ренгалина и плацебо соответственно). В результате 7 дней лечения интенсивность респираторных жалоб уменьшилась на –5,1±2,5 [–5,2±2,5]

баллов в группе Ренгалина и на –4,7±2,3 [4,8±2,3] баллов в группе плацебо.

У 4 участников исследования (1 пациента в группе Ренгалина и 3 пациентов в группе плацебо) было выявлено ухудшение течения ОРИ с появлением симптомов со стороны нижних дыхательных путей (диагноз бронхит, зарегистрирован на 4 и 8 дни наблюдения) (табл. 8). Анализ с помощью точного критерия Фишера не выявил значимых различий по данному критерию (p=0,36 [p=0,36] на 4 и 8 дни).

По частоте возникновения бактериальных осложнений острой респираторной инфекции, потребовавших назначения антибактериальных препаратов (острый синусит, трахеобронхит, увеличение числа лейкоцитов и появление оксалатов

Таблица 7. Изменения выраженности катарального синдрома в процессе лечения по оценкам врачей в баллах

Выборка Группа	ITT-анализ			PP-анализ		
	Ренгалин (N=173)	Плацебо (N=165)	P-value	Ренгалин (N=164)	Плацебо (N=154)	P-value
4 сутки	-2,6±2,0	-2,4±2,1	0,28	-2,7±2,0	-2,5±2,1	0,40
8 сутки	-5,1±2,5	-4,7±2,3	0,17	-5,2±2,5	-4,8±2,3	0,25
Фактор «Препарат»	F=2,0 P=0,16			F=1,3 P=0,25		
Фактор «Сутки»	F=797,1 P<0,0001			F=750,9 P<0,0001		
Взаимодействие «Препарат * Сутки»	F=0,8 P=0,38			F=0,6 P=0,42		

Примечания. Результаты представлены в виде Mean±SD, Mean – среднее значение, SD – стандартное отклонение.

Таблица 8. Число пациентов с развитием симптомов со стороны нижних дыхательных путей в течение периода наблюдения

Выборка Группа	ITT-анализ		PP-анализ	
	Ренгалин (N=173)	Плацебо (N=165)	Ренгалин (N=164)	Плацебо (N=154)
День 4				
Количество пациентов, n(%)	1 (0,6)	3 (1,8)	1 (0,6)	3 (2,0)
Diff C-T и ее 95% Cldiff	1,2 [-9,5÷11,9]		1,3 [-9,7÷12,4]	
Точный критерий Фишера, P-value	p=0,36		p=0,36	
День 8				
Число пациентов, n(%)	1 (0,6)	3 (1,8)	1 (0,6)	3 (2,0)
Diff C-T и ее 95% Cldiff	1,2 [-9,5÷11,9]		1,3 [-9,7÷12,4]	
Точный критерий Фишера, P-value	p=0,36		p=0,36	

Примечание. Diff C-T – разность долей между группами C (Control)/Ренгалин и T (Test/Плацебо).

Таблица 9. Доля пациентов с бактериальными осложнениями, потребовавшими назначения антибактериальных препаратов в течение 8 дней наблюдения

Выборка Группа	ITT-анализ		PP-анализ	
	Ренгалин (N=173)	Плацебо (N=165)	Ренгалин (N=164)	Плацебо (N=154)
Количество пациентов, n(%)	18 (10,4)	18 (10,9)	17 (10,4)	16 (10,4)
Diff C-T и ее 95% Cldiff	-0,5 [-7,1÷6,1]%		-0,0 [-6,7÷6,7]%	
Статистика χ^2 и P-value	$\chi^2=0,02$ P=0,88		$\chi^2=0,0$ P=0,99	

Примечание. Diff C-T – разница долей между группами C (Control)/Ренгалин и T (Test/Плацебо). Данные анализировали с помощью критерия χ^2 .

в моче и др., в ряде случаев причина не была указана), обе группы пациентов также значимо не различались ($p=0,88$ [$p=0,99$]) (табл. 9).

По оценкам врачей, терапевтическая эффективность в группе Ренгалина через 3 дня лечения (день 4) ($1,6\pm0,6$ [$1,6\pm0,6$] баллов) и всего курса терапии ($2,7\pm0,5$ [$2,7\pm0,5$] баллов) по шкале CGI-EI была значимо выше по сравнению с результатами в группе плацебо ($1,5\pm0,7$ [$1,5\pm0,7$] и $2,6\pm0,6$ [$2,6\pm0,6$] баллов соответственно; фактор «Препарат» $p=0,02$ [$p=0,02$], фактор «Сутки» $p<0,0001$ [$p<0,0001$]).

Показатели побочных эффектов в обеих группах были низкими: 2,3 [2,4]% в группе Ренгалина против 1,2 [1,3]% в группе плацебо ($p=0,69$ [$p=0,69$]).

Оценка безопасности. Всего в течение периода лечения и наблюдения было зарегистрировано 15 случаев НЯ у 9 (5,1%) пациентов группы Ренгалина и 21 НЯ у 15 (9,0%) участников исследования группы плацебо. Частотный анализ с помощью точного критерия Фишера не выявил значимых различий между числом пациентов с НЯ ($p=0,37$) и частотой НЯ в двух группах.

По мнению врачей-исследователей, все зарегистрированные в обеих группах НЯ не имели определенной (достоверной) связи с исследуемой терапией; в 7 случаях НЯ в группе Ренгалина связь с исследуемой терапией отсутствовала; в 8 случаях причинно-следственная связь была маловероятной/вероятной или возможной. Среди зарегистрированных были отмечены следующие НЯ, имеющие отношение к тому или иному коду MedDRA¹: инфекционное заболевание (1,1% в группе Ренгалина против 5,4% в группе плацебо, $p=0,081$), гастроинтестинальные расстройства (1,1% в группе Ренгалина и 0,6% в группе плацебо, $p=1,0$), сердечно-сосудистые расстройства (0,6 и 0% в группах Ренгалина и плацебо, $p=1,0$), общие расстройства (0,6 и 0% в группах Ренгалина и плацебо, $p=1,0$), расстройства нервной системы (1,7% в группе Ренгалина против 0% в группе плацебо, $p=0,231$), отклонения от нормы, выявленные при инструментальных и лабораторных исследованиях (2,8 и 3,6% в группах Ренгалина и плацебо, $p=0,921$).

Сочетанное использование Ренгалина с противовирусными и иммуномодулирующими препаратами, анальгетиками и антипиретиками, нестероидными противовоспалительными, антибактериальными, блокаторами кальциевых каналов, диуретиками, статинами, антагонистами рецепторов ангиотензина II, деконгестантами, муколитиком амброксолом, витаминами, комбинированными пероральными контрацептивами не приводило к развитию реакций фармакологической несовместимости, антагонистическому или взаимоусиливающему действию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты показали, что жидкая лекарственная форма Ренгалина является эффективным средством лечения кашля у взрослых пациентов с острыми респираторными инфекциями верхних дыхательных путей. Низкая частота нежелательных явлений на фоне приема Ренгалина, значимо не отличающаяся от применения плацебо, свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата Ренгалин.

Лечение Ренгалином способствовало увеличению числа пациентов с купированием непродуктивного кашля, сокращению общей продолжительности кашля при ОРИ, что значимо превосходило аналогичные показатели в группе плацебо. Необходимо отметить, что длительность непродуктивного кашля в основной группе совпадала с общей продолжительностью кашля и превосходила таковую в

группе плацебо. Это, вероятно, было связано с тем, что эпизоды продуктивного (влажного) кашля появились лишь у трети пациентов группы Ренгалина и острый непродуктивный кашель излечивался без появления обильного секрета дыхательных путей. В этом заключалось отличие первых трех дней лечения Ренгалином в виде монотерапии от применения плацебо. У пациентов группы сравнения в ходе лечения появился влажный экссудат (эпизоды продуктивного кашля), и многим из них в силу наличия вязкого экссудата был назначен муколитик амброксол, который еще больше способствовал «переходу» сухого кашля во влажный. Меньший процент пациентов группы Ренгалина, нуждающихся в дополнительном назначении муколитика амброксола, а также редукция кашля, начиная со вторых суток наблюдения, свидетельствовали о купировании сухого кашля у пациентов основной группы, минуя фазу влажного кашля. Таким образом, можно говорить о большей противокашлевой эффективности препарата Ренгалин по сравнению с плацебо.

Прием препарата Ренгалин позволил уменьшить частоту и выраженность кашля, а также обеспечить более быструю динамику катарального синдрома в целом. Результатом терапии стала трансформация сухого кашля в редкий кашель, не беспокоящий больного в течение дня и ночи без образования вязкой мокроты, требовавшей дополнительного назначения муколитической терапии или полное его купирование.

Низкая частота случаев появления симптомов со стороны нижних отделов дыхательных путей при приеме Ренгалина (0,6 против 2,0% в группе плацебо) и отсутствие различий между группами ($p=0,36$ [$p=0,36$]) свидетельствовали об отсутствии распространения воспалительного процесса и негативного воздействия на эвакуацию воспалительного экссудата из дыхательных путей.

Полученные в данном исследовании результаты по уменьшению интенсивности и ускорению купирования кашля при острых респираторных инфекциях у взрослых пациентов оказались сопоставимы с результатами ранее проведенного сравнительного исследования Ренгалина с кодеинсодержащим противокашлевым препаратом [16].

Описанные эффекты препарата обусловлены модулирующим влиянием компонентов препарата на функциональную активность рецепторов-мишеней – брадикининовых, гистаминовых и опиатных рецепторов, что обеспечивает воздействие на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также причину кашля – воспаление в респираторном тракте [10, 11]. Особенностью препарата Ренгалин и его терапевтических эффектов является комплексное воздействие на различные звенья патогенеза кашля при ОРИ. В начальном периоде имеет значение балансирующее влияние

¹Medical Dictionary for Regulatory Activities – Медицинский словарь терминологии регулятивной деятельности.

КОМПЛЕКС
РЕСПИРАТОРНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ



РЕНГАЛИН

РЕАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАШЛЯ С 1-ГО ДНЯ ЗА СЧЕТ РЕГУЛЯЦИИ РЕФЛЕКТОРНЫХ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ^[1]



Комплексное противокашлевое, противовоспалительное и бронхолитическое действие^[2]



Способствует снижению тяжести дневного и ночного кашля уже к 3-му дню лечения^[1]



Обширная доказательная база: 2 РКИ, Всероссийская наблюдательная программа, более 35 000 пациентов^[1,3]



Реклама

Регистрационное удостоверение
ЛСР-006927/10 ЛП-002790

1. Акопов А.Л. и соавт. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60(1-2): 19-26. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата
3. <http://www.grls.rosminzdrav.ru> РКИ - рандомизированное клиническое исследование с двойным слепым плацебо-контролем

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» 127473, Москва, 3-й Самотечный переулок, д. 9 www.materiamedica.ru телефон: +7 495 276-15-71

препарата на опиатные рецепторы для обеспечения противокашлевого и анальгезирующего действия. РА АТ к морфину разрывают рефлекторную дугу кашля, понижают порог возбуждения ирритантных рецепторов, что приводит к противокашлевому эффекту. В последующий период ОРИ, когда преобладает экссудативно-катаральное воспаление, значимо влияние компонентов препарата на брадикининовые и гистаминовые рецепторы. Эффекты двух других компонентов препарата (РА АТ к брадикинину и гистамину) за счет воздействия на различные этапы формирования кашлевого рефлекса способствуют уменьшению отека, воспаления, спазма гладкой мускулатуры дыхательных путей, улучшают легочный клиренс, т.е. оказывают протуссивное или оптимизирующее кашель действие, при этом выраженность кашлевого рефлекса сохраняется на физиологическом уровне. Противовоспалительный, антигистаминный и спазмолитический эффекты способствуют разрешению инфекционно-воспалительного процесса в дыхательных путях. За счет этого происходит торможение образования густой вязкой мокроты и более легкое ее отхождение, предупреждение распространения патологического процесса в нижние отделы респираторного тракта. Фармакологические эффекты препараты позволяют не только сократить сроки купирования кашля, но и способствуют выздоровлению пациентов от ОРИ.

Ограничения исследования. В данное исследование не включали пациентов с рядом сопутствующих заболеваний, таких как хронические болезни легких (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, бронхоэктатическая болезнь), медицинскими состояниями, которые ассоциированы с тяжелым течением острой респираторной инфекции. Участникам исследования не проводилась этиологическая и клиническая дифференциальная диагностика ОРИ, что также могло повлиять на динамику тяжести кашля и сроки выздоровления пациентов. Все это ограничивает возможность прогнозирования эффекта от проводимого лечения кашля с помощью исследуемого препарата у данной категории пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день лекарственные средства для лечения кашля при ОРИ представлены множеством различных препаратов разного происхождения и механизма действия. Лекарственные препараты, применяемые для лечения кашля при ОРИ, как правило, являются симптоматическими средствами и не оказывают влияния на патогенез вирус-индуцированного воспаления в дыхательных путях. Препарат Ренгалин, благодаря своему составу, оказывает комплексное действие (противокашлевое, противовоспалительное, бронхолитическое), что позволяет достигать терапевтической цели при лечении пациентов с кашлем в течение всего периода ОРИ.

Результаты проведенного клинического исследования подтвердили эффективность и безопасность жидкой лекарственной формы препарата Ренгалин в лечении кашля у взрослых пациентов.

Применение Ренгалина способствовало уменьшению тяжести кашля, сокращению его длительности и катарального синдрома в целом, ускорению выздоровления пациентов. Значимое противокашлевое действие в виде снижения числа эпизодов кашля начиналось со вторых суток наблюдения. Лечение Ренгалином в течение трех дней препятствовало развитию выраженной экссудации с образованием вязкой мокроты, что существенно сокращало необходимость дополнительных назначений муколитических препаратов на последующих стадиях течения острого инфекционного процесса в дыхательных путях. Ренгалин не оказывал негативного воздействия на мукоцилиарный клиренс и опосредованные им процессы эвакуации воспалительного экссудата из дыхательных путей. Ренгалин не вызывал побочных реакций, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия (седативного и снотворного эффектов, угнетения дыхания, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, привыкания и лекарственной зависимости), хорошо переносился больными и сочетался с другими лекарственными средствами для лечения ОРИ и сопутствующих заболеваний. По оценкам врачей-исследователей, лечение кашля на фоне острой респираторной инфекции безопасно и более эффективно по сравнению плацебо-терапией.



СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 160 с.
2. Footitt J., Johnston S.L. Cough and viruses in airways disease: mechanisms. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009; 22(2): 108–13.
3. Dicipinigaitis P.V., Colice G.L., Goolsby M.J. et al. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough.* 2009; 5: 11.
4. 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: 15–23S.
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; 129 (1): 222–31.
6. Bolser D.C. Cough suppressant and pharmacologic protussive therapy: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2006; 129 (1): 238–49.
7. 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 John Wiley & Sons, Ltd.

8. Malesker M.A., Callahan-Lyon P., Ireland B., Irwin R.S. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold. CHEST Expert Panel Report. Chest. 2017; 152(5):1021–37.
9. Эпштейн О.И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негомеопатию). М.: Издательство РАМН, 2017. – 48 с.
10. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. Монография. М.: Издательство РАМН, 2005.
11. 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. Бюллетень экспериментальной биологии. 2003; 1: 61–64.
12. 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. Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2003. – С. 721.
13. 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.
14. Kovaleva V.L., Zak M.S., Martyushev A.V., Sergeeva S., Epstein O.I. Antitussive activity of antibodies in ultralow doses. III International symposium «Mechanism of action of ultralow doses». Abstracts. M. 2002: 231.
15. 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.
16. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М., Петров Д.В., Трофимов В.И. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60(1–2): 19–26.

Поступила/Received: 22.01.2019

Принята в печать/Accepted: 12.02.2019



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рустэм Фидагевич Хамитов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней ГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет». Адрес: 420101, г. Казань, ул. Мавлютова, д. 2. Тел. 8 (843) 224-51-31. E-mail: rhamitov@mail.ru

ABOUT THE AUTORS:

Rustem F. Hamitov, MD, professor, head of the Department of internal diseases of «Kazan state medical university» State Budget Educational Institution of HE. Address: 420101, Kazan, 2 Mavlyutova St. Tel.: +78432245131. E-mail: rhamitov@mail.ru



ТЕРАПИЯ

WWW.RNMOT.RU

WWW.THERAPY-JOURNAL.RU

THERAPY

В НОМЕРЕ:

• КАРДИОЛОГИЯ

НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ - 2018:
ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ
БЕРЕМЕННОСТИ (АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ)

ПЕРВЫЙ ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ЭКСПРЕСС-ТЕСТА ДЛЯ КАЧЕСТВЕННОГО
ОДНОВРЕМЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ
СЕРДЕЧНОГО БЕЛКА, СВЯЗЫВАЮЩЕГО ЖИРНЫЕ
КИСЛОТЫ, И СЕРДЕЧНОГО ТРОПОНИНА I
У БОЛЬНЫХ С ПОДОЗРЕНИЕМ НА ОСТРЫЙ
КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ У БОЛЬНЫХ
С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ: ОБЪЕДИНЕННЫЕ
ДАННЫЕ МНОГОЦЕНТРОВЫХ НАБЛЮДАТЕЛЬНЫХ
ИССЛЕДОВАНИЙ ОРАКУЛ I И ОРАКУЛ II

ОЦЕНКА ДИНАМИКИ УРОВНЕЙ КОМПЛАЕНСА
БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНФАРКТА
МИОКАРДА У ЖЕНЩИН С СОХРАНЕННОЙ
МЕНСТРУАЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ

• РЕВМАТОЛОГИЯ

• ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

• ГЕМАТОЛОГИЯ

• ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

MAIN ISSUE:

CARDIOLOGY

NATIONAL GUIDELINES - 2018: DIAGNOSIS AND TREATMENT OF CARDIOVASCULAR DISEASES DURING PREGNANCY [HYPERTENSION]

THE FIRST EXPERIENCE OF CLINICAL IMPLEMENTATION OF EXPRESS-TEST FOR THE QUALITATIVE SIMULTANEOUS EVALUATION OF CARDIAC PROTEIN, BINDING FATTY ACIDS, AND CARDIAC TROPONIN I IN PATIENTS WITH SUSPECTED ACUTE CORONARY SYNDROME

ACUTE CORONARY SYNDROME IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS: UNIFIED DATA OF MULTICENTER OBSERVATIONAL TRIALS ORACLE I AND ORACLE II

ESTIMATING THE COMPLIANCE LEVELS DYNAMIC IN HYPERTENSIVE PATIENTS WITH FIRST-SECOND STAGE AND FIRST-THIRD GRADES

CLINICAL CHARACTERISTICS OF MYOCARDIAL INFARCTION OF WOMEN WITH PRESERVED MENSTRUAL FUNCTION N.N.

RHEUMATOLOGY

PULMONOLOGY

RHEUMATOLOGY

GASTROENTEROLOGY

№ 1 (27) / том 5 / 2019 / стр. 1-162

2019