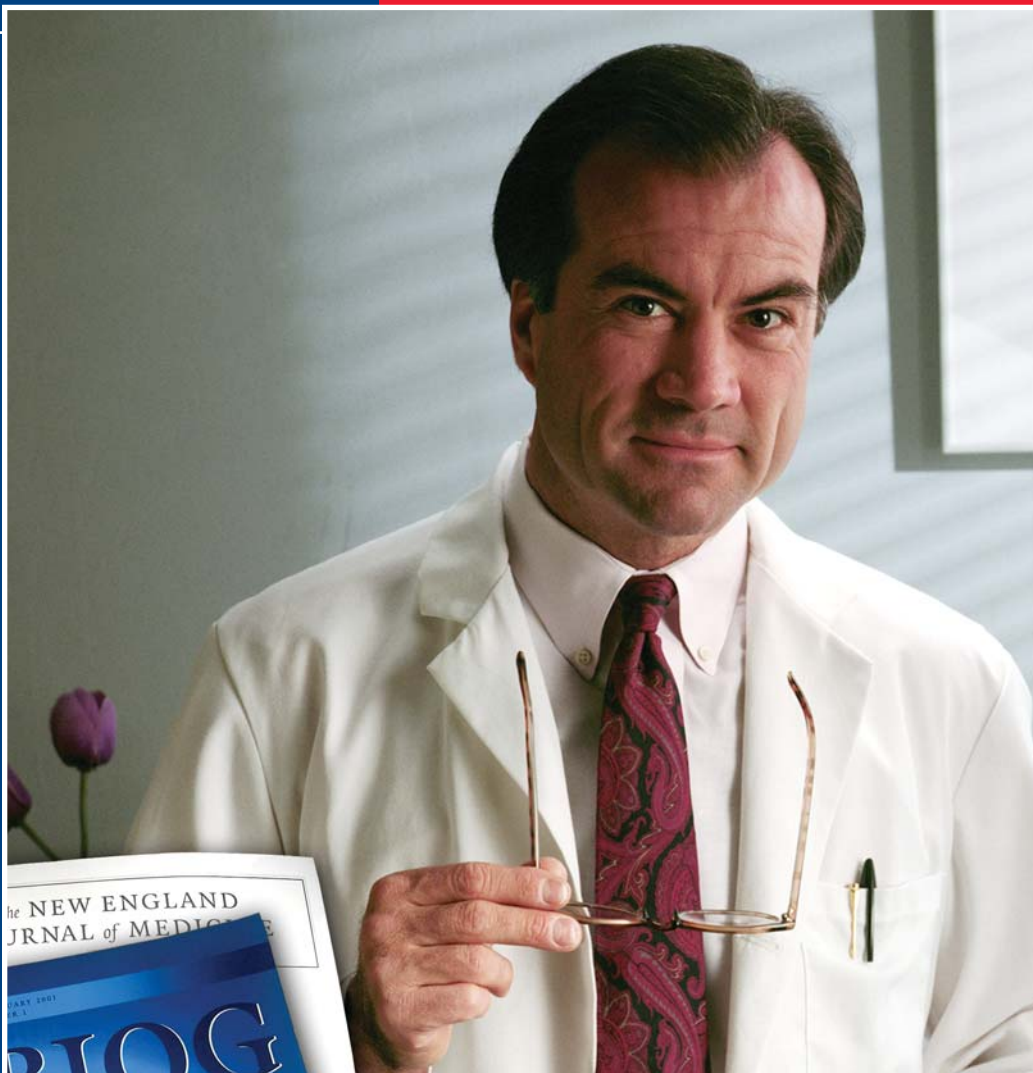




РУССКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕПРИНТ, 2008

НЕЗАВИСИМОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



Эффективность и переносимость комбинации травы тимьяна и плюща в виде жидкого экстракта против плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем.

Проспективное, двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование

Эффективность и переносимость комбинации травы тимьяна и плюща в виде жидкого экстракта против плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем.

Проспективное, двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование

д.м.н. Б. Кеммерих, Р. Эберхардт, Х. Штаммер

Клиника внутренних болезней и пульмонологии, Мюнхен, Германия,
Институт клинических исследований Фармалог ГмбХ, Мюнхен, Германия

Введение

Причиной острого бронхита чаще всего являются вирусные инфекции [1–5]. Следовательно, терапия острого бронхита в большинстве случаев должна быть симптоматической [5–6, 32]. Несмотря на широкое применение антибиотиков, очевидные данные относительно их эффективности при остром бронхите отсутствуют [2,7–8]. Основной целью терапии острого бронхита является борьба с кашлем. При так называемом сухом или непродуктивном кашле основной целью является уменьшение кашля, при продуктивном кашле целью является облегчение эвакуации мокроты и, следовательно, также уменьшение кашля [9–10].

Комбинация тимьяна и листьев плюща в виде жидкого экстракта, далее называемая комбинацией тимьяна-плюща, представляет собой комбинацию экстрактов трав, разработанную для облегчения отхаркивания и уменьшения частоты кашля [11]. Основными активными компонентами экстракта тимьяна являются эфирные масла, особенно тимол. Данные вещества оказывают местное воздействие на легкие, так как выводятся из организма через дыхательные пути, обеззараживая их, уменьшая спазм бронхов и оказывая муколитическое действие (уменьшая вязкость мокроты) [12]. Экстракт плюща обыкновенного оказывает рефлекторное отхаркивающее действие благодаря сапониновым компонентам. Это действие реализуется посредством гастропульмонального рефлекса [12,14]. Кроме того, плющ обладает спазмолитическими свойствами, что способствует предотвращению и уменьшению спазма бронхов. Имеются доказательства безопасности экстрактов тимьяна и плюща [13].

Целью данного клинического исследования являлась оценка эффективности и переносимости комбинации тимьяна-плюща (5,4 мл три раза в сутки в течение 11 дней) по сравнению с плацебо у взрослых амбулаторных пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем в качестве основного симптома.

Пациенты, материалы и методы

Настоящее клиническое исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое 11-дневное сравнительное исследование, проводимое в парал-

лельных группах терапии комбинацией тимьяна-плюща или плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. Всего в данном проспективном клиническом исследовании фазы IV приняло участие 28 центров Германии (25 специалистов по общей практике и терапии внутренних болезней и 3 исследовательских центра). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской Декларацией (исправленной версией 1996 года) и гармонизированным трехсторонним Руководством ICH (Международной конференции по гармонизации) по правилам Надлежащей клинической практики (GCP) (CPMP/ICH/135/95). Протокол исследования, информация для пациента и форма информированного согласия были одобрены этическим комитетом, ответственным за деятельность исследователя-координатора («Leiter Klinische Prüfung» – «руководитель клинического исследования», должность, специфичная только для Германии) на основании Закона о лекарственных препаратах Германии до включения пациентов в исследование. Письменное информированное согласие было получено у всех пациентов до начала проведения каких-либо процедур, относящихся к исследованию. Клиническая часть исследования проводилась с октября 2005 года по февраль 2006 года.

Мониторинг, сбор данных и статистическая оценка осуществлялись в соответствии с действующими руководствами ICH.

Пациенты

Для включения в исследование отбирались взрослые (не моложе 18 лет) пациенты с клиническим диагнозом острого бронхита. Дополнительными условиями отбора являлись недавнее начало кашля и образование мокроты (≤ 2 дня). Также критерием включения являлось наличие ≥ 10 приступов кашля в дневное время в течение последнего дня перед визитом 1 (на основании подсчетов пациентов), а общий балл по Шкале тяжести бронхита (ШТБ) составлял ≥ 5 (из 20 максимальных баллов) [5]. Диагноз выставлялся на основании истории болезни и данных физикального обследования, включавшего оценку характерных признаков и симптомов согласно ШТБ, а именно: кашель, мокроту, боль в грудной клетке при кашле, одышку и хрипы при аускультации легких.

Использовались стандартные критерии исключения (беременность, несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста или лактация). Основными критериями исключения были: сопутствующая лихорадка ($>39^{\circ}\text{C}$), пневмония, хронические заболевания бронхов или легких в анамнезе, например, хронический бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (включая острые периоды), бронхоэктазы, бронхиальная астма, муковисцидоз, клинически значимые хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта или печени в анамнезе, установленная гиперчувствительность к одному или нескольким активным либо не активным компонентам исследуемого препарата, злокачественный рост, другие соматические, неврологические и/или психические заболевания.

Не разрешалась терапия другими препаратами, такими как иммунодепрессанты, системные антибиотики и системные или ингаляционные глюкокортикостероиды (в течение 4 недель до включения в исследование и в виде сопутствующей терапии), мукоактивные вещества, отличающиеся от исследуемого препарата (в течение 2 недель до включения в исследование и в виде сопутствующей терапии), противокашлевые препараты и другие средства, влияющие на отделение мокроты, за исключением паровых ингаляций (в виде сопутствующей терапии). Терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) не являлась причиной для исключения, если была начата более чем за 4 недели до визита 1. Парацетамол разрешалось принимать в случае повышения температуры, прием других нестероидных противовоспалительных препаратов в ходе исследования был запрещен.

Терапия

Исследуемый препарат (комбинация тимьяна-плюща (**Бронхипрет® сироп**) и плацебо) предоставлялся спонсором-производителем (Бионорика АГ, Ноймаркт, Германия). Для использования в данном исследовании маркированный сироп комбинации экстрактов тимьяна и плюща был заново упакован, чтобы обеспечить слепой метод исследования. Рандомизация на получение комбинации тимьяна-плюща (номер партии 0502863) и плацебо (номер партии 0503339) осуществлялся согласно модели параллельных групп в соотношении 1:1 между двумя группами терапии. Запас исследуемого препарата на 11 дней, включая резерв, выдавался пациенту во время первого визита (день 0 – 150 мл сиропа) и во время второго визита (день 4 – 200 мл сиропа). В 100 г сиропа комбинации тимьяна-плюща содержалось 15 г жидкого экстракта травы тимьяна (1:2–2,5; экстрактивное вещество согласно DAB Фармакопея Германии) и 1,5 г жидкого экстракта листьев плюща согласно DAC (Кодекс лекарственных препаратов Германии) (1:1; экстрактивное вещество: этанол 70,0 объемных процентов). Сироп плацебо не содержал активных компонентов. Двойной слепой метод исследования обеспечивался идентичным внешним видом и запахом препаратов. Выбранный режим фиксированной дозировки (5,4 мл три раза в сутки = общая ежедневная доза 16,2 мл в течение 11 дней) соответствовал рекомендациям крат-

кого обзора характеристик препарата (SmPC) относительно комбинации тимьяна-плюща при лечении острого бронхита у взрослых [11]. Исследователь контролировал соблюдение пациентами правил приема препарата путем визуального сравнения исследуемого препарата, оставшегося во флаконах. После завершения исследования соблюдение режима приема препарата было точно оценено путем взвешивания оставшегося содержимого каждого возвращенного флакона.

Процедуры исследования

Продолжительность терапии каждого пациента составляла 11 дней, за это время пациент трижды посещал врача. Пациенты проходили рандомизацию во время визита 1 (день 0), кроме того, при первичном визите исследователем оценивалась исходная тяжесть симптомов. Эти оценки заносились в индивидуальные карты пациентов (ИКП) во время каждого визита.

Изменение симптомов острого бронхита контролировалось с помощью дневника симптомов (со дня 0 по 10-й день) а также во время осмотров врачом, включающих аускультацию легких. Осмотры проводились первично (в день 0), через 4 дня (визит 2) и через 10 дней терапии (визит 3).

Целью подтверждающих анализов в данном исследовании была демонстрация превосходства терапии комбинации тимьяна-плюща по сравнению с плацебо в снижении частоты приступов кашля в дневное время, регистрируемых с помощью карманного счетчика. Приступ кашля определялся как кашель не менее 3 или более раз подряд без видимых вдохов между ними. Пациентов научили нажимать карманный счетчик один раз при каждом приступе кашля (начиная с пробуждения утром и заканчивая отходом ко сну).

Измерения

Эффективность

Основным критерием эффективности лечения было выбрано отношение среднего количества приступов кашля в период с 7-го по 9-й день терапии к исходному количеству приступов в первый день наблюдения. Оценивались данные, зарегистрированные в дневнике пациента на основании точных показаний карманного счетчика. Временной промежуток, выбранный для анализов (день 7–9), основывался на фармакологических предпосылках. Допуская, что препараты, обладающие секретолитическими свойствами (такие как комбинация тимьяна-плюща), не сразу купировали симптомы острого бронхита [3,5] (в отличие от препаратов, блокирующих кашель, которые вызывают значительное уменьшение кашля в первый день лечения [15]) было установлено, что период между днем 7 и 9 подходит для определения основного показателя эффективности.

Второстепенными критериями результативности при оценке эффективности терапии в отношении приступов кашля (рассчитывались на основании записей в дневниках, сделанных согласно точным показаниям карманного счетчика) были следующие:

- Уменьшение количества приступов кашля в дневное время в течение 9 дней лечения, рассчитанное в

виде площади под кривой (AUC). Это позволяет определить влияние терапии на количество приступов кашля за весь период наблюдения.

- Время до 50% уменьшения приступов кашля в течение дня по сравнению с 1-м днем. Данный показатель указывает, как быстро пациент почувствует улучшение в ходе лечения.

- Число пациентов без приступов кашля на день 9. Это позволяет сравнить эффективность купирования кашля Бронхипретом и плацебо.

- Относительное уменьшение средней частоты приступов кашля на день 9, что позволит сравнить степень улучшения симптомов бронхита к концу наблюдения.

Также оценивались второстепенные критерии эффективности лечения:

- Реакция на терапию, оцениваемая исследователем во время визитов 2 и 3 по сравнению с визитом 1 с помощью устной 4-пунктовой оценочной шкалы (0 = симптомы отсутствуют, 1 = улучшение симптомов, 2 = симптомы без изменений, 3 = усугубление симптомов); пациенты с отсутствием или улучшением симптомов классифицировались, как «реагирующие на терапию» (респондеры), а пациенты с отсутствием изменений или ухудшением симптомов классифицировались как «не реагирующие на терапию» (нон-респондеры).

- Оценка динамики среднего балла ШТБ на 2 и 3 визите по отношению к первому 1 (день 0). Оценка производится устно, по 5-балльной шкале (0 – симптомы отсутствуют, 4 – очень тяжелые симптомы) [5]. Как число респондеров, так и ШТБ позволяют оценить общее воздействие терапии на симптомы острого бронхита.

- Изменение способности отхаркивать мокроту в дневное время со дня 0 до дня 9 (рассчитывалось как AUS) с помощью устной 5-пунктовой оценочной шкалы (0 = мокрота отсутствует, 1 = не возникает затруднений при отхаркивании мокроты, 2 = незначительные затруднения при отхаркивании мокроты, 3 = усиленное отхаркивание мокроты, 4 = значительно усиленное отхаркивание мокроты).

- Со слов больного в процессе исследования (день 0 – день 10) оценивались нарушения сна, связанные с кашлем (рассчитывалось как AUS). Оценка проводилась по 4-балльной шкале, где 0 указывает на отсутствие нарушений сна, а 3 – значительные нарушения сна.

- Изменение общего самочувствия пациента со дня 0 до дня 9 (рассчитывалось как AUS) с помощью устной 4-пунктовой оценочной шкалы, записываемой в дневник в диапазоне баллов от 0 (симптомы отсутствуют) до 3 (пациент чувствует себя тяжело больным).

Переносимость

Нежелательные явления (НЯ) регистрировались во время 2 и 3 визитов. Регистрировались тяжесть, длительность, исходы, принятые меры, диаграммы частоты возникновения и причинная связь с терапией. Дополнительными критериями безопасности, которые оценивались во время каждого визита, были физикальные данные (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела). Температура регистрировалась ежедневно самим пациентом, а общий

вывод о переносимости делали исследователь и пациент в конце лечения (визит 3) на основании устной 5-балльной оценочной шкалы в диапазоне от 0 (очень хорошо) до 4 (очень плохо).

Статистика

Расчет объема выборки

Расчет объема выборки осуществлялся исходя из допустимого уменьшения основного показателя до 0,54 в группе плацебо с клинически значимым различием с терапией комбинацией тимьяна-плюща, равным 20% ($\Delta=0,108$). Согласно расчетам стандартного отклонения ($s=0,354$) и ограниченной вероятности ошибок ($\alpha_{1\text{-сторонняя}}=0,025$; $\beta=0,2$) был определен минимальный объем выборки, составивший 180 пациентов в каждой группе. При этом принималось во внимание, что число пациентов, выбывших из исследования, составит около 5%.

Статистический анализ

Популяции для анализа и обработка недостающих данных. Для анализа безопасности лечения была отобрана «Популяция, подлежащая оценке безопасности» (SEP), включавшая всех рандомизированных пациентов, как минимум, с одним зарегистрированным приемом исследуемого препарата и имевшая данные по безопасности.

Для анализа безопасности лечения было отобрано «Множество для полного анализа» – Full Analysis Set (FAS). Оно включало всех рандомизированных пациентов, как минимум, с 1 зарегистрированным приемом исследуемого препарата, если у них определялась эффективность лечения.

В случае отсутствия результатов какого-либо из наблюдений применялся принцип «переноса данных последнего наблюдения» (LOCF). При досрочном прекращении наблюдения и отсутствии данных по визиту 2 данные заменялись информацией по визиту 3. Еще одним исключением из принципа LOCF были случаи, когда в дневник не записывалось количество приступов кашля, но дополнительные данные (ШТБ, данные дневников) свидетельствовали об отсутствии кашля в этот день. В таком случае количество приступов кашля принималось за ноль.

Статистические методы

Эффективность: данное исследование, разработанное для оценки превосходства терапии комбинацией тимьяна-плюща над плацебо, проводилось согласно двухступенчатому адаптивному дизайну. Целью такого дизайна было уточнение объема выборки [16]. Предварительно заданный промежуточный анализ основного показателя включал данные 255 пациентов.

Основной показатель (изменение средней частоты приступов кашля в дневное время на 7–9-й день исследования по сравнению с днем 1) проверялся на уровне значимости $\alpha = 0,025$ (односторонним) путем анализа ANOVA, откорректированном для центральных эффектов. Вследствие значительного отклонения от «предварительных условий» ANOVA дополнительно рассчиты-

вался критерий Вилкоксона (стратифицированный по исследовательским центрам).

Все проверки гипотез в пороговых показателях осуществлялись описательным способом на 2-стороннем номинальном уровне вероятности ошибки (альфа), равном 5%. Для анализа зависимости от времени использовались методы таблиц выживаемости Каплана–Майера и логарифмический ранговый критерий.

Категориальные данные анализировались с помощью критерия Хи-квадрат либо анализа тенденции изменения с помощью теста Кохрана–Армитаж.

Критерий Вилкоксона (стратифицированный по исследовательским центрам) также применялся ко всем показателям, рассчитываемым по AUC.

Безопасность: НЯ суммировались описательным способом по общему количеству НЯ в каждой группе терапии и числу (проценту) пациентов, у которых наблюдались НЯ, по органам и системам для группы терапии комбинацией тимьяна–плюща и группы плацебо. Критерий Вилкоксона использовался для сравнения различий между средними значениями физикальных данных в каждой группе (артериального давления, частоты сердечных сокращений, температуры тела). Тенденция различий между группами терапии в отношении оценки переносимости исследователями и пациентами анализировалась с помощью теста Кохрана–Армитаж. Статистические анализы проводились с использованием SAS, версия 8.2.

Результаты

Распределение пациентов

Всего в исследование было включено 363 амбулаторных пациента мужского и женского пола (n=182 в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща; n=181 в группе плацебо). Из группы лечения комбинацией тимьяна–плюща было исключено 2 пациента. У одного из них было несоответствие критерию включения, второй отметил субъективное улучшение и прекратил терапию. Из группы плацебо вышло 6 пациентов. Одному пациенту не понравился вкус препарата, у 3 были потеряны результаты наблюдения и еще у 2 пациентов появились НЯ, возможно или вероятно связанные с приемом исследуемого препарата. Все они досрочно прекратили участие в исследовании. Кроме того, 6 пациентов из группы терапии комбинацией тимьяна–плюща и 4 пациента из группы плацебо досрочно прекратили лечение, так как наступило полное выздоровление.

Популяции для контакта

Вследствие потери для последующего наблюдения, 2 пациента группы плацебо были исключены из популяции SEP. Таким образом, SEP включала 361/363 пациента (n=182/182 в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща; n=179/181 в группе плацебо). Из них необходимо было исключить 1 пациента группы плацебо из FAS по причине отсутствия данных об эффективности после первичного осмотра. Следовательно, в FAS было включено 360/363 пациента (n=182/182 в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща; n=178/181 в группе плацебо).

Предварительно запланированный промежуточный анализ проводился после подтверждения данных 70% запланированных пациентов (n=255; n=129 в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща; n=126 в группе плацебо).

Продолжительность исследования и соблюдение терапии

Средняя продолжительность исследования соответствовала протоколу исследования (средняя – 11 дней, максимальная – 15 дней в обеих группах терапии, FAS). Соблюдение терапии оценивалось по соотношению фактического приема препарата/рекомендованного приема препарата и было очень хорошим в обеих группах, со сходными средними показателями (119,4% в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща и 119,5% в группе плацебо).

Демографические и другие характеристики исходного уровня

В таблице 1 представлены демографические параметры, а также характеристики при первичном осмотре тяжести заболевания 360 пациентов, включенных в FAS (возрастной диапазон от 18 до 87 лет). Группы терапии были сравнимы по демографическим характеристикам и исходному уровню тяжести заболевания. Большинство пациентов группы терапии комбинацией тимьяна–плюща и группы плацебо были европеоидами (98,9 и 98,3% соответственно).

Результаты анализа эффективности

Кашель

В обеих группах терапии (FAS) среднее количество приступов кашля постепенно снижалось от исходного уровня до дня 9 (рис. 1). Относительное снижение средней частоты приступов кашля в день 9 продемонстрировало очевидное преимущество лекарственного препарата на растительной основе (комбинации тимьяна–плюща) по сравнению с плацебо (77,6% по сравнению с 55,9%; p=0,0001; FAS). После 4 дня уменьшение приступов кашля было более выражено в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща, превосходя группу плацебо, до завершения периода наблюдения, то есть до дня 9 (рис. 1). Рассчитанная AUC относительно уменьшения приступов кашля подтвердила, что 9-дневная терапия комбинацией тимьяна–плюща превосходила плацебо (4,7±1,5 против 5,7±2,8; N = 360: p<0,0001; FAS).

В течение временного промежутка, выбранного для анализа основного показателя (со дня 7 до дня 9), терапия комбинацией тимьяна–плюща доказала свое преимущество перед плацебо в отношении уменьшения среднего количества приступов кашля по сравнению с показателями исходного уровня (рис. 2). Подтверждающий анализ основного показателя эффективности продемонстрировал преимущество терапии комбинацией тимьяна–плюща над плацебо по данным промежуточного анализа (n=255: p<0,0001), что было также подтверждено анализом FAS (n=360: p<0,0001).

Анализ эффекта терапии на временной оси показал, что успешное (50%) уменьшение количества приступов

кашля по сравнению с показателями исходного уровня было достигнуто на 2 дня раньше (со дня 6 до завершения исследования = в день 10) в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща по сравнению с плацебо (рис. 3). Вследствие выраженного преимущества терапии комбинацией тимьяна–плюща в два раза больше пациентов *vegum*–группы (получающей активный препарат) в день 9 полностью избавились от приступов кашля по сравнению с группой плацебо (28,6% против 14,6%; $p=0,0013$; FAS).

Респондеры и ШТБ

Преимущество терапии комбинацией тимьяна–плюща по сравнению с плацебо также было продемонстрировано на когорте респондеров и динамике ШТБ. Значительно большее число пациентов реагировало положительно на *vegum*–терапию по сравнению с терапией плацебо уже после 4 дней лечения (визит 2) с дальнейшим увеличением к концу исследования (визит 3) (рис. 4). Средний балл по ШТБ постепенно снижался в обеих группах терапии от исходного уровня до завершения терапии, однако снижение было значительно более выраженным в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща (–6,6 против –3,3 баллов с визита 1 до визита 3; рис. 5; исходные показатели ШТБ представлены в таблице 1).

Другие оцененные параметры

Преимущество терапии комбинацией тимьяна–плюща по сравнению с плацебо также было подтверждено уменьшением нарушений сна, вызванных кашлем, улучшением способности отхаркивать мокроту в дневное время и общего самочувствия пациентов (табл. 2).

Результаты анализа безопасности

Терапия комбинацией тимьяна–плюща продолжительностью до 15 дней с максимальной суммарной дозой до 58,0 г жидкого экстракта травы тимьяна плюс 5,8 г жидкого экстракта листьев плюща хорошо переносилась 182 пациентами. Частота НЯ была очень низкой в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща (9 НЯ, наблюдавшихся у 7 из 182 пациентов (3,8%)) и сравнима с группой плацебо, в которой наблюдалось 8 НЯ у 8 из 179 пациентов (4,5%). Большинство НЯ были отмечены, как легкие. Все НЯ разрешились на момент завер-

шения исследования. Ни в одной из групп не отмечалось тяжелых или серьезных НЯ.

В конце исследования (визит 3) «очень хорошая» или «хорошая» переносимость отмечалась у 98,9% пациентов группы терапии комбинацией тимьяна–плюща по сравнению с 95,0% пациентов группы плацебо. По наблюдениям исследователей, эти показатели составили соответственно 100% в *vegum*–группе против 97,8% в группе плацебо.

В обеих группах терапии средние показатели артериального давления и частоты сердечных сокращений не продемонстрировали клинически значимых изменений по сравнению с исходным уровнем. В группе терапии комбинацией тимьяна–плюща повышение температуры тела (у 11 из 182 по сравнению с 18 из 179 пациентов) и сопутствующий прием парацетамола (у 2 из 11 по сравнению с 6 из 18 пациентов) наблюдались реже, чем в группе плацебо.

Обсуждение

Острый бронхит обычно является состоянием, разрешающимся самостоятельно. В большинстве случаев необходимо только симптоматическое лечение [6,17,32]. Значение антибиотиков в лечении пациентов с острым бронхитом, не страдающих другими заболеваниями, пока не выяснено, и применение этих препаратов действующими клиническими руководствами по общей практике не рекомендуется [18]. Ряд исследований не выявили благоприятного терапевтического воздействия антибиотиков по сравнению с плацебо [19–22]. Эванс и соавт. сравнивали применение азитромицина с витамином С у 220 пациентов [23]. Они не обнаружили различий в качестве жизни пациентов обеих групп в конце исследования. Мета–анализ Кохрана для оценки действия антибиотиков при остром бронхите, включавший 9 исследований с участием более 750 пациентов, не продемонстрировал значимого преимущества антибиотиков по сравнению с плацебо [30].

Несмотря на действующие рекомендации, антибиотики широко используются при неосложненных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, таких как острый синусит и бронхит [6,24–25,34]. Большинство клиницистов назначают антибиотики, несмотря на реко-

Таблица 1. Демографические и другие характеристики пациентов во время визита 1 (FAS)

Показатель		Показатель	Комбинация тимьян–плющ (n=182)	Плацебо (n=178)	Значение p
Пол	Мужской	n (%)	87 (47,8)	81 (45,5)	^{chi} 0,6623
	Женский	n (%)	95 (52,2)	97 (54,5)	–
Возраст (лет)		среднее ± CO	43,4±17,7	41,5±17,3	^w 0,2924
Рост (см)		среднее ± CO	171,6±9,0	171,3±9,1	^w 0,9640
Вес (кг)		среднее ± CO	75,1±13,7	74,0±14,4	^w 0,4362
Курение	Курит	n (%)	55 (30,2)	50 (28,1)	^{chi} 0,6567
	Не курит	n (%)	127 (69,8)	128 (71,9)	–
Шкала тяжести бронхита (ШТБ) ^a		среднее ± CO	8,2±2,0	8,3±2,2	^w 0,5896
Приступы кашля (количество за дневное время)		среднее ± CO	25,8±15,5	26,7±16,3	^w 0,6037

* Количество приступов кашля на основании подсчетов пациентов за предыдущий день. CO = стандартное отклонение средней. ^{chi} = критерий Хи–квадрат; ^w = двухвыборочный критерий Вилкоксона, двусторонний; ^a Шкала тяжести бронхита = сумма баллов, оценивающих кашель, мокроту, хрипы, боль в грудной клетке при кашле и одышку с использованием устной 5–балльной шкалы в диапазоне от 0 (отсутствие) до 4 (очень тяжелое)

мендации специалистов, возражающих против такой практики. Причины этой длительной традиционной практики назначения антибиотиков заключаются в том, что пациенты настаивают на том, чтобы им выписали такие препараты, а также опасений врачей в отношении развития осложнений или неполного излечения заболевания.

В ходе настоящего исследования наблюдалось очевидное клинически значимое улучшение состояния пациентов с острым бронхитом, получавших комбинацию тимьяна и листьев плюща в виде жидкого экстракта, по сравнению с плацебо. Данное преимущество можно проиллюстрировать на основании изменения средней частоты приступов кашля в дневное время в дни 7–9 периода исследования в качестве основного показателя, а также второстепенных показателей эффективности, таких как тяжесть и частота возникновения симптомов острого бронхита, включая кашель, мокроту, хрипы, боль в грудной клетке и одышку, выраженные в баллах ШТБ. Другими второстепенными показателями, подчеркивающими значительное пре-

имущество активной терапии, были: способность отхаркивать мокроту, уменьшение нарушений сна, улучшение общего самочувствия и более раннее начало терапевтического эффекта (примерно через 2 дня от начала лечения).

Путем использования карманного счетчика для регистрации приступов кашля впервые был применен рациональный объективный метод оценки эффективности. Точная регистрация приступов кашля имела преимущество над субъективной оценкой симптомов пациентами с помощью устных оценочных шкал. Начиная со дня 4 и далее, уменьшение приступов кашля было все более заметным в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща. К 9–му дню лечения это преимущество стало абсолютно очевидным. На момент завершения исследования в 2 раза больше пациентов группы терапии комбинацией тимьяна–плюща не отмечали кашля по сравнению с группой плацебо. Это выражалось в улучшении способности отхаркивать мокроту, а также более редким повышением температуры тела и сопутствующим приемом парацетамола по сравнению с группой плацебо. Значительное улучшение в отношении тяжести и продолжительности симптомов наблюдается у большего числа респондеров в группе терапии комбинацией тимьяна–плюща по сравнению с группой плацебо.

Положительные результаты применения препарата на растительной основе являются результатом фармакологического действия тимьяна и плюща.

Трава тимьяна (*thymi herba*) обладает секретолитическим, отхаркивающим, бронхоспазмолитическим, антибактериальным и противовоспалительным действием, в то время как листья плюща (*hederae heliсis folium*) оказывают отхаркивающее и спазмолитическое действие [12,14, 27–29]. Уменьшение частоты приступов кашля можно связать с противовоспалительным действием, влиянием на вязкость мокроты, а также на мукоцилиарный клиренс, что было экспериментально доказано для тимьяна [31].

Результаты данного многоцентрового исследования доказали очевидное преимущество терапии фиксиро-

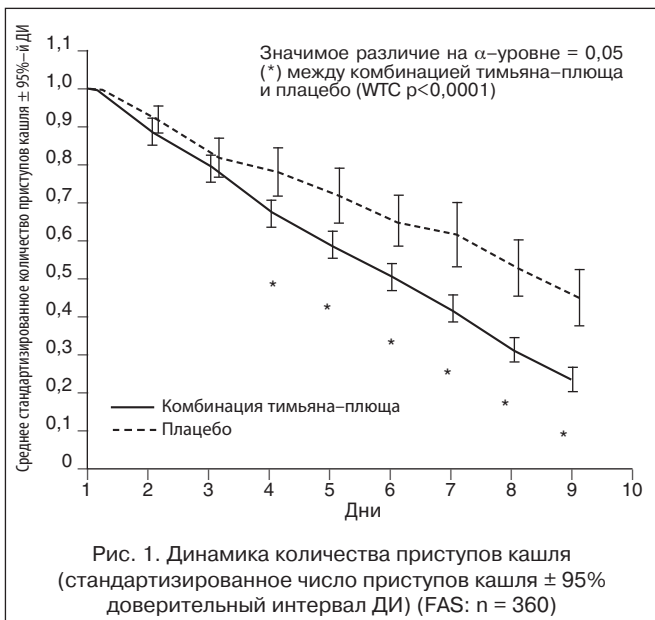


Рис. 1. Динамика количества приступов кашля (стандартизированное число приступов кашля \pm 95% доверительный интервал ДИ) (FAS: $n = 360$)

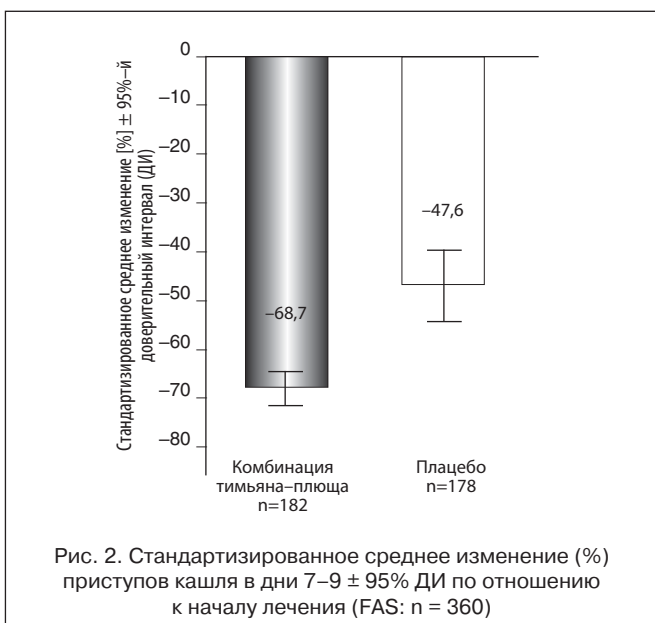


Рис. 2. Стандартизированное среднее изменение (%) приступов кашля в дни 7–9 \pm 95% ДИ по отношению к началу лечения (FAS: $n = 360$)

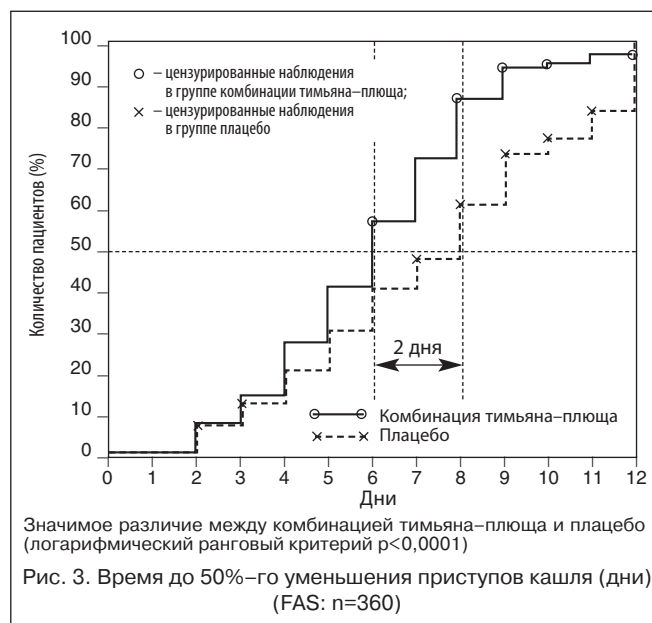
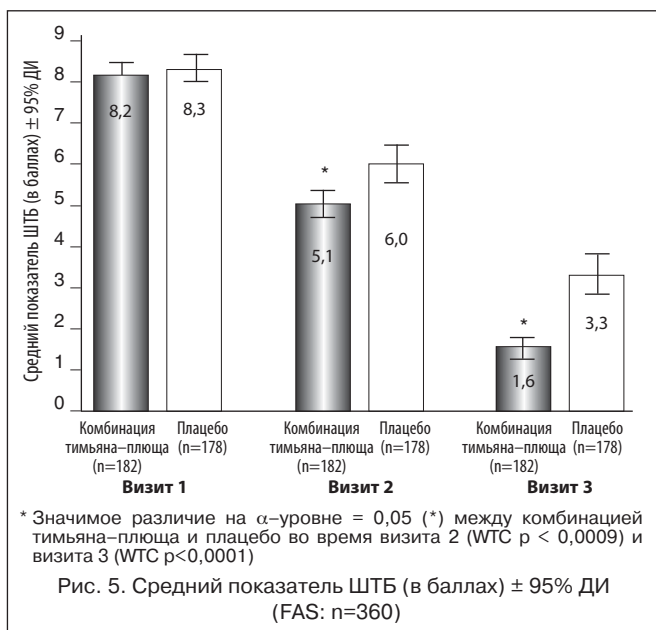
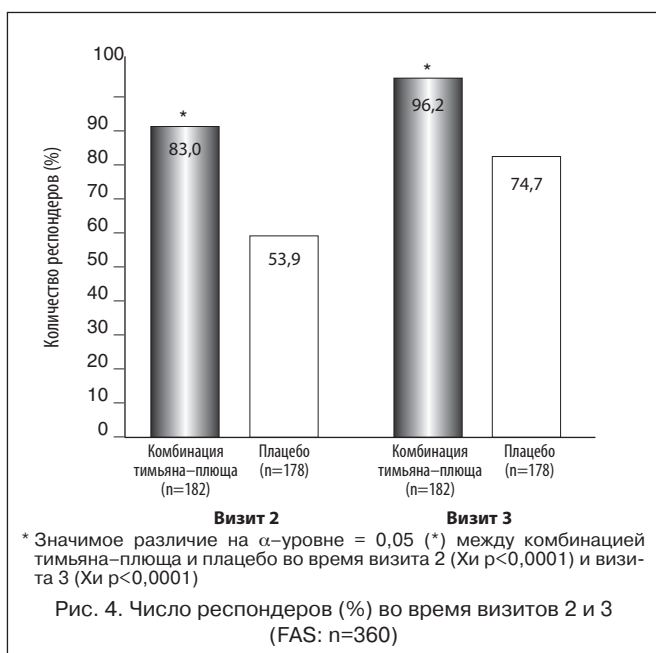


Рис. 3. Время до 50%-го уменьшения приступов кашля (дни) (FAS: $n=360$)

ванной комбинацией тимьяна и листьев плюща в виде жидкого экстракта при лечении острого бронхита по сравнению с плацебо. Другие лекарственные препара-



ты на растительной основе также подтвердили свою эффективность и безопасность в лечении симптомов острого бронхита с началом терапевтического эффекта через 3–5 дней [3,5,33].

Переносимость лекарственного препарата на растительной основе была очень хорошей и сравнимой с плацебо. Природа НЯ, возможно или вероятно связанных с приемом исследуемого препарата (нежелательные лекарственные реакции (НЛР) на основании оценки исследователя в рамках слепого метода исследования), соответствовала известному профилю побочных эффектов комбинации тимьяна-плюща, а именно: легкие расстройства желудочно-кишечного тракта у малого числа пациентов. Небольшое содержание спирта (7 объемных процентов) в исследуемом препарате не влияло на переносимость комбинации тимьяна-плюща.

Заключение

У пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем, терапия комбинацией тимьяна-плюща быстрее приводила к регрессии симптомов, особенно кашля, и увеличению числа пациентов, реагирующих на терапию, по сравнению с плацебо. При лечении комбинацией тимьяна-плюща наблюдалось более раннее начало терапевтического эффекта – примерно через 2 дня.

Препарат был безопасным и хорошо переносился. По сравнению с общепринятой практикой лечения большинства случаев неосложненного острого бронхита антибиотиками комбинация тимьяна-плюща представляется благоприятной альтернативой, она может быть эффективней и лучше переноситься. Терапия препаратом не связана с риском развития резистентных патогенов (в отличие от злоупотребления антибиотиками при легких инфекциях дыхательных путей).

Реферат подготовлен
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 56, № 9, 652–660 (2006)

Таблица 2. «Способность отхаркивать мокроту», «нарушение сна» и «общее самочувствие» – ежедневная оценка пациентами на основании устных оценочных шкал (FAS: n=360)

Пациенты группы терапии комбинацией тимьян-плющ/плацебо	Второстепенный показатель эффективности	Комбинация тимьян-плющ среднее \pm CO (баллы*дни)	Плацебо среднее \pm CO (баллы*дни)	Значение p
181/178	Способность отхаркивать мокроту в дневное время со дня 0 по день 9 (AUC) ^{*)a}	15,6 \pm 6,7	17,9 \pm 8,0	WTC <0,0001
180/178	Нарушение сна, вызванное кашлем со дня 0 по день 10 (AUC) ^{*)b}	10,4 \pm 5,8	12,8 \pm 6,9	WTC <0,0001
181/178	Общее самочувствие пациентов со дня 0 до дня 9 (AUC) ^{*)c}	12,3 \pm 4,3	14,3 \pm 5,2	WTC <0,0001

^{*)} Более низкая AUC в вегит-группе указывает на более значительное улучшение симптомов по сравнению с плацебо. CO = стандартное отклонение. WTC = критерий Вилкоксона, откорректированный для центров. ^a Показатели устной 5-пунктовой оценочной шкалы от 0 = отсутствие мокроты до 4 = отхаркивание мокроты было значительно увеличено; ^b показатели устной 4-пунктовой оценочной шкалы от 0 = сон без нарушений до 3 = значительные нарушения сна; ^c показатели устной 4-пунктовой оценочной шкалы от 0 = отсутствие симптомов до 3 = пациент чувствует себя тяжело больным

Литература

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): Leitlinie «Akute Bronchitis». July 1998; www.Mni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/Wppneu-07.htm
2. Snow, V, Mottur-Pilson, C, Gonzales, R., Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. Position paper. Clinical practice guideline. Part 1 of the American College of Physicians (ACP). *Ann. Intern. Med.* 134, 518 (2001)
3. Gruenwald, J., Graubaum, H.-J., Busch, R., Efficacy and tolerability of a fixed combination of thyme and primrose root in patients with acute bronchitis. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 55, 669 (2005)
4. Matthys, H., de Mey, C, Carls, C et al., Efficacy and tolerability of myrtol standardised in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 50, 700 (2000)
5. Matthys, H., Eisebitt, R., Seith, B. et al., Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (Eps 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 10, Suppl. IV, 7 (2003)
6. Martinez, F. J. Acute bronchitis: state of the art diagnosis and therapy. *Compr. Ther.* 30, 55 (2004)
7. Alberta Clinical Practice Guideline Working Group, Guideline for the management of acute bronchitis. December 2000, revised: November 2001; www.albertadoctors.org
8. Vogel, E, Scholz, H., Al-Nawas, B. et al., Rationaler Ein-satz oraler Antibiotika bei Erwachsenen. *Med. Monatsschr. Pharm.* 25, 193 (2002)
9. Irwin, R. S., Boulet, L.-R, Cloutier, M. M. et al., Managing cough as a defense mechanism and as a symptom. A consensus panel report of the American College of Chest Physicians. *Chest* 114 (1998)
10. Kardos, P, Cegla, U., Gillissen, A. et al., Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten. *Pneumologie* 58, 570 (2004)
11. Bionorica AG: Fachinformation [summary of product characteristics] Bronchipret® Saft; as of July 2002; Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V, Fachinfo-Service
12. ESCOP Monograph, *Thymi herba* (Thyme). European Scientific Cooperation on Phytomedicine, Elburg (2003)
13. Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 5th ed., Springer, Berlin – Heidelberg etc. (1995)
14. ESCOP Monograph, *Hedera helices folium* (Ivy Leaf). European Scientific Cooperation on Phytomedicine, Elburg (2003)
15. Aliprandi, P, Cima, L, Carrara, M., Therapeutic use of levocloperastine as an antitussive agent. An overview of pre-clinical data and clinical trials in adults and children. *Clin. Drug Invest.* 22, 209 (2002)
16. Bauer, P., Kohne, K., Evaluation of experiments with adaptive interim analysis. *Biometrics* 50, 10291 (1994)
17. Fein, A., Grossmann, R., Ost, D. et al., Bronchitis. In: *Diagnosis and management of pneumonia and other respiratory tract infections*, 1st ed., pp 245–266, Professional Communication, USA (1999)
18. Hoffken, G., Lorenz, L, Kern, W. et al., S3-Leitlinie zu ambulanz-erworbener Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen. *Pneumologie* 59, 612 (2005)
19. Fahey, X, Stocks, N., Thomas, T., Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *BMJ* 316, 906 (1998)
20. Gonzales, R., Steiner, J. E, Sande, M. A., Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 278, 901 (1997)
21. Gonzales, R., Steiner, J. E, Lum, A. et al., Decreasing antibiotic use in ambulatory practice: impact of a multidimensional intervention on the treatment of uncomplicated acute bronchitis in adults. *JAMA* 281, 1512 (1999)
22. Orr, PH., Scherer, K., Macdonald, A. et al., Randomised placebo-controlled trials of antibiotics for acute bronchitis: A critical review of the literature. *J. Fam. Pract.* 36, 507 (1993)
23. Evans, A. X, Husain, S., Durairaj, L et al., Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 359, 1648 (2002)
24. Raheison, C, Poirier, R., Daures, J. P. et al., Lower respiratory tract infections in adults: non-antibiotic prescriptions by GPs. *Respir. Med.* 97, 995 (2003)
25. Stocks, N. P., McElroy, H., Sayer, G. P et al., Acute bronchitis in Australian general practice. A prescription too far? *Aust. Fam. Physician* 33, 91 (2004)
26. Mclsaac, W. J., To, X, Antibiotics for lower respiratory tract infections. Still too frequently prescribed? *Can. Fam. Physician* 50, 569 (2004)
27. Curie, P. E, Fraibault, V, Prevot, A., The evaluation of five Bionorica drugs and bromhexine on tracheo-bronchial phenol red secretion in rats; Report. *Batelle Europe, Geneva, Switzerland* (1991)
28. Haen, E., Pharmakologische Aktivitäten von *Thymus vulgaris* und *Hedera helix*. *Proceedings of the 2nd Int. Congress on Phytomedicine. Sep. 11–14, 1996, Munich. Phytomedicine* 3, Suppl. I (1996/97)
29. Leslie, G. B., A pharmacometric evaluation of nine bio-strath herbal remedies. *Medita* 10, 31 (1978)
30. Smucny, J., Fahey, X, Becker, L. et al., Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane database Syst Rev.* 4, CD000245 (2004)
31. Verspohl, E. J., Press discussion «Virale Atemwegsinfekte: Vom Schnupfen bis zur Vogelgrippe» [Viral airway infections: From rhinitis to avian flu], Munich, 7 Dec. 2005; Komitee Forschung Naturmedizin, Munich
32. Gillissen, A., Gessner, C, Hammerschmidt, S. et al., Acute bronchitis: when are antibiotics, and when is symptomatic treatment indicated? *MMW Fortschr. Med.* 148, 26 (2006)
33. Goos, K. H., Albrecht, U., Schneider, B., Efficacy and safety profile of a herbal drug containing nasturtium herb and horseradish root in acute sinusitis, acute bronchitis and acute urinary tract infection in comparison with other treatments in the daily practice/results of a prospective cohort study. *Arz-neim.-Forsch./Drug Res.* 56, 249 (2006)
34. Gill, J. M., Fleischut, P., Haas, S. et al., Use of antibiotics for adult upper respiratory infections in outpatient settings: a national ambulatory network study. *Fam. Med.* 38, 349 (2006)

Бронхипрет®

- Оптимальная концентрация активных веществ
- Быстрое наступление лечебного эффекта
- Комплексное действие
- Хорошая переносимость



Рег. уд. ЛС-001464, ЛС-000182, ЛС-181001 от 15.04.2005

Специальная форма – сироп для детей с 3-х месяцев

