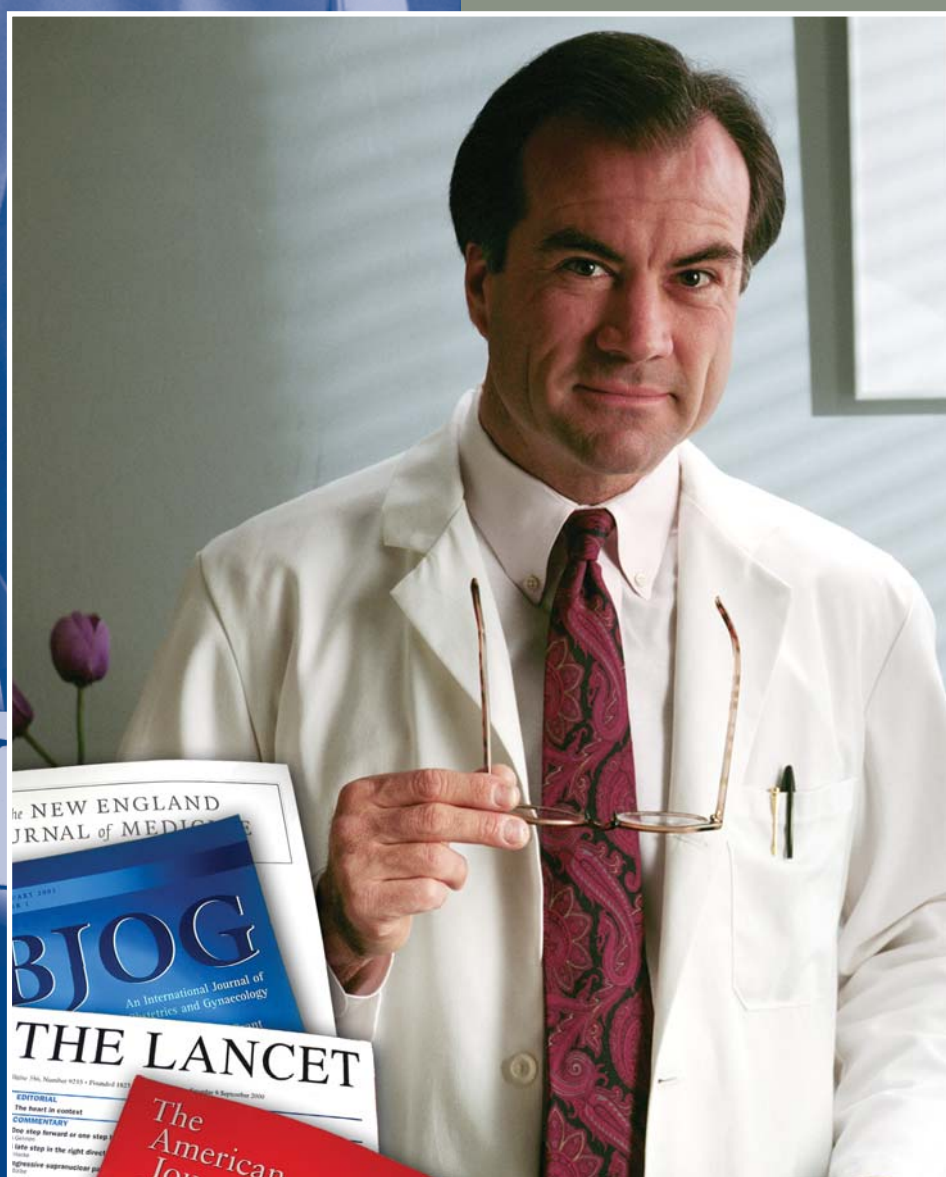




Лечение острого бронхита у детей и подростков

Постмаркетинговое наблюдательное исследование
подтвердило эффективность и безопасность комбинации
жидкого экстракта травы тимьяна и листьев плюща

Лечение острого бронхита у детей и подростков

Постмаркетинговое наблюдательное исследование подтвердило эффективность и безопасность комбинации жидкого экстракта травы тимьяна и листьев плюща

г. Ганновер, Германия

доктор медицины, врач-педиатр **Олав Марциан**

У пациентов с острым бронхитом и продуктивным кашлем раннее назначение секретолитических и отхаркивающих препаратов с целью восстановления мукоцилиарного клиренса является важной мерой профилактики суперинфекции. Особое значение это имеет у детей. Такие лекарственные растения, как тимьян и плющ, способствуют эффективному откашливанию благодаря разжижению вязкой бронхиальной слизи и улучшению транспортной функции ресничек [1]. В двойном-слепом исследовании, включавшем взрослых с острым бронхитом и продуктивным кашлем, ежедневно оценивали частоту приступов кашля с помощью ручного счетчика. Показано, что назначение жидкого экстракта травы тимьяна и листьев плюща сопровождалось быстрым и выраженным уменьшением количества приступов кашля [3]. У детей, особенно младшего возраста, самостоятельный точный подсчет эпизодов кашля не представляется возможным, так как счетчик будет использоваться скорее как игрушка. Постмаркетинговые наблюдательные (обсервационные) исследования в соответствии с Германским Законом о лекарственных препаратах (§ 67, абзац 6) дают возможность не только защитить детей от непредвиденных побочных эффектов лекарственных препаратов, но и повысить эффективность и безопасность лекарственных средств. **Основной целью** данного постмаркетингового наблюдательного исследования (ПНИ) было показать безопасность амбулаторного лечения жидким экстрактом травы тимьяна и листьев плюща (сиропом **Бронхипрет®**) у детей и подростков в соответствующих возрасту дозах.

Методы

Дизайн исследования

Данное проспективное ПНИ проводили в 60 медицинских офисах частнопрактикующих врачей-педиатров и семейных врачей в Германии с начала ноября 2005 г. по начало марта 2006 г. В соответствии с наблюдательным (обсервационным) характером исследования не требовалось проведение диагностических и лечебных мероприятий, которые бы выходили за рамки стандартных процедур при остром бронхите у детей и подростков. Такие ПНИ не вызывают сомнений с точки зрения этики.

Критерии включения

В ПНИ включали пациентов женского и мужского пола в возрасте 2–17 лет с диагнозом острого бронхита (ICD-10: J20) и наличием продуктивного кашля в течение 2 дней и более. Пациенты должны были иметь 10 и более эпизодов кашля в сутки, предшествующих началу лечения (по оценке родителей или подростков с 13 лет) и оценку 5 баллов и более по шкале тяжести бронхита (Bronchitis Severity Score, BSS) [3]. Эпизодом кашля считали три или более следующих друг за другом кашлевых толчка, не разделенных вдохом.

Лечение

Пациенты принимали сироп от кашля в соответствующих возрасту дозировках (2–5 лет: 3 x 3,2 мл; 6–11 лет: 3 x 4,3 мл, 12–17 лет: 3 x 5,4 мл), согласно действующей инструкции по применению препарата [2]. Длительность терапии зависела от течения заболевания у каждого пациента. Разрешалось применение любых других препаратов, все назначения должны были быть документированы.

В 100,0 г сиропа Бронхипрет® содержатся действующие компоненты: 15,0 г жидкого экстракта травы тимьяна (1:2–2,5; экстрагирующее вещество по DAB [Германская фармакопея, Deutsches Arzneibuch]), 1,5 г жидкого экстракта листьев плюща (1:1; экстрагирующее вещество: этанол 70% в объемном отношении) и 7% этанол (в объемном отношении). Вспомогательные вещества: сироп мальтитный; калия сорбат и вода очищенная.

Сбор данных/длительность наблюдения

Длительность наблюдения в рамках ПНИ составляла в среднем 10 дней. Было запланировано три эпизода оценки состояния и регистрации данных в обычные для заболевания временные промежутки:

- при первом визите к врачу в начале заболевания (исходные данные, день 0);
- промежуточная оценка на 2-м визите (4-й день);
- заключительная оценка на 3-м визите (10-й день).

Сбор данных проводили с помощью стандартизированных историй болезни в соответствии с планом наблюдения.

Критерии оценки

На 1-м визите регистрировали демографические данные, критерии включения, сопутствующие заболевания, предшествующую терапию и температуру тела. Первичным критерием оценки эффективности препарата в исследовании являлось изменение клинической симптоматики по шкале BSS в среднем через 4 (визит 2) или 10 дней (визит 3) по сравнению с исходным состоянием (на визите 1). Вторичными критериями оценки эффективности являлись изменение частоты приступов кашля (по оценке родителей/подростков) за сутки, оценивавшееся по утрам (визиты 2 и 3), по сравнению с исходной (визит 1), а также ответ на терапию (доля ответивших на терапию (респондеры) = пациенты с выздоровлением или улучшением и доля не ответивших на терапию (нон-респондеры) = пациенты без изменений или с ухудшением).

На визитах 2 и 3 регистрировали изменение сопутствующей терапии и течения сопутствующих заболеваний. Для оценки переносимости оценивали частоту нежелательных явлений (НЯ), переносимость препарата в целом, по мнению врача и родителей/подростков, на 3-м визите и динамику температуры тела (визиты 2 и 3). Долю принятых пациентами доз препарата (комплаентность) оценивали по зафиксированным данным о регулярности приема ежедневных доз.

Контроль качества

Чтобы обеспечить точную диагностику и правильное лечение детей и подростков, в исследовании участвовали исключительно врачи-педиатры и семейные врачи. Перед началом исследования примерно 80% врачей посещались и инструктировались мониторами независимой контрактной исследовательской организации, оставшиеся 20% врачей получали инструкции по телефону. Во время ПНИ ход исследования контролировали по телефону. После сбора данных с помощью компьютерной обработки оценивали их полноту и достоверность. В случайной выборке, включавшей 2,5% всех пациентов, проводили сверку данных ПНИ с исходными историями болезни. Мониторинг ПНИ, планирование, регистрация данных и статистический анализ проводились специалистами вышеуказанной контрактной исследовательской организации.

Статистика

Описательный анализ данных проводили с помощью SAS®, версии 8.2, по предварительно установленному плану статистического анализа. Сопутствующие заболевания и НЯ обозначали в соответствии со словарем MedDRA, версии 9.0, сопутствующие заболевания кодировали в соответствии с классификацией ВОЗ (WHO-DRL, от сентября 2003 г.).

Результаты

Исследуемая популяция

В статистический анализ (вся популяция и стратификация по разным возрастным группам) вошли данные 1234 пациентов, получавших терапию жидким экстрак-

том травы тимьяна и листьев плюща (611 [49,5%] девочек, 623 [50,5%] мальчиков в возрасте от 7 мес. до 17 лет, из них 12 детей младшего возраста [<2 лет], 372 дошкольника [2–5 лет], 438 школьников [6–11 лет] и 412 подростков [12–17 лет]). Для включения в полную анализируемую выборку (FAS) достаточные данные имелись у 1096 пациентов (88,8%). В этой выборке в случае отсутствия оценки по шкале BSS использовали предыдущую оценку. Популяция per protocol (PP) включала полные данные 1044 пациентов (84,6%) (табл. 1). Данные пациента исключали из полной анализируемой выборки в случае несоответствия пациента критериям включения (менее 10 эпизодов кашля, отмеченных в день перед 1-м визитом, и/или оценка <5 баллов по шкале BSS на 1-м визите), и/или отсутствия оценки по шкале BSS на 2-м или 3-м визите (исключение: выздоровление или прекращение приема препарата из-за его неэффективности). В популяции PP недостающую оценку по шкале BSS заменяли предыдущей только у тех пациентов, которые преждевременно прекратили лечение из-за выздоровления или неэффективности терапии. Самой частой причиной преждевременного прекращения терапии являлось успешное лечение (выздоровление: n=352; 28,5%); только в одном случае (0,1%) причиной прекращения терапии явилась плохая переносимость. У 51 пациента (4,1%) причиной прекращения лечения стала недостаточная эффективность. 95 пациентов (7,7%) не явились на контрольный визит. 734 пациента (59,5%) принимали препарат до конца периода наблюдения (табл. 1). Из 1234 пациентов, включенных в анализ, на 2 визит явились 1177 (данные промежуточной оценки) и на 3-й визит – 1151 (данные заключительной оценки). Биометрический анализ данных по переносимости проводили по вышеописанным четырем возрастным группам (< 2 лет: n=12; 2–5 лет: n=272; 6–11 лет: n=438; 12–17 лет: n=412). При оценке эффективности группа детей младшего возраста отсутствовала, так как немногочисленные пациенты в возрасте менее 2 лет были отнесены к возрастной группе «от 2 до 5 лет».

Лечение

В целом 973 пациента (78,8%) получали монотерапию экстрактом травы тимьяна и листьев плюща, 135 пациентов (10,9%) – экстракт в комбинации с анти-

Таблица 1. Включение, прекращение приема, популяция

Пациенты, получавшие лечение (популяция для оценки безопасности)	n=1234	100,0%
Преждевременное прекращение приема	500	40,5
Вследствие выздоровления	352	28,5
Вследствие недостаточной эффективности	51	4,1
Вследствие плохой переносимости	1	0,1
Вследствие других причин или нет данных	96	7,8
Полная анализируемая выборка (FAS)	1096	88,8
Популяция per protocol (PP)	1044	84,6

биотиками и 126 пациентов (10,2%) – экстракт в комбинации с другими препаратами (преимущественно назальными средствами и средствами от простуды).

Дозы и отношение к терапии

Дозы препарата соответствовали рекомендованным в инструкции по применению препарата для возрастных групп «от 2 до 5 лет», «от 6 до 11 лет» и «от 12 до 17 лет». Дети младше 2 лет, как правило, получали такие же дозы, как в группе «от 2 до 5 лет». Отношение пациентов к терапии было очень хорошим во всех возрастных группах. 91,0% – 94,8% родителей или подростков сообщали о регулярном приеме назначенных дозировок.

Динамика критерия оценки эффективности

Клиническая симптоматика (шкала тяжести бронхита, *Bronchitis Severity Score [BSS]*). При исходном обследовании средняя суммарная оценка по шкале BSS составила $8,8 \pm 3,0$ балла (PP). Как при монотерапии экстрактом травы тимьяна и листьев плюща (исходная оценка по BSS 8,9 балла), так и при сопутствующем лечении антибиотиками (исходная оценка по BSS 8,9 балла) отмечено быстрое и выраженное уменьшение клинической симптоматики. По данным промежуточной оценки, в среднем после 4 дней лечения средний балл BSS по всем группам уменьшился почти вдвое ($4,8 \pm 2,9$ балла). К моменту заключительной оценки в среднем через 10 дней терапии отмечено дальнейшее уменьшение BSS на $1,3 \pm 2,2$ балла (PP). На рисунке 1 представлено снижение BSS под отдельности в каждой из трех возрастных групп (PP) (средние значения и стандартные отклонения) с 1-й по 3-й визиты.

Кашель

Показано клинически значимое уменьшение выраженности кашля (отдельный показатель в шкале BSS) (рис. 2). Суточное количество эпизодов кашля значительно уменьшилось на 81,3% с $25,1 (\pm 24,2)$ в начале лечения до $4,7 (\pm 10,8)$ в конце. На рисунке 3 представлено выраженное уменьшение количества эпизодов кашля с 1-го по 3-й визит по 3 возрастным группам (PP) (средние значения и стандартные отклонения).

Ответ на лечение, по мнению врачей

У большинства пациентов при заключительной оценке отмечено выздоровление ($n=675$ [64,7%]) или улучшение ($n=306$ [29,3%]) (частота ответа на лечение: 94,0%; PP). Уже после 4 дней лечения 898 пациентов (86,0%) были отнесены в группу ответивших на терапию. Частота ответа на лечение в 3 возрастных группах составила от 92,0% до 96,5% (рис. 4). 52 пациента (5,0%) были расценены как не ответившие на терапию.

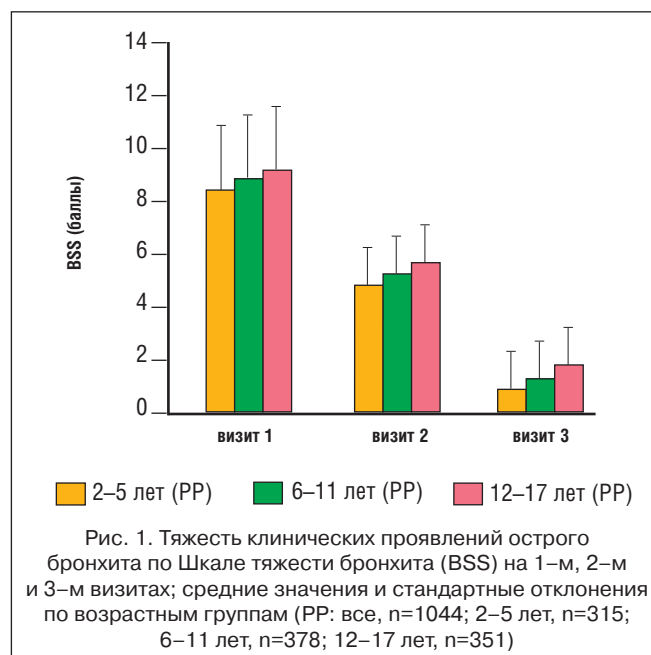
Переносимость

У двух пациенток (0,2%) из 1234 отмечены переходящие, незначительные нежелательные явления (НПД) с возможной связью с терапией. Одна двенадцатилетняя девочка, получавшая экстракт травы тимьяна и листьев плюща, в первый день лечения жаловалась на боли в

животе. У другой девочки в возрасте 9 лет, получавшей также антибиотики, отмечена легкая тошнота на второй день терапии. В дальнейшем этой пациентке была назначена терапия по поводу мочевой инфекции. Переносимость препарата была хорошей или очень хорошей в 96,5% случаев (табл. 2). Подъем температуры тела более чем на $1,5^\circ\text{C}$ по сравнению с исходной температурой в начале наблюдения зарегистрирован на 4-й и 10-й день соответственно у 12 (1,0%) и 9 (0,7%) из 1234 пациентов.

Обсуждение

Результаты данного постмаркетингового наблюдательного исследования, включавшего крупную выборку больных, показали, что комбинация жидкого экстракта травы тимьяна и листьев плюща является эффективным и безопасным средством лечения острого бронхита с продуктивным кашлем у маленьких детей и подростков. Десятидневный курс лечения соответствующими возрастными дозами препарата обеспечивал отчетливое уменьшение тяжести симптомов или выздоровление при очень хорошей переносимости. Методика данного постмаркетингового наблюдательного исследования во многом согласовалась с методикой проведенного в 2006 г. рандомизированного двойного-слепого исследования применения жидкого экстракта травы тимьяна и листьев плюща у 361 взрослого [3]. Это подтверждающее клиническое исследование продемонстрировало статистически и клинически значимое превосходство комбинации травы тимьяна и листьев плюща над плацебо при десятидневном лечении острого бронхита с продуктивным кашлем. Показан более быстрый и полный регресс клинической симптоматики (BSS). Оценка по шкале BSS уменьшилась на 6,6 балла. Количество эпизодов кашля уменьшилось на 68,7%. Кроме того, показана значительно более высокая частота ответа на терапию травой тимьяна и листьями плюща после четырех дней (83,0% по сравнению с 53,9% при приеме плацебо)



и 10 дней лечения (96,2% по сравнению с 74,7%) при сходной переносимости. Даже с учетом открытого дизайна постмаркетингового наблюдательного исследования продемонстрированное в нем уменьшение оценки по шкале BSS на 7,5 балла, а также снижение числа эпизодов кашля на 81,3% вполне согласовалось с результатами подтверждающего рандомизированного исследования. Частота ответа на терапию 94,0% также была сопоставима с частотой в контролируемом исследовании (96,2%). Самой высокой была частота ответа на терапию у детей младше 6 лет (96,5%), несколько ниже – в средней (93,7%) и старшей (92,0%) возрастных группах, что соответствовало отношению к терапии в исследуемых возрастных группах. У детей младше 6 лет, которые, безусловно, принимали препарат под контролем родителей, отмечена самая высокая комплаентность (94,8%), которая снижалась в более старших возрастных группах до 94,3% у детей до 11 лет и 91,7% у подростков с 12 лет.

Пациенты ПНИ и контролируемого исследования имели сходную тяжесть заболевания до начала лечения (BSS, количество эпизодов кашля за сутки). Это свидетельствует о репрезентативности выборки пациентов с

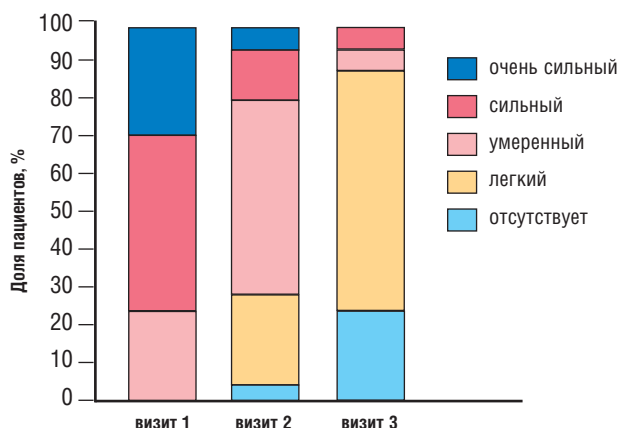


Рис. 2. Доли пациентов с различной выраженностью кашля (PP: n=1044)

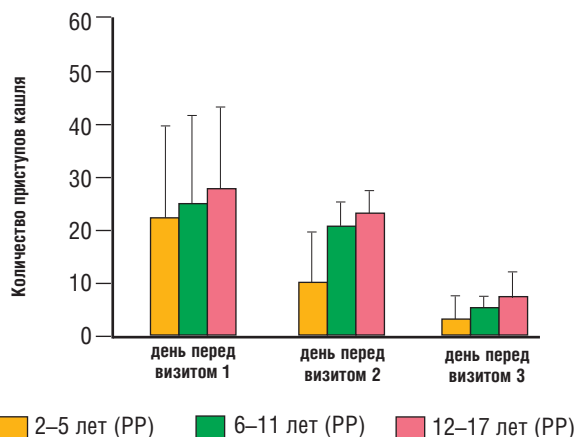


Рис. 3. Количество приступов кашля за сутки на утро визитов 1, 2 и 3, средние значения и стандартные отклонения по возрастным группам (PP: все, n=1044; 2–5 лет, n=315; 6–11 лет, n=378; 12–17 лет, n=351)

острым бронхитом и продуктивным кашлем. Следует подчеркнуть, что отмеченный хороший терапевтический эффект препарата не сопровождался значительными нежелательными явлениями. Напротив, при частоте нежелательных явлений 0,2% следует говорить об очень хорошей переносимости препарата. Таким образом, исследуемый сироп от кашля заслуживает более широкого применения у детей.

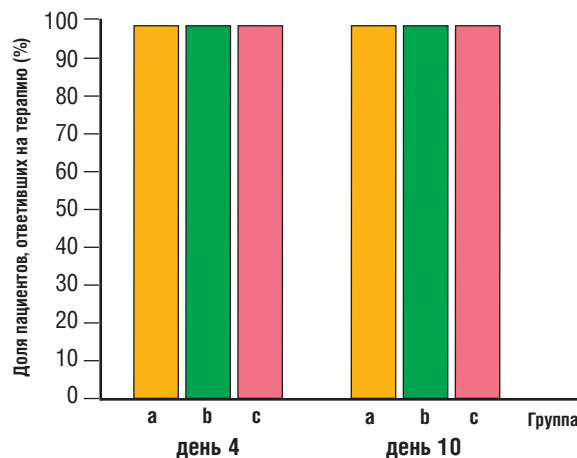
Реферат подготовлен к.м.н. Е.П. Голиковой по материалам статьи O. Marzian «Behandlung der akuten Bronchitis bei Kindern und Jugendlichen Anwendungsbeobachtung bestätigt Nutzen und Unbedenklichkeit einer Flüssigextrakt-Kombination aus Thymiankraut und Efeublättern». MMW-Fortschritte der Medizin Originalien, Nr. II/2007 (149. Jg.), S. 69–74

Литература:

1. Behandlungsprobleme Husten und Bronchitis. Teil II: Auswurf rdernde und krampf sende Mittel. Zeitschrift für Phytotherapie 27 (2006), 27–30.
2. Bionorica AG: Fachinformation Bronchipret® Saft. Status Juli 2002. Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Fachinfo-Service.
3. Kemmerich, B., Eberhardt, R., Stammer, H.: Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebocontrolled clinical trial. Arznei.-Forsch./Drug Res. 56 (2006), 652–660.

Таблица 2. Общая оценка переносимости (популяция для оценки безопасности: n = 1234)

Оценка	Врач		Пациент/родитель	
	n	%	n	%
Нет данных	30	2,4	38	3,1
Очень хорошая	933	75,6	851	69,0
Хорошая	258	20,9	279	22,6
Удовлетворительная	12	1,0	52	4,2
Плохая	1	0,1	12	1,0
Очень плохая	0	0	2	0,2



a = 2–5 лет; b = 6–11 лет; c = 12–17 лет

Рис. 4. Доля пациентов, ответивших на терапию, после 4 и 10 дней лечения, в процентах по возрастным группам (PP: все, n=1044; 2–5 лет, n=315; 6–11 лет, n=378; 12–17 лет, n=351)

Бронхипрет®

Целебная сила растений
против кашля и бронхита

- Облегчает отхождение мокроты при кашле
- Оказывает противовоспалительное действие
- Улучшает общее самочувствие при бронхите
- Удобен в применении у взрослых и детей с 3-х месяцев



BIONORICA®

The **phytoneering** company

БИОНОРИКА, Германия

Тел./факс: (495) 502-90-19

<http://www.bionorica.ru>

e-mail: bionorica@co.ru

