

БРОНХИПРЕТ И СИНТЕТИЧЕСКИЕ МУКОЛИТИКИ ПРИ ОСТРОМ БРОНХИТЕ: СРАВНИТЕЛЬНОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

C. Ismail¹, G. Willer², H. Steindl¹

¹ Abteilung Med. Wissenschaft & Forschung, Bionorica AG, Германия

² Deutsche Hochgebirgsklinik Davos-Wolfgang, Германия

В общей врачебной практике острый бронхит (ОБ) – одно из самых частых заболеваний [1]. В подавляющем большинстве случаев ОБ начинается с инфекции верхних дыхательных путей, которая затем распространяется на нижние дыхательные пути. Причиной ОБ в 80 % случаев является вирус, и только у 20 % больных к нему присоединяется бактериальная суперинфекция, в силу чего антибиотики не следует рассматривать при этом заболевании в качестве терапии первой линии [2–5].

В основе патогенеза ОБ лежат воспалительные изменения слизистой оболочки бронхов, приводящие к сгущению бронхиального секрета и нарушению мукоклиарного клиренса. Освобождению бронхов от вязкой мокроты частично способствует кашлевой рефлекс, клинически проявляющийся продуктивным кашлем. Важным компонентом лечения ОБ является применение муколитических средств для разжижения мокроты и облегчения ее эвакуации из дыхательных путей.

Цель данного исследования заключалась в оценке эффективности и безопасности растительного муколитика Бронхипрет®, выпускаемого в виде таблеток в оболочке, капель и сиропа, в сравнении с синтетическими муколитическими средствами, традиционно используемыми в лечении ОБ.

Материалы и методы

В данном многоцентровом когортном исследовании приняли участие 771 исследовательский центр Германии и более 7 тыс. пациентов с неосложненным ОБ. Больных рандомизировали по демографическим показателям посредством метода "matched pair" ("сравнительной пары"), а также по тяжести заболевания в начале лечения.

В протоколе исследования были определены критерии включения и исключения больных из исследования, целевые параметры и методы статистической оценки. В начале устанавливали диагноз и решали вопрос о включении пациента в одну из терапевтических групп. На 10 день проводилось повторное обследование больных, документировались результаты лечения и побочные эффекты лекарств (ПЭЛ). Терапевтические группы пациентов представлены в табл. 1.

В качестве достоверных критериев ОБ, на основании которых больные включались в исследование, были определены выраженный кашель и выделение мокроты, требующие лечения. Длительность симптомов заболевания до постановки диагноза не превышала 3 дней. Пациентов с обострением хронического бронхита (в соответствии с определением ВОЗ) также включали в исследование.

Из исследования были исключены больные, нуждавшиеся в базисной антробструктивной терапии по поводу

бронхиальной астмы, хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

В случае необходимости, по решению врача, в дополнение к муколитикам назначались антибиотики. Готовые препараты – комбинации ацетилцистеина или амбрексола с антибиотиками – в исследовании не применялись.

В качестве клинических критериев – целевых параметров – определяли температуру тела и аускультативные данные (с наличием или отсутствием покашливания). Кроме того, пациенты (или родители больных детей) оценивали кашель (по частоте, болезненности, характеру) и мокроту (по количеству, виду, вязкости), давали оценку своего (или детей) общего состояния.

Выбор целевых параметров основывался на Национальном муколитическом исследовании. Аускультация (с наличием или отсутствием покашливания), болезненность кашля регистрировались дихотомически (да и нет). Частота кашля, появление его днем и ночью, качество кашля, количество и вязкость мокроты, оценка общего состояния определялись пациентами (или родителями больных детей) по трехступенчатой шкале: без улучшения, улучшение, выздоровление.

Статистическая оценка

Статистическая оценка базировалась на методе порядковой регрес-

Таблица 1. Терапевтические группы

Препараты	Биологически активные компоненты	Количество пациентов	
		дети до 12 лет	взрослые и дети старше 12 лет
Бронхипрет, в т. ч.:			
- таблетки в оболочке	экстракт тимьяна и первоцвета	1490	3139
- капли	экстракт тимьяна и плюща		
- сироп	экстракт тимьяна и плюща		
Синтетические муколитики:			
- амбрексол		479	590
- ацетилцистеин		299	1044

Примечание. Бронхипрет в таблетках в оболочке и каплях применялся преимущественно у взрослых, сироп Бронхипрета – преимущественно у детей до 12 лет.

Таблица 2. Демографические данные участников групп исследования (среднее значение ± стандартное отклонение)

Препарат	Параметры							
	средний возраст, лет		доля женщин/девочек, %		вес, кг		рост, см	
	взрослые	дети	взрослые	дети	взрослые	дети	взрослые	дети
Бронхипрет	40,9 ± 18,6	5,7 ± 2,9	55,1	49,2	69,7 ± 14,4	23,6 ± 11,0	169,5 ± 9,3	116,7 ± 20,1
Амброксол	41,4 ± 19,1	5,7 ± 2,9	52,6	46,5	69,8 ± 13,6	23,4 ± 10,0	169,6 ± 9,0	116,4 ± 21,3
Ацетилцистеин	43,5 ± 18,7	6,6 ± 2,5	51,6	44,2	71,0 ± 12,4	26,2 ± 11,1	170,6 ± 8,9	123,3 ± 20,2

Примечание. В подгруппы "взрослые" (здесь и далее) входят также дети старше 12 лет; все различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05$).

ции, при помощи которого исследовались показатели в группах пациентов. Для сравнения эффективности лечения препаратами Бронхипрет, ацетилцистеин и амброксол рассчитывали соотношения расхождений оцениваемых параметров и их доверительные интервалы [7].

Результаты исследования

Среди сравниваемых групп пациентов, получавших различные муколитики, различий по демографическим данным выявлено не было (табл. 2).

Группы пациентов перед лечением несколько различались по небольшому числу параметров, не имевших существенного значения. В группе детей, получавших ацетилцистеин, симпто-

мы перед началом терапии были менее выражены, чем в других группах.

В табл. 3 обобщены соотношения исследуемых параметров в результате лечения у взрослых и детей. При соотношении расхождений, равном единице, оба лекарственных средства проявляли одинаковую эффективность: чем оно ниже, тем выше превосходство Бронхипрета, и наоборот. Так, соотношение расхождений, равное 0,5, означает, что эффективность лечения синтетическим муколитическим препаратом была в 2 раза меньше таковой терапии Бронхипретом.

Было установлено, что Бронхипрет превосходит амброксол по эффективности в отношении всех опре-

нивавшихся параметров, а ацетилцистеин — в отношении большинства из них. По общей характеристике эффекта Бронхипрет превосходил оба препарата сравнения. Оценка пациентами своего состояния по результатам лечения в группе Бронхипрета также была выше.

Для оценки безопасности лечения Бронхипретом и препаратами сравнения учитывались случаи ПЭЛ, развившиеся во время их применения. В табл. 4 и 5 обобщаются эти данные, которые классифицированы в соответствии с рекомендациями ВОЗ (система, орган, класс) по трем группам пациентов. При этом учитывалось проведение сопутствующей терапии.

phytöneering

Раскрывая силу растений

Двойная сила тимьяна против кашля и бронхита

Бронхипрет®



- При кашле и бронхите
- Оптимальное содержание действующих веществ
- Секретолитическое и бронхоспазмолитическое действие
- Быстрое наступление эффекта



При кашле и бронхите
Бронхипрет®
BIONORICA
The phytoneering company



BIONORICA®
The phytoneering company

Представительство БИНОРИКА АГ, Россия
Тел.: (095) 502-90-19, факс: (095) 734-12-00
<http://www.bionorica.ru> e-mail: bionorica@co.ru

Таблица 3. Соотношение расхождений (СР) результатов лечения препаратом Бронхипрет по сравнению с амброксолом и ацетилцистеином (95 % доверительный интервал [ДИ] у взрослых и детей)

Параметры	Взрослые				Дети			
	Бронхипрет в сравнении с		Бронхипрет в сравнении с					
	амброксолом	ацетилцистеином	амброксолом	ацетилцистеином				
	СР	ДИ	СР	ДИ	СР	ДИ	СР	ДИ
Температура тела	0,79	(0,62–1,02)	0,79	(0,65–0,97)	0,94	(0,74–1,21)	0,92	(0,68–1,25)
Аускультация:								
- без кашля	0,53	(0,41–0,68)	0,58	(0,47–0,71)	1,23	(0,87–1,75)	0,89	(0,61–1,31)
- с кашлем	0,48	(0,38–0,61)	0,55	(0,45–0,66)	1,26	(0,88–1,81)	0,62	(0,43–0,88)
Кашель:								
- днем	0,51	(0,43–0,60)	0,56	(0,49–0,64)	0,85	(0,7–1,04)	0,88	(0,70–1,12)
- ночью	0,53	(0,45–0,63)	0,54	(0,47–0,62)	1,04	(0,85–1,28)	0,91	(0,71–1,16)
- болезненность	0,55	(0,34–0,87)	0,51	(0,35–0,74)	0,61	(0,29–1,28)	1,24	(0,42–3,67)
- качество	0,79	(0,67–0,94)	0,74	(0,64–0,85)	1,16	(0,95–1,42)	1,08	(0,84–1,38)
Мокрота:								
- количество	0,69	(0,58–0,82)	0,79	(0,69–0,90)	0,71	(0,55–0,91)	1,05	(0,78–1,40)
- вязкость	0,60	(0,40–0,74)	0,67	(0,57–0,80)	0,70	(0,52–0,94)	1,04	(0,72–1,50)
- качество	0,68	(0,53–0,87)	0,71	(0,58–0,87)	0,65	(0,43–0,98)	0,83	(0,52–1,31)
Общая характеристика эффекта	0,49	(0,42–0,58)	0,52	(0,46–0,60)	0,80	(0,67–0,97)	0,84	(0,67–1,06)
Оценка пациентов	0,40	(0,34–0,48)	0,45	(0,39–0,52)	0,75	(0,61–0,92)	0,68	(0,53–0,86)

Примечание. Количество взрослых – Бронхипрет: n = 3094; ацетилцистеин: n = 1029; амброксол: n = 585; количество детей – Бронхипрет: n = 1444; ацетилцистеин: n = 297; амброксол: n = 470.

Интерпретация СР – СР < 1: Бронхипрет лучше сравниваемого препарата, СР = 1: различий нет, СР > 1: сравниваемый препарат лучше.

Таблица 4. Побочные эффекты лекарств (взрослые пациенты)

Лечение	Число пациентов	Побочные эффекты					в целом
		нарушения со стороны органов пищеварения	нарушения со стороны кожи и придатков	психические расстройства	неврологические нарушения	нарушения со стороны дыхательной системы	
Бронхипрет:							
- монотерапия	1917	7 (0,37 %)	1 (0,05 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (0,05 %)	9 (0,47 %)
- комбинированная терапия	1223	8 (0,65 %)	1 (0,08 %)	0 (0 %)	1 (0,08 %)	1 (0,08 %)	11 (0,9 %)
- в целом	3140	15 (0,48 %)	2 (0,06 %)	0 (0 %)	1 (0,03 %)	2 (0,06 %)	20 (0,64 %)
Амброксол:							
- монотерапия	306	2 (0,65 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (0,65 %)
- комбинированная терапия	284	7 (2,46 %)	0 (0 %)	1 (0,35 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	8 (2,82 %)
- в целом	590	9 (1,53 %)	0 (0 %)	1 (0,17 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	10 (1,69 %)
Ацетилцистеин:							
- монотерапия	582	16 (2,75 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	16 (2,75 %)
- комбинированная терапия	464	12 (2,59 %)	2 (0,43 %)	0 (0 %)	1 (0,22 %)	0 (0 %)	15 (3,23 %)
- в целом	1046	28 (2,68 %)	2 (0,19 %)	0 (0 %)	1 (0,10 %)	0 (0 %)	31 (2,96 %)

Таблица 5. Побочные действия лекарств (дети < 12 лет)

Лечение	Число пациентов	Побочные эффекты			в целом
		нарушения со стороны органов пищеварения	нарушения со стороны кожи и придатков	в целом	
Бронхипрет:					
- монотерапия	939	2 (0,21 %)	3 (0,32 %)	5 (0,53 %)	
- комбинированная терапия	551	4 (0,73 %)	0 (0 %)	4 (0,73 %)	
- в целом	1490	6 (0,40 %)	3 (0,20 %)	9 (0,60 %)	
Амброксол:					
- монотерапия	299	1 (0,33 %)	0 (0 %)	1 (0,33 %)	
- комбинированная терапия	180	1 (0,56 %)	0 (0 %)	1 (0,56 %)	
- в целом	479	2 (0,42 %)	0 (0 %)	2 (0,42 %)	
Ацетилцистеин:					
- монотерапия	181	3 (1,66 %)	1 (0,55 %)	4 (2,21 %)	
- комбинированная терапия	118	5 (4,24 %)	0 (0,00 %)	5 (4,24 %)	
- в целом	299	8 (2,68 %)	1 (0,33 %)	9 (3,01 %)	

Однако определить, в какой степени зарегистрированный ПЭЛ вызван исследуемым лекарством, а в какой – сопутствующей терапией, было достаточно сложно. Поскольку чаще всего в качестве сопутствующего лечения применялись антибиотики, большинство ПЭЛ можно связать с сопутствующей терапией.

Приведенные в табл. 4 данные свидетельствуют о том, что при лечении Бронхипретом взрослых и детей старше 12 лет частота сообщений о ПЭЛ было значительно ниже, чем при применении препаратов сравнения. Это позволяет говорить о превосходстве Бронхипрета перед амброксолом и ацетилцистеином с точки зрения переносимости. Лишь в группе детей моложе 12 лет, лечившихся амброксолом, частота ПЭЛ была несколько ниже, чем при использовании Бронхипрета.

Проведенное исследование показало, что Бронхипрет имеет более благоприятное соотношение пользы и риска, чем химические муколитики амброксол и ацетилцистеин.

Заключение

Эффективность амброксола и ацетилцистеина в лечении неосложненного ОБ и хронических бронхитов

была доказана в ходе проводимых ранее рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, поэтому данные препараты можно рассматривать как эталонные муколитики [8–12]. Преимущество когортного исследования с использованием эталонных веществ состоит в том, что клиническая эффективность и безопасность лекарственных средств доказываются на больших группах пациентов в клинических условиях. В данное исследование были включены сравнимые по демографическим показателям и характеру заболевания группы больных.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что по клинической эффективности Бронхипрет превосходит амброксол и ацетилцистеин.

Можно предположить, что установленные в ходе исследования различия в эффективности Бронхипрета и препаратов сравнения объясняются противомикробными свойствами тимьяна, входящего в состав Бронхипрета.

Преимущество Бронхипрета перед ацетилцистеином было подтверждено экспериментами на модели отека лапы крысы – классической модели воспаления. Капли Бронхипрет, экстракт тимьяна, плюща, корня первоцвета и ацетилцистеин были ис-

следованы в рамках данной модели на наличие противовоспалительных свойств. В качестве эталонного вещества с противовоспалительным действием использовался фенилбутазон. Капли Бронхипрет обеспечивали быструю дозозависимую задержку развития отека в течение первых двух часов после его индукции. Особенно высокое противоотечное действие (52 %) было обнаружено у экстракта тимьяна в дозе 162 мг/кг. По эффективности он не уступал фенилбутазону в дозе 124,4 мг/кг. В то же время ацетилцистеин оказывал значимое противоотечное действие лишь при использовании в дозе 600 мг/кг, причем его максимальная эффективность составляла лишь 20 % [13].

Клиническое преимущество Бронхипрета при ОБ подтверждается более быстрым улучшением общего состояния пациентов и меньшим количеством ПЭЛ как при монотерапии, так и при применении в составе комбинированной терапии с использованием антибиотиков.

Таким образом, Бронхипрет обладает значительно лучшим соотношением польза/риск по сравнению с химическими муколитиками амброксолом и ацетилцистеином.

РЕФЕРАТ

Бронхипрет и синтетические муколитики при остром бронхите: сравнительное когортное исследование

Представлены результаты клинического исследования по оценке эффективности и безопасности растительного муколитика Бронхипрет®, выпускаемого в виде таблеток в оболочке, капель и сиропа, в сравнении с синтетическими муколитическими средствами у больных неосложненным острым бронхитом. В исследовании принимали участие более 7 тыс. взрослых и детей. Было показано, что Бронхипрет (таблетки в оболочке, капли и сироп) превосходит по клинической эф-

фективности амброксол и ацетилцистеин. Клиническое преимущество Бронхипрета при остром бронхите подтверждается более быстрым улучшением общего состояния пациентов и меньшим количеством побочных эффектов как при монотерапии, так и при применении в составе комбинированной терапии с использованием антибиотиков. Можно предположить, что установленные в ходе исследования различия в эффективности Бронхипрета и препаратов сравнения объясняются противомикробными свойствами тимьяна, входящего в состав Бронхипрета.

ЛИТЕРАТУРА

- De Lozier JE, Gagnon RO. National Ambulatory Care Survey, 1989. Adv. Data # 203 Hyattsville Stat, 1989.
- Naber KG, Vogel F, Scholz H, et al. Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. MMW 1998;140(30):45.
- Adremont A, Corpet D, Courvalin P. Antibiotikaresistenz, Spektrum der Wissenschaft 1997, p. 50–57.
- Hannan RM, Hicks JH, Bemben DA. Antibiotics and respiratory infections. Are Patients More Satisfied When Expectations Are Met. J Fam Pract 1996;43:56–62.
- Hueston WJ. Antibiotics, Neither Cost Effective nor "Cough" Effective. J Fam Pract 1997;44:261–65.
- Petty ThL. The National Mucolytic Study. Chest 1990;97:75–83.
- McCullagh P. Regression models for Ordinal Data. J

- Roy Statist Soc 843, 1980, p. 109–42.
8. Ventresca GP, Cicchetti V, Ferrari V. Acetylcysteine. In: Drugs in Bronchial Mucology. Braga PC, Allegra L (Hrsg.): Raven press, New York, 1989.
 9. Zavattini G, Leproux GB, Daniotti S. Ambroxol. In: Drugs in Bronchial Mucology. Braga PC, Allegra L (Hrsg.). Raven press, New York, 1989.
 10. Voikl KP, Schneider B. Therapy of respiratory tract diseases with N-acetylcysteine. An open Therapeutic observation study of 2.512 patients. Fortschr Med 1992;110(18):346–50.
 11. Boman G, Backer U, Larsson S, et al. Oral acetylcysteine reduces exacerbation rate in bronchitis. Report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. Eur J Respir Dis 1983;64:405–15.
 12. Ericsson CH, Juhasz J, Jonsson E, et al. Ambroxol therapy in simple chronic bronchitis. Effects on subjective symptoms and ventilatory function. Eur J Respir Dis 1986;69:248–55.
 13. Kotalla C, et al. Antiinflammatory effects in the rat – paw edema model, comparison of herbal preparations and chemically defined substances used in respiratory tract infections. Publikation – in Vorbereitung, 2003.



М Е Д И Ц И Н С К И Й Ж У Р Н А Л

ФАРМАТЕКА

ОСНОВАН В 1993 ГОДУ



19 [114]
2005

ПРОБЛЕМЫ
РАЦИОНАЛЬНОЙ
АНТИБИОТИКО-
ТЕРАПИИ

АМОКСИЦИЛЛИН/
СУЛЬБАКТАМ:
К ВЫХОДУ
НА РОССИЙСКИЙ
РЫНОК

ДИАГНОСТИКА
И ТЕРАПИЯ
ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ
ПНЕВМОНИЙ

СПИРАМИЦИН
В ГИНЕКОЛОГИИ
И АКУШЕРСТВЕ

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ТЕРАПИИ
ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

СОВРЕМЕННАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ДЛЯ ВРАЧЕЙ