

Бронхипрет (Bronchipret®) при остром бронхите

Когортное исследование применения препарата Бронхипрет® в сравнении с синтетическими муколитиками

Острый бронхит – одно из наиболее частых заболеваний в общей врачебной практике [1].

Как правило, он начинается с инфекции верхних дыхательных путей («common cold» – простуда), которая в ходе болезни распространяется на нижние дыхательные пути. Причиной бронхита примерно в 80% случаев является вирус, лишь у 20% больных к нему присоединяется бактериальная суперинфекция, поэтому не следует антибиотики рассматривать в качестве «first line» (первоочередной) терапии [2,3,4,5].

В основе бронхита лежат воспалительные изменения слизистой оболочки, которые приводят к сгущению бронхиального секрета и нарушению мукоцилиарного клиренса. Освобождению бронхов от вязкой мокроты частично способствует кашлевой рефлекс, клинически выражающийся продуктивным кашлем. При остром бронхите целесообразно использовать мукоактивные вещества для разжижения мокроты и облегчения ее эвакуации из дыхательных путей. Цель данного исследования – сравнение эффективности и безопасности растительного секретолитика Бронхипрет® («Бионорика АГ», Германия), выпускаемого в виде таблеток в оболочке, капель и сиропа, и синтетических муколитиков.

В данном мультицентровом когортном исследовании приняли участие более 7 тысяч пациентов с острым неосложненным бронхитом. В соответствии с методом «matched pair» (сравнительной пары) больным назначали одну из форм Бронхипрета®, либо синтетическое муколитическое средство. В качестве критериев исследовали клинически значимые параметры. Результаты исследования показали, что Бронхипрет® превосходит синтетические муколитики, как по клиническому эффекту, так и относительно уровня побочных действий.

Материалы и методы исследования

В мультицентровом когортном исследовании пациентов 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 пациентов из исследования, целевые параметры и статистическая оценка. В исследовании принял участие 771 исследовательский центр Германии, все они имели разрешение на частную практику по общей медицине и терапии. В начале устанавливали диагноз и решали вопрос о включении пациента в одну из групп исследования. На 10-й день проводилось повторное обследование больных, документировался успех лечения и побочные действия лекарств (ПДЛ). Терапевтические группы пациентов приведены в **таблице 1**.

Критерии включения

В качестве достоверных критериев бронхита были определены выраженный кашель и мокрота, требующие лечения. Длительность симптомов заболевания до постановки диагноза не превышала 3-х дней. Пациентов с обострением хронического бронхита (в соответствии с определением ВОЗ) также включали в исследование.

Критерии отбора

Из исследования были исключены пациенты, нуждающиеся в базисной антиобструктивной терапии обструктивного заболевания дыхательных путей (астма, хронические обструктивные заболевания

Табл. 1 Терапевтические группы (полные записи)

Препараты	Биологически активные компоненты	Количество пациентов	
		Дети ≤ 12 лет	Взрослые и дети старше 12 лет
Бронхипрет® всего*			
- таблетки в оболочке	Экстракт тимьяна и первоцвета	1490	3139
- капли	Экстракт тимьяна и плюща		
- сироп	Экстракт тимьяна и плюща**		
Синтетические муколитики			
-Амброксол	Амброксол	479	590
-Ацетилцистеин	N-ацетилцистеин	299	1044

* Применение Бронхипрет® в таблетках в оболочке и каплях преимущественно у взрослых;

** Применение сиропа Бронхипрет® преимущественно у детей ≤ 12 лет.

легких – ХОЗЛ). В случае необходимости по решению врача в дополнение к муколитикам одновременно назначались антибиотики. Готовые препараты-комбинации ацетилцистеина или амброксола с антибиотиками в исследовании не назначались.

Целевые переменные

В качестве клинических критериев – целевых величин – определяли: температуру тела, аускультативные данные (с покашливанием и без).

Кроме того, пациенты, либо родители больных детей, оценивали кашель (по частоте, болезненности, характеру) и мокроту (количество, вид, вязкость), и давали оценку общего состояния пациентов.

Выбор целевых параметров основывался на «Национальном муколитическом исследовании», поэтому их следует рассматривать как утвержденные. Аускультация (с покашливанием и без) и болезненность кашля были задокументированы дихотомически (да и нет). Частота кашля днем/ночью, качество кашля, количество и вязкость мокроты и оценку общего состояния пациента регистрировали по трехступенчатой шкале: без улучшения, улучшение, выздоровление.

Табл.2 Демографические данные взрослых и детей (среднее значение ± стандартное отклонение)

Параметры	Взрослые			
	Бронхипрет® (n = 3139)	Амброксол (n = 590)	Ацетилцистеин (n = 1044)	Статистически значимое различие (p<0,05)
Средний возраст (лет)	40,9 ± 18,6	41,4 ± 19,1	43,5 ± 18,7	н.з.
Процент женщин (%)	55,1	52,6	51,6	н.з.
Вес тела (кг)	69,7 ± 14,4	69,8 ± 13,6	71,0 ± 12,4	н.з.
Рост (см)	169,5 ± 9,3	169,6 ± 9,0	170,6 ± 8,9	н.з.

Параметры	Дети			
	Бронхипрет® (n = 1490)	Амброксол (n = 479)	Ацетилцистеин (n = 299)	Статистически значимое различие (p<0,05)
Средний возраст (лет)	5,7 ± 2,9	5,7 ± 2,9	6,6 ± 2,5	н.з.
Процент женщин (%)	49,2	46,5	44,2	н.з.
Вес тела (кг)	23,6 ± 11,0	23,4 ± 10,0	26,2 ± 11,1	н.з.
Рост (см)	116,7 ± 20,1	16,4 ± 21,3	123,3 ± 20,2	н.з.

н.з. – незначимое различие

Статистическая оценка

Статистическая оценка базировалась на методе порядковой регрессии, при помощи которой исследовались показатели успеха в группах пациентов. Для сравнения эффективности лечения препаратом Бронхипрет® в сравнении с ацетилцистеином и амброксолом рассчитывали соотношение расхождений и их доверительные интервалы [7].

Некоторые симптомы, которые изначально оценивали как «не патологические» либо не были подтверждены данными объективного обследования и не услож-

няли течение бронхита, при обработке данных не учитывались, так как в данных случаях улучшение было невозможно.

Результаты исследования

Среди сравниваемых групп взрослых (> 12 лет) и детей (≤12 лет), значительных демографических различий не было (табл.2).

Группы пациентов перед лечением несколько различались по небольшому числу параметров, которые не имели существенного значения. В группе детей, которые принимали ацетилцистеин, симптомы перед началом терапии были менее

Табл.3 Соотношение расхождений (CP) лечения препаратом Бронхипрет® по сравнению с Амброксолом и Ацетилцистеином (95% доверительный интервал (ДИ) у взрослых и детей).

Параметры	Взрослые				Дети			
	Бронхипрет® в сравнении с Амброксолом		Ацетилцистеином		Бронхипрет® в сравнении с Амброксолом		Ацетилцистеином	
	CP	(ДИ)	CP	(ДИ)	CP	(ДИ)	CP	(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								
Оценка пациентов	0,49	(0,42-0,58)	0,52	(0,46-0,60)	0,80	(0,67-0,97)	0,84	(0,67-1,06)
	0,40	(0,34-0,48)	0,45	(0,39-0,52)	0,75	(0,61-0,92)	0,68	(0,53-0,86)

Количество взрослых: Бронхипрет® : n=3094; Ацетилцистеин: n=1029; Амброксол: n=585
Количество детей: Бронхипрет® : n=1444; Ацетилцистеин: n=297; Амброксол: n=470
Интерпретация CP: CP<1: Бронхипрет® лучше сравниваемого препарата
CP=1: различий нет
CP>1: сравниваемый препарат лучше

выражены, чем в других группах.

В Табл.3 обобщено соотношение исследуемых параметров для взрослых и детей. При соотношении расхождений равном единице, оба лекарственных средства показывают одинаковую эффективность; чем оно ниже, тем выше превосходство Бронхипрета®. Так, к примеру, соотношение расхождений, равное 0,5, означает, что лечение синтетическим муколитиком оказалось наполовину

стивии с рекомендациями ВОЗ (система, орган, класс) по трем группам пациентов. При этом учитывалось проведение сопутствующей терапии.

Однако определить, в какой степени задокументированное ПДЛ вызвано исследуемым лекарством, а в какой – сопутствующей терапией, было достаточно сложно. Поскольку чаще всего в качестве сопутствующего лечения применялись антибиотики, большинство ПДЛ можно отнести к сопутствующей терапии.

более благоприятное соотношение пользы и риска, чем синтетические муколитики амброксол и ацетилцистеин.

Выводы

Эффективность амброксола и ацетилцистеина в лечении острого неосложненного бронхита и хронических бронхитов была доказана и в ходе проводимых ранее рандомизированных контролируемых плацебо исследований, поэтому их можно рас-

Табл.4 Побочные действия лекарств (взрослые пациенты)

Препарат	Число пациентов	Нарушения со стороны органов пищеварения		Нарушения кожи и придатков		Психические расстройства		Нарушения центральной и периферической нервной системы		Нарушения дыхательной системы		В целом	
		Кол.	(%)	Кол.	(%)	Кол.	(%)	Кол.	(%)	Кол.	(%)	Кол.	(%)
Бронхипрет®													
Монотерапия	1917	7	(0,37)	1	(0,05)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(0,05)	9	(0,47)
Комб. терапия	1223	8	(0,65)	1	(0,08)	0	(0,00)	1	(0,08)	1	(0,08)	11	(0,90)
В целом	3140	15	(0,48)	2	(0,06)	0	(0,00)	1	(0,03)	2	(0,06)	20	(0,64)
Амброксол													
Монотерапия	306	2	(0,65)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	2	(0,65)
Комб. терапия	284	7	(2,46)	0	(0,00)	1	(0,35)	0	(0,00)	0	(0,00)	8	(2,82)
В целом	590	9	(1,53)	0	(0,00)	1	(0,17)	0	(0,00)	0	(0,00)	10	(1,69)
Ацетилцистеин													
Монотерапия	582	16	(2,75)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	0	(0,00)	16	(2,75)
Комб. терапия	464	12	(2,59)	2	(0,43)	0	(0,00)	1	(0,22)	0	(0,00)	15	(3,23)
В целом	1046	28	(2,68)	2	(0,19)	0	(0,00)	1	(0,10)	0	(0,00)	31	(2,96)

менее эффективным, чем терапия с помощью Бронхипрета®.

Превосходство Бронхипрета® отражает улучшение общего состояния больных при его применении.

Имеет значение также количество случаев побочных эффектов, возникших во время лечения. В **Табл.4 и 5** обобщаются эти данные, которые классифицированы в соответ-

Приведенные в **табл.4** данные показывают, что при лечении Бронхипретом® сообщений о ПДЛ было значительно меньше, что свидетельствует о его превосходстве перед амброксолом и ацетилцистеином. Лишь в группе детей моложе 12 лет, лечившихся амброксолом, частота ПДЛ была ниже, чем при лечении Бронхипретом®.

Проведенное исследование показало, что Бронхипрет® имеет

смачивать как эталонные муколитики [8, 9, 10, 11,12].

Преимущество когортного исследования при использовании эталонных веществ заключается в том, что клиническая эффективность и безопасность лекарственных средств доказывается на больших группах пациентов в клинических условиях. Для данного исследования были взяты сравнимые группы пациентов.

Результаты исследования доказывают, что клиническая эффективность Бронхипрета® выше, чем амброксола и ацетилцистеина.

Известные противомикробные свойства тимьяна недостаточно объясняют установленные в результате клинического исследования различия эффективности Бронхипрета®, амброксола и ацетилцистеина. Дополнительно объяснить результаты могли бы фармакологические исследования в рамках модели отека лапы крысы, классической модели воспаления.

Табл.5 Побочные действия лекарств (дети ≤ 12 лет)

Препарат	Число пациентов	Нарушения пищеварительной системы		Нарушения кожи и придатков		Психические расстройства		В целом	
		Кол.	(%)	Кол.	(%)	Кол.	(%)	Кол.	(%)
Бронхипрет®									
Монотерапия	939	2	(0,21)	3	(0,32)	0	(0,00)	5	(0,53)
Комб. терапия	551	4	(0,73)	0	(0,00)	0	(0,00)	4	(0,73)
В целом	1490	6	(0,40)	3	(0,20)	0	(0,00)	9	(0,60)
Амброксол									
Монотерапия	299	1	(0,33)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(0,33)
Комб. терапия	180	1	(0,56)	0	(0,00)	0	(0,00)	1	(0,56)
В целом	479	2	(0,42)	0	(0,00)	0	(0,00)	2	(0,42)
Ацетилцистеин									
Монотерапия	181	3	(1,66)	1	(0,55)	0	(0,00)	4	(2,21)
Комб. терапия	118	5	(4,24)	0	(0,00)	0	(0,00)	5	(4,24)
В целом	299	8	(2,68)	1	(0,33)	0	(0,00)	9	(3,01)

Капли Бронхипрет®, экстракт тимьяна, плюща и корня первоцвета и ацетилцистеин были исследованы в рамках данной модели на наличие противовоспалительных свойств. В качестве эталонного вещества использовался фенилбутазон, имеющий сильное противовоспалительное действие. В эксперименте капли Бронхипрет® приводили к быстрой дозозависимой задержке отека в течение первых двух часов после его индукции. Особенно высокое противоотечное действие (52%) было у экстракта тимьяна в дозе (162 мг/кг). Максимальный эффект был 2 часа и соответствовал по эффективности действию эталонного вещества фенилбутаона (124,4 мг/кг). По сравнению с ним ацетилцистеин оказывал значительное противоотечное действие лишь при максимальной дозе (600 мкг/кг) и его максимальная эффективность составляла лишь 20 % [13].

Клиническое преимущество Бронхипрета® подтвердилось также более быстрым улучшением общего состояния пациентов и меньшим количеством ПДЛ, как при монотерапии, так и при комбинированной терапии с использованием антибиотиков.

В заключение можно сказать, что Бронхипрет® обладает значительно лучшим соотношением польза/риск по сравнению с амброксолом и ацетилцистеином.

References

1. De Lozier JE, Gagnon RO: National Ambulatory Care Survey: 1989 Adv. Data No 203 Hyattsville Md: US Nat. Center Health Stat. 1989.
2. Naber KG, Vogel F, Scholz H et al.: Rationaler Einsatz oraler Antibiotika in der Praxis. MMW 1998; 140:30-45.
3. Adremont A., Corpet D., Courvalin P.: Antibiotikaresistenz. Spektrum der Wissenschaft 1997:50-57.
4. Hamm R.M., Hicks J.H., Bembien D.A.: Antibiotics and Respiratory Infections: Are Patients More Satisfied When Expectations Are Met. J. Fam. Pract. 1996;43:56-62.
5. Hueston WJ: Antibiotics: Neither Cost Effective nor "Cough" Effective. J. Fam. Pract. 1997; 44:261-265.
6. Petty ThL: The National Mucolytic Study. Chest 1990;97:75-83.
7. McCullagh P: Regression models for Ordinal Data. J. Roy Statist Soc B43 1980:109-142.
8. Ventresca G.P., Cicchelti 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. Volkl 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):346-350.
11. Boman G, Backer U, Larsson S, Melander B, Wahlander L: Oral

acetylcysteine reduces exacerbation rate in chronic bronchitis: Report of a trial organized by the Swedish Society for Pulmonary Diseases. Eur J. Respir Dis 1983;64: 405-415.

12. Ericsson CH, Juhasz J, Jonsson E, Mossberg B: Ambroxol therapy in simple chronic bronchitis: Effects on subjective symptoms and ventilatory function. Eur J. Respir Dis 1986; 69:248-255.
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.