

Оценка эффективности и переносимости готовой комбинации сухих экстрактов травы тимьяна и корня первоцвета у взрослых, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем

Перспективное, двойное слепое, плацебо–контролируемое многоцентровое клиническое исследование

Б. Кеммерих

Практика по внутренней медицине и пульмонологии, Мюнхен, Германия

Введение

Острый бронхит – широко распространенная болезнь, определяемая как ограниченное воспаление крупных дыхательных путей легких, клинически выражающееся в кашле без пневмонии [1]. Диагностика острого бронхита основана на клинических показателях, так как нет объективных тестов. Он часто характеризуется острым началом кашля, сопровождающимся образованием вязкой мокроты. Среди других возможных симптомов – затрудненное отхождение мокроты, нарушение сна ночью и ухудшение общего состояния пациента [2,3]. Поскольку приступы кашля могут существенно ухудшать качество жизни пациентов, кашель является одним из основных симптомов, по поводу которых пациенты обращаются за медицинской помощью [4]. Основной целью лечения острого бронхита является улучшение эвакуации мокроты и уменьшение кашля. Лечение также должно иметь целью быстрое купирование симптомов, являющихся вторичными по отношению к кашлю, таких как нарушение сна, ухудшение общего состояния, диспноэ и боль в груди, для улучшения общего самочувствия пациентов. Среди других целей – быстрое восстановление работоспособности.

Поскольку основной причиной острого бронхита является вирусная инфекция, в большинстве случаев лечение должно быть симптоматическим [2,3,5–7,9]. Поэтому применение антибиотиков обычно не оправдано – в частности, по причине того, что число антибиотикорезистентных организмов увеличивается, а также из-за побочных эффектов и высокой стоимости антибиотиков [10,11]. Кроме того, во многих клинических исследованиях и мета-анализе было показано, что не отмечается существенного влияния лечения антибиотиками на продолжительность или тяжесть заболевания, а также на возможные осложнения, такие как развитие пневмонии [7–9].

Растительные лекарственные препараты (РЛП) представляют собой эффективные и безопасные терапевтические средства для симптоматического лечения острых неосложненных инфекций дыхательных путей при длительном использовании. Например, эффективность и хорошая переносимость сравнимых РЛП для облегчения симптомов бронхита была показана в недавнем интервенционном и неинтервенционном кли-

ническом исследовании на взрослых и детях, соответственно [12,13].

Целью данного клинического исследования было изучение эффективности и переносимости готовой комбинации сухих экстрактов травы тимьяна и корня первоцвета, называемых комбинацией тимьяна и первоцвета в рекомендованной дозе (1 таблетка три раза в сутки в течение 11 дней) по сравнению с плацебо у взрослых пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем, а также расширение существующих данных, указывающих на положительное соотношение польза/риск для данного препарата при этих показаниях.

Комбинация тимьяна и первоцвета была создана для облегчения отхождения мокроты и уменьшения частоты кашля [22]. Трава тимьяна и корень первоцвета имеют разные фармакологические свойства, которые в комбинации работают синергично, обеспечивая отхаркивающий, бронхоспазмолитический, секретолитический и противовоспалительный эффект, обуславливая общую эффективность данного фитопрепарата при остром бронхите с продуктивным кашлем [14–20]. Основными действующими компонентами тимьяна являются эфирные масла, в особенности тимол. Они действуют местно в легких, поскольку выводятся из организма через дыхательные пути, дезинфицируя их, уменьшая бронхоспазм и проявляя муколитическое действие [15,22,23]. Биоактивными соединениями корня первоцвета являются сапонины и фенольные гликозиды (главным образом примеврин) [21]. Сапонины оказывают отхаркивающее действие путем стимуляции верхней части пищеварительного тракта, что рефлекторно индуцирует бронхиальную секрецию [22].

Пациенты, материал и методы

Настоящее клиническое исследование было проспективным, рандомизированным, двойным слепым 11-дневным сравнением в параллельных группах комбинации тимьяна и первоцвета и плацебо при лечении пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем. В этом исследовании фазы IV, проведенном в соответствии с Хельсинкской декларацией (версия 1996 г. с изменениями) и гармонизированными трехсторонними указаниями ICH по надлежащей клинической практике

(GCP)(CPMP/ICH/135/95), участвовало 23 центра в Германии (22 специалиста по общей и внутренней медицине, 1 врач без специализации). Протокол исследования, информация о пациентах и форма информированного согласия были утверждены комитетом по этике, к которому относился координирующий исследователь («Leiter der klinischen Prüfung» – согласно Германскому законодательству о лекарственных средствах) до набора пациентов. Письменное информированное согласие было получено от всех пациентов до начала всех связанных с исследованием мероприятий. Клиническая часть исследования была проведена с октября 2006 г. по февраль 2007 г.

Мониторинг, обработка данных и статистическая оценка производились согласно соответствующим указаниям ICH.

Пациенты

Взрослые амбулаторные пациенты мужского и женского пола с клиническим диагнозом острого бронхита с недавно начавшимся (≤ 2 суток) образованием бронхиального секрета при нарушении способности к откашливанию считались подходящими для включения в данное исследование, если они были не моложе 18 лет, имели ≥ 10 приступов кашля в дневное время в последний день перед визитом 1 (согласно оценке пациента) и исходный балл тяжести бронхита (BSS) ≥ 5 баллов (из максимум 20) [13]. Диагноз основывался на анамнезе и физикальном обследовании, которое включало оценку типичных симптомов согласно BSS, т. е. кашель, мокрота, боль в груди при кашле, диспноэ и хрипы при аускультации легких.

Использовали стандартные критерии исключения (включая беременность, отсутствие контрацепции у женщин детородного возраста и лактацию для женщин), основными из них были сопутствующая лихорадка ($> 39^\circ\text{C}$), пневмония, хронические болезни бронхов или легких в анамнезе, такие как хронический бронхит, хроническая обструктивная болезнь легких (включая острый эпизод), бронхоэктатическая болезнь, бронхиальная астма, муковисцидоз, клинически значимые сердечно-сосудистые, почечные, желудочно-кишечные или печеночные заболевания в анамнезе, известная гиперчувствительность к одному или более из компонентов действующего или вспомогательных ингредиентов исследуемого препарата, злокачественные новообразования и любые тяжелые соматические, неврологические и/или психиатрические заболевания.

Применение других препаратов, таких как иммунодепрессанты, системные антибиотики и системные или ингаляционные глюкокортикостероиды (в течение 4 недель до включения в исследование или в ходе исследования), мукоактивные вещества, иные, нежели исследуемый препарат (в течение 2 недель до включения или в ходе исследования), противокашлевые препараты и другие мукоактивные средства, за исключением паровых ингаляций (в ходе исследования) не допускались. Лечение ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) не было причиной исключения, если было начато более чем за 4 недели до визита 1. Допускалось применять парацетамол в случае лихорадки, применение других нестероидных противовоспалительных препаратов в ходе исследования не допускалось.

Лечение

Исследуемый препарат (комбинация тимьяна и первоцвета [**Бронхипрет® TP**, таблетки, покрытые оболочкой] и плацебо) предоставлялся спонсором («Бионорика АГ», Ноймаркт, Германия). Для обеспечения слепого исследования коммерческую комбинацию тимьяна и первоцвета упаковывали таким образом, что активный исследуемый препарат и плацебо были неотличимы друг от друга в отношении размера таблеток и внешнего вида, запаха, упаковки и этикетки. Рандомизацию в группы, получавшие комбинацию тимьяна и первоцвета (серия № 3119201) и плацебо (серия № 3474501), осуществляли согласно параллельно-групповой модели с распределением 1:1 по группам эксперимента. Количество исследуемого препарата, рассчитанное на 11 дней лечения, включая запас, передавали пациенту на визите 1 = день 0 (40 таблеток). Одна таблетка комбинации тимьяна и первоцвета содержала 160,0 мг сухого экстракта травы тимьяна (6,0–10,0 : 1; экстрагент: этанол 70,0 об.%) и 60,0 мг сухого экстракта корня первоцвета (6,0–7,0 : 1; экстрагент: этанол 47,4 об.%). Таблетка плацебо не содержала действующих ингредиентов. Выбранный режим дозирования (1 таблетка три раза в сутки = 33 таблетки за 11 суток) соответствовал рекомендации краткого обзора характеристик продукта (SmPC) для препарата комбинации тимьяна и первоцвета для лечения острого бронхита у взрослых [22]. Исследователь контролировал соблюдение режима пациентами (compliance) путем подсчета числа таблеток.

Процедуры испытания

Индивидуальная продолжительность лечения составила 11 дней, с 3 посещениями исследователя. Пациентов рандомизировали на визите 1 (день 0 = исходное обследование исследователем). Оценка, произведенная исследователем, документировалась в индивидуальной регистрационной карте (ИРК) на каждом визите.

За изменением симптомов острого бронхита наблюдали с использованием дневника симптомов (день 0 – день 10) и путем повторной оценки клинических симптомов, включая аускультацию легких, проводимую после 4 дней (визит 2) и после 10 дней лечения (визит 3).

Целью этого доказательного исследования было подтвердить превосходство препарата тимьяна и первоцвета над плацебо в отношении снижения частоты приступов кашля в дневное время, отмечавшегося с помощью ручного счетчика. Приступы кашля определяли как 3 или более последовательных покашливаний без заметного периода дыхания между ними. Пациента инструктировали нажимать на ручной счетчик при каждом приступе кашля (начиная с подъема утром и до отхода ко сну вечером).

Измерения

Эффективность. Основным критерием было изменение средней частоты приступов кашля в дневное время в дни 7–9-й периода лечения, задокументированное в дневнике пациента, деленное на исходное значение в день 1 (стандартизированное на 1-й день точного подсчета с помощью ручного счетчика). Период

времени для анализа (дни 7–9) был основан на фармакологических соображениях и результатах предварительного плацебо–контролируемого исследования с использованием комбинации тимьяна и плюща [13]. В отличие от подавляющих кашель препаратов, начало противокашлевого действия препаратов с секретолитическими свойствами (типа комбинации тимьяна и первоцвета) несколько отсроченное. Поэтому период между 7–м и 9–м днями считался релевантным для оценки основной меры эффективности.

Вторичными критериями для оценки эффективности лечения в отношении приступов кашля (определенных на основе записей в дневнике с использованием точной регистрации при помощи ручного счетчика) были следующие:

- Снижение числа приступов кашля в течение дня на 9–й день лечения исследуемым препаратом, рассчитанное как площадь под кривой (AUC). Этот расчет обобщает эффект лечения на приступы кашля за весь период наблюдений.

- Время до 50%–го снижения числа приступов кашля днем по сравнению с днем 1. Этот параметр показывает пользу для пациента по временной оси.

- Доля пациентов без приступов кашля на день 9–й. Этот параметр сравнивает долю вылеченных пациентов в отношении приступов кашля в последний день периода наблюдений.

- Относительное снижение средней частоты приступов кашля к 9–му дню. Этот параметр определяет изменение по сравнению с исходным уровнем в конце периода наблюдений.

Другие вторичные критерии оценки эффективности приведены ниже.

- Реакция на лечение, оцененная исследователем на визите 2 и 3 по сравнению с визитом 1 с использованием 4–балльной шкалы по устному сообщению (0 = нет симптомов, 1 = улучшение симптомов, 2 = симптомы без изменений, 3 = ухудшение симптомов); пациенты без симптомов или с улучшением были классифицированы как респондеры (ответившие на лечение пациенты), пациенты, у которых симптомы остались без изменений или с ухудшением, были классифицированы как нон–респондеры (не ответившие на лечение пациенты).

- Изменение среднего BSS (оценка баллов по кашлю, мокроте, хрипам, боли в груди при кашле и диспноэ) на визитах 2 и 3 в отношении суммарного балла до лечения, отмеченного в визит 1 (день 0) с использованием 5–балльной шкалы по устному сообщению от 0 (нет) до 4 (очень тяжелый) [13]. Доля ответивших на лечение и BSS характеризуют общий эффект лечения в отношении симптомов, связанных с острым бронхитом.

- Изменение способности откашливать мокроту со дня 0 до дня 9 (рассчитанное как AUC) с использованием 5–балльной шкалы по устному сообщению (0 = нет мокроты, 1 = нет проблем с откашливанием мокроты, 2 = небольшие проблемы с откашливанием мокроты, 3 = откашливание мокроты затруднено, 4 = откашливание мокроты очень затруднено).

- Изменение в отношении нарушений сна, вызванных кашлем, с дня 0 до дня 10 (рассчитанное как AUC) с использованием 4–балльной шкалы по устному

сообщению, где 0 указывает, что сон не нарушен, а 3 = сон сильно нарушен.

- Изменение общего самочувствия пациентов со дня 0 по день 9 (рассчитанное как AUC) с использованием 4–балльной шкалы по устному сообщению, отмеченной в дневнике, от 0 (у меня нет симптомов) до 3 (я очень плохо себя чувствую).

Переносимость. Нежелательные явления (НЯ), отмеченные на визитах 2 и 3, были оценены исследователем по тяжести, продолжительности, исходу, предпринятым мерам, частоте и причинной связи с лечением. Среди других критериев безопасности – основные показатели состояния организма (кровяное давление, частота сердечных сокращений, температура тела) отмечались на каждом визите. Кроме того, пациенты ежедневно измеряли температуру, и общее суждение о переносимости выносилось исследователем в конце лечения (визит 3) с использованием 5–балльной шкалы по устному сообщению – от 0 (очень хорошо) до 4 (очень плохо).

Статистика

Расчет размера выборки. На основе результатов предыдущего плацебо–контролируемого исследования комбинации тимьяна и плюща [13], был проведен расчет размера выборки для предположения о снижении первичной конечной точки до 0,54 для плацебо с клинически значимым отличием от комбинации тимьяна и первоцвета 20% ($\Delta = 0,108$). Оцененное стандартное отклонение ($s = 0,354$) и ограниченная степень ошибки ($\alpha_{1-sided} = 0,025$; $\beta = 0,2$) приводят к определению размера выборки 180 пациентов на группу, если принять во внимание выбывание примерно 5%.

Статистический анализ. Анализы и обработка недостающих данных. Популяция для оценки безопасности (SEP) – для анализа результатов по безопасности – включала всех рандомизированных пациентов с не менее чем 1 задокументированным применением исследуемого препарата и данными по безопасности.

Полный набор для анализа параметров эффективности (FAS) включал всех рандомизированных пациентов с не менее чем 1 задокументированным применением исследуемого препарата и данными по эффективности.

Полностью отсутствующие данные брали на основе принципа «последний результат, перенесенный вперед» (LOCF), за исключением случая преждевременного прекращения исследования, когда данные по визиту 2 отсутствовали. В этом случае отсутствующие данные для визита 2 заменяли значениями для визита 3. Другим исключением из принципа LOCF было, когда число приступов кашля в дневнике не было отмечено, но дополнительные данные (BSS, данные из дневника) демонстрировали отсутствие кашля в этот день. В этом случае число приступов кашля считали равным нулю.

Статистические методы. Эффективность. Исследование, разработанное для проверки статистического превосходства комбинации тимьяна и первоцвета над плацебо, было проведено с использованием двухэтапной адаптивной схемы для проверки расчета размера выборки [24]. Предписанный промежуточный анализ первичной конечной точки включал данные по 265 пациентам.

Основная конечная точка (изменение средней частоты кашля в течение дня с 7-го по 9-й день периода исследования по сравнению с днем 1, задокументированное в дневнике пациента) была исследована на уровень значимости альфа = 0,025 (1-сторонний) с помощью ANOVA с поправкой на эффект центра. Вследствие существенного отклонения от предпосылок ANOVA дополнительно использовали непараметрический критерий Манна-Уитни-Уилкоксона (с группировкой по центру).

Испытание всех гипотез на вторичные конечные точки было проведено описательно на 2-стороннем номинальном уровне вероятности ошибки (альфа) 5%. Для зависимого от настройки анализа использовали методы таблиц дожития Каплана-Мейера и логарифмически-ранговый тест.

Данные по категориям анализировали с помощью критерия хи-квадрат или тренд-критерия Кохрана-Эрмитажа.

Критерий Манна-Уитни-Уилкоксона (с группировкой по центру) также применяли ко всем параметрам, рассчитанным по AUC.

Безопасность. НЯ обобщали описательно по общему числу НЯ для каждой группы исследования и числу и доле пациентов, сообщивших о каком-либо НЯ, в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета, по сравнению с группой плацебо. Критерий Манна-Уитни-Уилкоксона использовали для сравнения различий между средними для групп значениями основных показателей состояния организма (кровяное давление, частота сердечных сокращений, температура тела). Различия между группами исследования в отношении оценки переносимости исследователем и пациентами были проанализированы с использованием критерия Кохрана-Эрмитажа для трендов. Статистический анализ проводили с использованием SAS® версии 8.2 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США).

Результаты

Данные по пациентам

В исследование было включено в общей сложности 362 амбулаторных пациента мужского и женского пола (n=184 в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета; n=178 в группе, получавшей плацебо).

Шесть пациентов в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета (n=2: недостаточная эффективность; n=2: без последующего наблюдения; n=1: пациент предпочел противокашлевый препарат отхаркивающего; n=1: семейные обстоятельства), и 7 пациентов в группе, получавшей плацебо (n=7: недостаточная эффективность), преждевременно прекратили участие в исследовании. Кроме того, 2 пациента в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета, и 1 пациент в группе плацебо преждевременно прекратили лечение по причине полного выздоровления.

Анализ

По причине отсутствия документирования приема препарата 1 пациент в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета (отсутствие последующего наблюдения), был исключен из SEP. Поэтому SEP включал 361/362 пациента (n=183/184 в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета; n=178/178 в группе, получавшей плацебо). Из них 1 пациент в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета, был исключен из FAS по причине отсутствия данных по эффективности после начала исследования (отсутствие последующего наблюдения). Поэтому FAS включал 360/362 пациента (n=182/184 в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета; n=178/178 в группе, получавшей плацебо). В отношении приступов кашля 6 пациентов в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета, и 1 пациент в группе, получавшей плацебо, были исключены из анализа FAS по причине отсутствия или неприемлемых данных в дневнике.

Заранее запланированный промежуточный анализ был проведен после валидации данных по примерно 70% запланированных пациентов (n=265; n=130 в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета; n=135 в группе, получавшей плацебо).

Продолжительность исследования и соблюдение схемы лечения

Средняя продолжительность исследования соответствовала протоколу исследования (среднее: 11 дней, максимум: 13 дней в обеих группах лечения; FAS).

Соблюдение схемы лечения, рассчитанное как отношение реального и рекомендованного приема препарата, было очень хорошим, со сходными средними

Таблица 1. Демографические и другие исходные характеристики на визите 1 (FAS)

Параметр		Статистика	Комбинация тимьяна и первоцвета (n=182)	Плацебо (n=178)	Значение p
Пол	Мужской	n(%)	77 (42,3)	68 (38,2)	^{хи} 0,4272
	Женский	n(%)	105 (57,7)	110 (61,8)	
Возраст (лет)		Среднее ± CO	41,9±14,9	43,5±16,4	^W 0,5582
Рост (см)		Среднее ± CO	170,5±7,5	170,3±8,7	^W 0,6961
Масса тела (кг)		Среднее ± CO	72,8±12,9	73,9±14,1	^W 0,5503
Курение	Курящий	n(%)	47 (25,8)	48 (27,0)	^{хи} 0,8058
	Некурящий	n(%)	135 (74,2)	130 (73,0)	
Балл тяжести бронхита (BSS) ^{a)}		Среднее ± CO	7,9±2,1	7,6±2,1	^W 0,1834
Приступы кашля [N/день] ^{b)}		Среднее ± CO	26,1±14,5	26,6±16,2	^W 0,9440

CO = стандартное отклонение среднего. ^{a)} Балл тяжести бронхита = сумма баллов по кашлю, мокроте, хрипам, боли в груди при кашле и диспноэ с использованием 5-балльной шкалы по устному сообщению, от 0 (нет) до 4 (очень тяжелый). ^{b)} Число приступов кашля по оценке пациента в день перед визитом 1. Хи – критерий хи-квадрат, W – двухвыборочный двусторонний критерий Уилкоксона

значениями в обеих группах лечения (98,6% в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета, и 99,0% группе, получавшей плацебо).

Демография и исходные характеристики

В таблице 1 представлены демографические данные, а также исходные характеристики 360 пациентов, включая FAS (возрастной диапазон: 18–85 лет в обеих группах). Группы были сопоставимы по демографическим и исходным характеристикам. Большинство пациентов в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета, и в группе, получавшей плацебо, были представители европеоидной расы (96,7% и 98,9 %).

Результаты по эффективности

Кашель. В обеих группах эксперимента (FAS) среднее число приступов кашля постоянно снижалось от исходного уровня до дня 9 (рис. 1). Относительное снижение средней частоты приступов кашля в день 9-й продемонстрировало явное преимущество растительного лекарственного препарата (комбинации тимьяна и первоцвета) по сравнению с плацебо (73,7 и 57,8%; $p < 0,0001$; FAS). Начиная со 2-го дня, снижение числа приступов кашля было более выраженным в случае комбинации тимьяна и первоцвета при превосходстве над плацебо со дня 5 и до конца периода наблюдения, т. е. дня 9 (рис. 1). Рассчитанная средняя площадь под кривой (AUC) для снижения числа приступов кашля подтверждает, что 9-дневное лечение комбинацией тимьяна и первоцвета имеет преимущество над плацебо ($4,8 \pm 1,9$ против $5,5 \pm 1,9$; $p < 0,0001$; FAS).

В промежуток времени, выбранный для анализа первичной конечной точки (со дня 7 по день 9), лечение комбинацией тимьяна и первоцвета имело преимущество над плацебо в отношении среднего снижения частоты приступов кашля по сравнению с исходным уровнем (рис. 2). Подтверждающий анализ первичной конечной точки эффективности продемонстрировал превосходство комбинации тимьяна и первоцвета над

Анализ эффективности препарата по оси времени показал, что успешное (50%) снижение числа приступов кашля по сравнению с исходным уровнем достигалось на день 5 при лечении комбинацией тимьяна и первоцвета, что было примерно на 2 дня раньше по сравнению с приемом плацебо (рис. 3). Вследствие явного преимущества комбинации тимьяна и первоцвета число пациентов, у которых не было кашля, было более чем в два раза больше в группе активного препарата, чем в группе плацебо, на день 9 (28,6% по сравнению с 10,7%; $p < 0,0001$; FAS).

плацебо в промежуточном анализе ($n=265$; $p < 0,0001$), что еще раз подтвердилось при анализе FAS ($p < 0,0001$).

Респондеры и балльная оценка тяжести бронхита (BSS). Преимущество комбинации тимьяна и первоцвета над плацебо было также продемонстрировано в отношении доли респондеров и улучшения по BSS. Лечение комбинацией тимьяна и первоцвета приводило к существенно более высокой доле респондеров по сравнению с

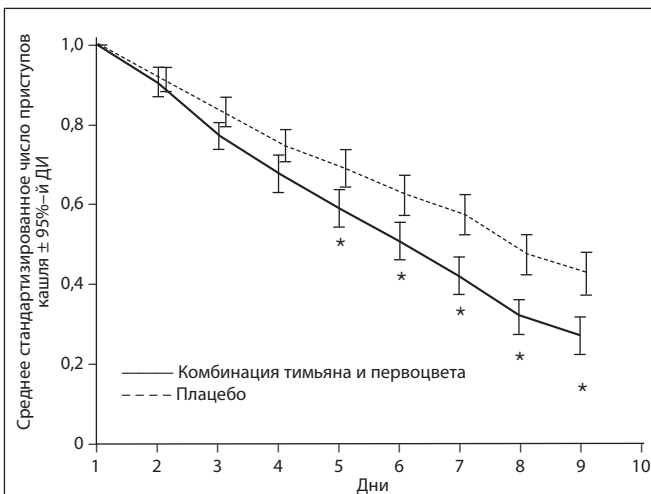
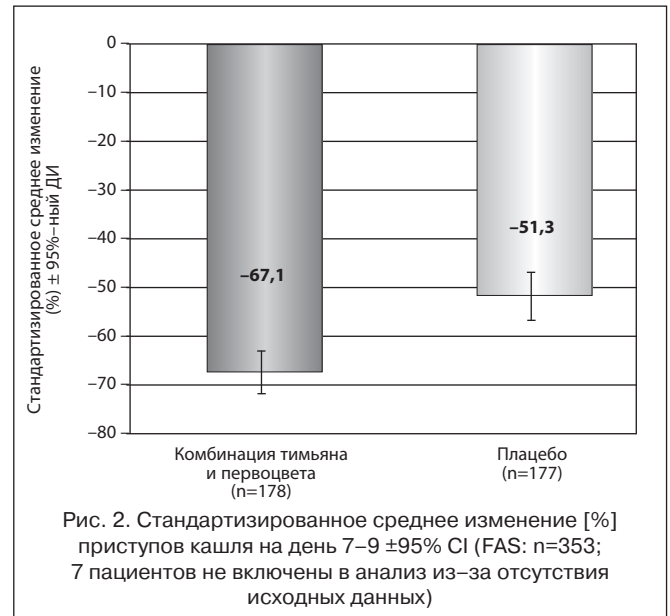


Рис. 1. Изменение частоты приступов кашля (стандартизированное значение приступов кашля ± 95%-й доверительный интервал (CI)) (FAS: n=353; 7 пациентов не включены в анализ из-за отсутствия исходных данных). Существенное различие на α -уровне=0,05 (*) между комбинацией тимьяна и первоцвета и плацебо (критерий Манна-Уитни-Уилкоксона с поправкой на центр, $p < 0,0001$)

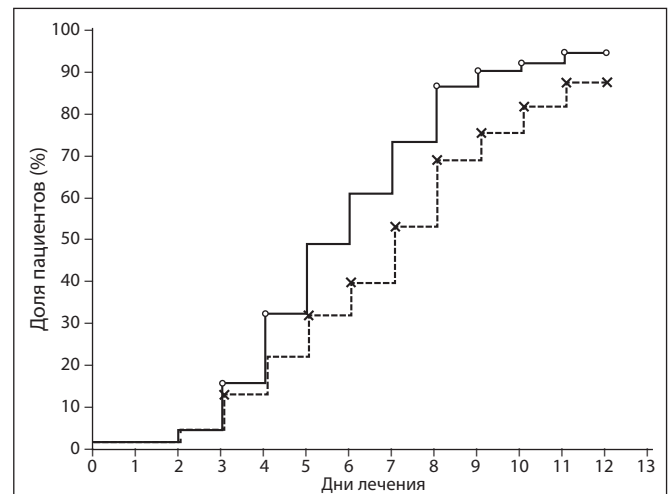


Рис. 3. Время до 50%-го снижения числа приступов кашля [дни] (FAS: n = 353; 7 пациентов не включены в анализ из-за отсутствия исходных данных). Достоверное различие между комбинацией тимьяна и первоцвета и плацебо (логарифмически-ранговый тест, $p < 0,0001$). О – цензурированные наблюдения в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета; х – цензурированные наблюдения в группе, получавшей плацебо

приемом плацебо уже после 4 дней лечения (визит 2), с дальнейшим усилением эффекта к концу исследования (визит 3) (рис. 4). Среднее BSS снижалось постоянно в обеих группах в период от начала и до конца лечения, но снижение было существенно более выраженным в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета (-6,2 и -4,1 баллов от визита 1 до визита 3; рис. 5).

Другие связанные с симптомами параметры.

Превосходство комбинации тимьяна и первоцвета над плацебо было также подтверждено в отношении снижения нарушений сна вследствие кашля и улучшения способности к откашливанию мокроты в течение дня и общего самочувствия пациентов (табл. 2).

Результаты по безопасности

Лечение комбинацией тимьяна и первоцвета до 13 дней и максимальный общий прием до 6,2 г сухого экстракта травы тимьяна и 2,3 г сухого экстракта корня первоцвета хорошо переносилось 183 пациентами. При 3 нежелательных явлениях (НЯ), отмеченных у 3/183 (1,6%) пациентов в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета, встречаемость НЯ была очень низкой и сходной с таковой в группе плацебо, в которой также отмечено 3 НЯ у 3/178 (1,7%) пациентов (SEP).

Два НЯ в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета, классифицировались, как умеренные

(нарушения в евстахиевой трубе, боль в спине), а 1 НЯ было классифицировано как слабое (наружный отит). В группе плацебо все 3 НЯ были классифицированы, как слабые (рвота, диспепсия, ринит). Тяжелых или серьезных НЯ не отмечено ни в одной из групп. Никто из пациентов не прекратил лечение преждевременно из-за НЯ.

Оценка пациентами общей переносимости исследуемого препарата в конце исследования (визит 3) согласовалась с соответствующей оценкой исследователя. 97,8% пациентов/исследователей в группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета, оценили переносимость как «очень хорошую» или «хорошую», по сравнению с 99,4% пациентов/исследователей в группе, получавшей плацебо (SEP). Лишь 2 (1,1%) пациента и 1 (0,6%) исследователь в группах, получавших комбинацию тимьяна и первоцвета и плацебо соответственно, оценили переносимость исследуемого препарата, как «умеренную», и никто – как «плохую» или «очень плохую». Таким образом, не наблюдается различий между группами в отношении параметров переносимости.

В обеих группах средние значения кровяного давления и частоты сердечных сокращений не демонстрировали клинически существенных изменений по сравнению с исходным уровнем.

В оба визита температура тела не повышалась выше 39°C ни у одного пациента, получавшего комбинацию тимьяна

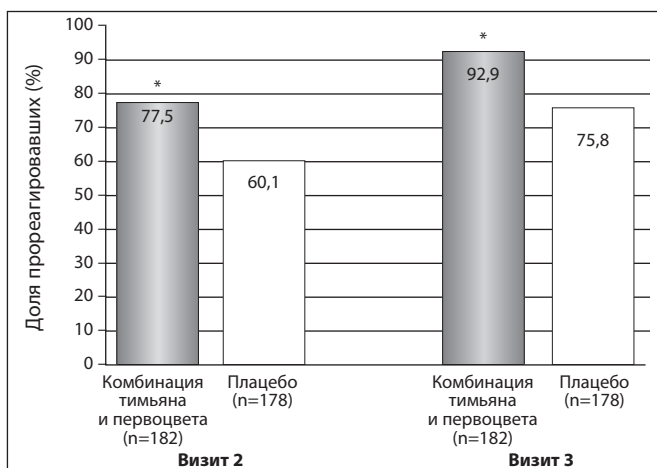


Рис. 4. Число ответивших на лечение [%] на визите 2 и визите 3 (FAS).

Достоверное различие по α -уровню = 0,05 (*) между комбинацией тимьяна и первоцвета и плацебо в визит 2 (критерий хи-квадрат, $p < 0,0006$) и визит 3 (критерий хи-квадрат, $p < 0,0001$)

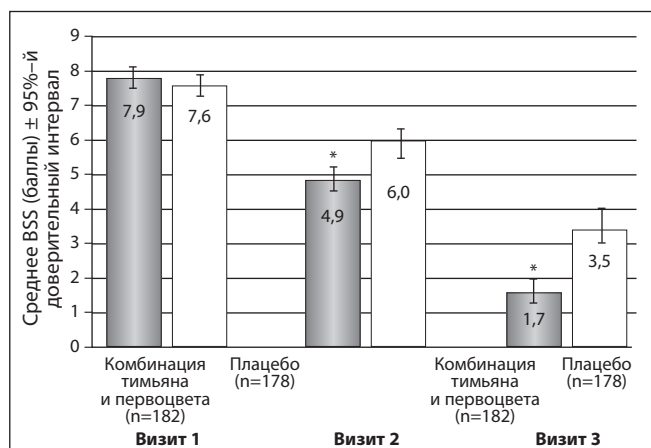


Рис. 5. Средний балл тяжести бронхита (BSS) [баллы] ± 95% CI (FAS: n=360).

Достоверное различие на α -уровне = 0,05 (*) между комбинацией тимьяна и первоцвета и плацебо в визит 2 (критерий Манна-Уитни-Уилкоксона с поправкой на центры, $p < 0,0001$) и визит 3 (критерий Манна-Уитни-Уилкоксона с поправкой на центры, $p < 0,0001$)

Таблица 2. «Способность откашливать мокроту», «нарушения сна» и «общее самочувствие» – ежедневная оценка пациентами по устной шкале (FAS)

Пациенты, комбинация тимьяна и первоцвета/плацебо	Вторичная конечная точка эффективности	Комбинация тимьяна и первоцвета, среднее ± CO [баллы * дни]	Плацебо, среднее ± CO [баллы * дни]	Значение p
179/176	Способность откашливать мокроту в течение дня с дня 0 по день 9 (AUC) ^{a,b)}	15,3±7,5	17,8±8,2	WTC<0,0001
177/177	Нарушения сна, вызванные кашлем, с дня 0 по день 10 (AUC) ^{a,c)}	11,4±7,3	13,9±7,5	WTC < 0,0001
179/176	Общее самочувствие пациента, с дня 0 по день 9 (AUC) ^{a,d)}	12,5±5,0	13,9±5,1	WTC 0,0051

^{a)} Площадь под кривой (AUC) была рассчитана для пациентов с исходным значением и не менее чем 1 последующим значением; более низкие AUC в группе активного препарата говорят о более сильном улучшении в отношении симптомов, чем в группе плацебо. ^{b)} Устная 5–балльная шкала, от 0 = нет мокроты до 4 = откашливание мокроты очень затруднено. ^{c)} Устная 4–балльная шкала, от 0 = сон не нарушен до 3 = сон сильно нарушен. ^{d)} Устная 4–балльная шкала, от 0 = У меня нет симптомов до 3 = Я чувствую себя тяжело больным. CO = стандартное отклонение среднего. WTC = критерий Манна-Уитни-Уилкоксона с поправкой на центры

яна и первоцвета или плацебо (максимум: 38,8°C и 38,6°C в визит 2 и 37,7°C и 38,8°C в визит 3 соответственно). Временное повышение выше 39°C (максимум: 39,2°C) между визитами (день 2) было отмечено в дневнике 1 пациента в группе плацебо. В группе, получавшей комбинацию тимьяна и первоцвета, меньше пациентов (1/19 пациентов) по сравнению с группой плацебо (4/18 пациентов) одновременно принимали парацетамол или антибиотики по предписанию, по причине повышения температуры тела.

Обсуждение

Результаты данного двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового исследования фазы IV подтвердили, что взрослые пациенты с острым бронхитом и недавним началом продуктивного кашля получали явную пользу от раннего лечения готовой комбинацией сухих экстрактов тимьяна и первоцвета. Цели симптоматического лечения, а именно: уменьшение кашля путем усиления отхаркивания и устранение сопутствующих жалоб пациентов, таких как нарушения сна, диспноэ и боль в груди в результате кашля – были достигнуты. Раннее начало купирования симптомов и наблюдаемое существенное улучшение в отношении тяжести и длительности наиболее выраженных симптомов острого бронхита (BSS) отражаются в существенно большей доле респондеров и явном улучшении общего самочувствия пациентов. Одновременное использование анальгетиков/антипиретиков и/или антибиотиков вследствие повы-

шения температуры тела отмечалось реже при приеме растительного препарата, чем плацебо. Возможных осложнений, таких как развитие пневмонии, не отмечено.

В отличие от благоприятных клинических результатов этого и подобных других исследований с комбинацией травы тимьяна и корня первоцвета [25–27] или экстрактов травы тимьяна и листьев плюща [12,13] польза лечения острого бронхита антибиотиками не доказана. В ряде контролируемых клинических испытаний и в двух мета-анализах не получено убедительных доказательств существенного превосходства лечения антибиотиками над плацебо [10,31–33]. На основе этих результатов лечение острого неосложненного бронхита антибиотиками не рекомендуется во многих национальных руководствах [7,34,35].

Тяжесть болезни до лечения (исходный BSS) в данном исследовании согласовалась с данными, приведенными в других интервенционных исследованиях [13,25–29]. Поэтому пациенты в нашем исследовании представляются репрезентативной группой пациентов, страдающих острым бронхитом с недавним началом симптомов. Можно сделать вывод о внешней валидности нашего исследования.

Ряд исследований [12,13,25–29] показали, что пациенты с острым бронхитом обычно обращаются за медицинской помощью, даже если тяжесть их болезни, выраженная в BSS, намного ниже максимума BSS. В то время как параметры BSS кашель и мокрота могут быть сильно выражены, другие параметры, такие как боль в

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 phytonceering company
 БИОНОРИКА АГ, Германия
 Тел./факс: (495) 502-90-19
<http://www.bionorica.ru>
 e-mail: bionorica@co.ru



груди, диспноэ и хрипы, слабо выражены или даже отсутствуют в большинстве случаев острого бронхита. Поэтому относительно низкие значения BSS не обязательно говорят о слабо выраженном заболевании. Более высокие значения BSS могут наблюдаться у пациентов с хронической и обструктивной болезнью бронхов и легких (то есть ХОБЛ и астмой с обострениями). У этих пациентов диспноэ, боль в груди и патологические результаты при аускультации более выражены.

В целом НЯ для комбинации тимьяна и первоцвета были редкими (1,6% пациентов), не тяжелыми и преходящими. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, рвота) или аллергические реакции, которые отмечались при монотерапии корнем первоцвета и травой тимьяна, в этом исследовании не наблюдались [14,18,22]. Для сравнения: частота НЯ, указанная при использовании антибиотиков (в частности, диареи) для лечения острого бронхита, была заметно выше (например, 12% для цефуроксима аксетила, 32% для амоксициллина/клавулановой кислоты) [30]. Кроме того, при оценке переносимости пациентами и исследователями комбинация тимьяна и первоцвета переносилась практически так же, как и плацебо, при преобладающей доле оценок «очень хорошо» и «хорошо». Хорошие параметры переносимости комбинации тимьяна и корневищ первоцвета и отсутствие лекарственных взаимодействий делают ее особенно полезной в лечении пациентов, получающих одновременно препараты для лежащего в основе заболевания.

Заключение

Пероральная фитотерапия готовой комбинацией сухих экстрактов травы тимьяна и корня первоцвета (таблетки, покрытые оболочкой) может считаться хорошим терапевтическим выбором для симптоматического лечения острого бронхита с продуктивным кашлем у взрослых. Раннее лечение в рекомендованной дозе приводило к более быстрому и более полному выздоровлению в отношении симптомов по сравнению с плацебо, что клинически существенно улучшает качество жизни пациентов. Данное лечение безопасно и хорошо переносится. Комбинация тимьяна и первоцвета не создает риска развития устойчивости у патогенов.

Ответственность авторов и финансирование исследования

Берндт Кеммерих, доктор медицины, специалист по внутренним болезням и пульмонологии, был координирующим исследователем и научным консультантом («Leiter der klinischen Prüfung» согласно §40 Германского закона о лекарственных средствах) данного многоцентрового исследования. Он отвечал за научное руководство при написании рукописи, редактировании статьи и утвердил итоговый вариант рукописи.

«Бионорика АГ», Ноймаркт (Германия), фармацевтический изготовитель Бронхипрета® TP, финансировала это проспективное многоцентровое исследование и отвечала за координацию публикации исследования и подготовку графиков, обзор рукописи, редактирование рукописи и утверждение итогового варианта рукописи.

Литература

1. Wenzel RP, Fowler AA 3rd. *Clinical practice. Acute bronchitis.* N Engl J Med. 2006;355(20):2125–2130.
2. Alberta Clinical Practice Guideline Working Group. *Guideline for the management of acute bronchitis.* December 2000, revised: November 2001. .
3. Kronenberg RS, Griffith DE. *Bronchitis and acute febrile tracheobronchitis.* In: *Respiratory infections. A scientific basis for management.* Ed. Niederman, Sarosis. Glassroth. New York: W. B. Saunders Company; 1994. p. 91–102.
4. Irwin RS, Madison JM. *The diagnosis and treatment of cough.* N Engl J Med. 2000;343(23):1715–1721.
5. Guussen A, Gessner C, Hammerschmidt S, et al *Acute bronchitis:— when are antibiotics, and when is symptomatic treatment indicated?* MMW Fortschr Med. 2006; 148(1–2):26–28.
6. Kardos P et al.: *Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit akutem und chronischem Husten.* Pneumologie, 2004;58:570–602.
7. Snow V, Mottur-Pilson Ch, 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. 2001;134(6):518–520.
8. 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. 1993;36(5):507–512.
9. Vogel F, Scholz H, et al *Rationaler Einsatz oraler Antibiotika bei Erwachsenen.* Med. Monatsschr Pharm. 2002;25 (6): 193–204
10. Smucny J, Fahey X Becker L, et al *Antibiotics for acute bronchitis.* Cochrane database Syst Rev. 2004;(4):CD000245.
11. Macfarlane J, Holmes W, Gard B et al *Reducing antibiotic use for acute bronchitis in primary care: blinded, randomised controlled trial of patient information leaflet.* BMJ. 2002;324:91.
12. Marzian O. *Behandlung der akuten Bronchitis bei Kindern und Jugendlichen. Anwendungsbeobachtung bestigt Nutzen und Unbedenklichkeit einer Flüssigextrakt-Kombination aus Thymiankraut und Efeubltem (Bronchipret® Saft).* MMW-Fortschr Med, Originalien Nr. 11/2007; 149:69–74.
13. 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, placebo-controlled clinical trial.* Arzneim.-Forsch/Drug Res. 2006;56(9):652–660.
14. *Thymi herba (Thyme).* ESCOP Monographs. European Scientific Cooperation on Phytomedicine, Elburg; 2003.
15. *Thymi herba (Thymiankraut).* Monographie BGA/BfArM (Kommission E). BAnz. 1992;226
16. *Primulae radix (Primrose root).* ESCOP Monographs. European Scientific Cooperation on Phytomedicine, Elburg; 2003.
17. *Primulae radix (Primelwurzel).* Monographie BGA/BfArM (Kommission E). BAnz. 1990;50
18. *European Medicines Agency (EMA). Community herbal monograph on Primula Veris L., Primula Elatior (L.) Hill, Radix. Doc. Ref. EMEA/HMPC/143370/2006 (Draft); 2007*
19. *Hagers Handbuch der pharm. Praxis.* 5. Aufl. Berlin–Heidelberg–New York: Springer; 1995.
20. Curie PF, Fraibault V, Prevot A. *The evaluation of five Bionorica drugs and bromhexine on tracheo-bronchial phenol red secretion in rats.* Batelle Europe, Geneva, Switzerland. Report 1991.
21. Müller A, Ganzera M, Stuppner H. *Analysis of phenolic glycosides and saponins in Primula elatior and Primula veris (primula root) by liquid chromatography, evaporative light scattering detection and mass spectrometry.* Journal of Chromatography A. 2006; 1112(1–2): 218–223.
22. *Bionorica AG. Fachinformation Bronchipret® TP Filmtabletten.* Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V., Rote Liste Service GmbH; 2006.
23. *Kohlert C. Systemische Verfügbarkeit und Pharmakokinetik von Thymol nach oraler Applikation einer thymian-haltigen Zubereitung im Menschen [Dissertation].* Würzburg: Bayerische Julius-Maximilians-Universität Würzburg; 2001
24. Bauer P, Köhne K. *Evaluation of experiments with adaptive interim analysis.* Biometrics. 1994;50:1029–1041.
25. Gruenwald J, Graubaum HJ, Busch R. *Efficacy and tolerability of a fixed combination of thyme and primrose root in patients with acute bronchitis. A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.* Arzneim.-Forsch./Drug Res. 2005;55(II):669–676.
26. Gruenwald J, Graubaum HJ, Busch R, et al *Thymian und Primelwurzel – ein starkes Doppel gegen akute Bronchiiden.* ZPhytother. 2006;27(5):214–220.
27. Gruenwald J, Graubaum HJ, Busch R. *Evaluation of the non-inferiority of a fixed combination of thyme fluid—and primrose root extract in comparison to a fixed combination of thyme fluid extract and primrose root tincture in patients with acute bronchitis. A single-blind, randomized, bi-centric clinical trial.* Arzneimittel-Forschung (Drug Research). 2006;56(8):574–581.
28. Matthys H, Eisebitt R, Seith B, Heger M. *Efficacy and safety of an extract of Pelargonium sidoides (Eps 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Phytomedicine. 2003;10(IV):7–17.
29. Matthys H, Heger M. *Treatment of acute bronchitis with a liquid herbal drug preparation from pelargonium sidoides (EPs 7630): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study.* Curr Med Res Opin. 2007; 23(2):323–331.
30. Henry DC, Ruoff GE, Noonan M, et al. *Comparison of the efficacy and tolerability of short-course cefuroxime axetil and amoxicillin/clavulanic acid in the treatment of secondary bacterial infections of acute bronchitis.* Clin Drug Invest. 1999;18(5):335–344.
31. Evans AT, Husain S, Durairaj L, Sadowski LS, Charles-Damte M, Wang Y. *Azithromycin for acute*

bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. / *Fam Pract* 2002;51(9):783.

32. Little P, Rumsby K, Kelly J, et al: Information leaflet and antibiotic prescribing strategies for acute lower respiratory tract infection; a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:3029–3035.

33. Bent S, Saint S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in acute bronchitis: a meta-analysis. *Am J Med.* 1999;107(1):62–67.

34. Gonzales R, Bartlett JG, Besser RE, et al Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann intern Med.* 2001; 134:521–529.

35. Höffken G, Lorenz L, Kern W| et al S3-Leitlinie zu ambu-lant-erworbener Pneumonie und tiefen Atemwegsinfektionen. *Pneumologie.* 2005;59:612.