

Л.С. Намазова-Баранова¹, М.С. Котлярова¹, Ю.В. Ровенская¹, В.П. Вавилова², Г.А. Новик³,
О.П. Ковтун⁴, Н.И. Аверьянова⁵, А.Н. Галустян³, Н.А. Ильенкова⁶, А.И. Сафина⁷, Ю.В. Лобзин⁸,
М.А. Сновская¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава, Российская Федерация

³ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава, Российская Федерация

⁴ Уральский государственный медицинский университет Минздрава, Екатеринбург, Российская Федерация

⁵ Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Минздрава, Российская Федерация

⁶ Краевая клиническая больница, Красноярск, Российская Федерация

⁷ Казанская государственная медицинская академия Минздрава, Российская Федерация

⁸ Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Сравнение эффективности и безопасности фито- и антибиотикотерапии при лечении острого бронхита у детей: результаты многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования

Контактная информация:

Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, заместитель директора Научного центра здоровья детей по научной работе — директор Научно-исследовательского института профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 783-27-93, e-mail: namazova@nczd.ru

Статья поступила: 11.07.2014 г., принята к печати: 17.09.2014 г.

Несмотря на то, что причиной острого бронхита в основном являются вирусы, в лечении детей с подобным заболеванием все еще широко используются антибактериальные препараты, что способствует росту антибиотикорезистентности. В связи с указанным одной из ключевых тем клинической медицины стала борьба с нерациональным использованием антибактериальных средств. В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании (E-BRO-PCT) с участием 182 детей в возрасте от 2 до 6 лет оценивали эффективность и безопасность фитотерапии (сироп, содержащий фиксированную комбинацию экстрактов травы тимьяна и листьев плюща) в лечении острого бронхита. Пациенты были распределены по группам в зависимости от вида терапии: фито-, антибактериальная или комбинированная. Всем детям определяли уровень прокальцитонина (ПКТ) — маркера бактериального воспаления — ретроспективно в образцах крови, взятых при включении в исследование. Эффективность терапии определяли путем общей оценки ответа на лечение на 7-й день. Доля детей с низким уровнем ПКТ, ответивших на лечение фитопрепаратом, была сравнима с группой терапии антибиотиком. Это же было справедливо и для всех пациентов, включенных в исследование, вне зависимости от уровня ПКТ. Антибактериальная и фитотерапия имели сопоставимый профиль безопасности, но оценка врачами последней была несколько выше. Результаты данного исследования убедительно демонстрируют, что использование фитопрепарата является эффективным и хорошо переносимым лечением у детей с острым бронхитом.

Ключевые слова: фитотерапия, растительное лекарственное средство, терапия антибиотиками, острый бронхит, прокальцитонин, анализ уровня прокальцитонина, дети, экстракты травы тимьяна и листьев плюща.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (5): 22–29)

L.S. Namazova-Baranova¹, M.S. Kotlyarova¹, Y.V. Rovenskaya¹, V.P. Vavilova², G.A. Novik³, O.P. Kovtun⁴,
N.I. Averyanova⁵, A.N. Galustyan³, N.A. Ilyenkova⁶, A.I. Safina⁷, Y.V. Lobzin⁸, M.A. Snovskaya¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health, Russian Federation

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health, Russian Federation

⁴ Ural State Medical University of the Ministry of Health, Yekaterinburg, Russian Federation

⁵ Wagner Perm State Medical Academy of the Ministry of Health, Russian Federation

⁶ Territorial clinical hospital, Krasnoyarsk, Russian Federation

⁷ Kazan State Medical Academy of the Ministry of Health, Russian Federation

⁸ Research institute of pediatric infections of the Federal Biomedical Agency, Saint Petersburg, Russian Federation

ВВЕДЕНИЕ

Острый бронхит (МКБ-10: J20) — инфекционное воспалительное заболевание нижних дыхательных путей; наблюдается в любом возрасте, но наиболее часто страдают дети и люди пожилого возраста. Около 90% всех случаев острого бронхита вызвано вирусами [1]. Воспаление характеризуется отеком и гиперемией слизистой оболочки бронхов. В случае бронхита с продуктивным кашлем иногда наблюдается избыточное выделение серозно-слизистого бронхиального секрета. В большинстве случаев клинический и биохимический анализы крови не показывают каких-либо характерных отклонений. Основным симптомом острого бронхита — непродуктивный (сухой) или продуктивный (с мокротой) кашель.

Главная цель лечения острого бронхита с продуктивным кашлем — способствовать отхаркиванию, в том числе с помощью мукоактивных средств. Общая задача терапии заключается в уменьшении симптомов, снижении длительности заболевания, предотвращении присоединения бактериальной инфекции и развития таких осложнений, как пневмония.

Несмотря на тот факт, что острый бронхит чаще всего имеет вирусную природу, антибиотики до сих пор широко используются для терапии острого бронхита [2, 3]. По данным А. С. Nyquist и соавт., антибиотики назначают 75% детей с бронхитом [4]. Около 86,6% семей в России принимают антибиотики без рекомендаций терапевта: в большинстве случаев такое самолечение наблюдается при острой инфекции дыхательных путей и кашле [5]. А. L. Hersh и соавт. также подтверждают, что в амбулаторной практике США при заболеваниях дыхательных путей, в основном при острых инфекциях, более 70% пациентов получают антибактериальную терапию, при этом авторы подчеркивают, что антибиотики широкого спектра действия часто назначаются без необходимости для лечения состояний, при которых вероятность получения пользы крайне мала [6]. Последствия чрезмерного применения антибиотиков хорошо известны, наиболее грозное из них — развитие устойчивости бактерий к антибиотикам — является актуальной проблемой для многих стран, в том числе для России [7].

Таким образом, принципиально важным моментом считается снижение необоснованного применения антибиотиков, особенно у детей [4, 6, 8]. В 2004 г. M. Christ-Crain и соавт. опубликовали исследование, в котором сывороточный прокальцитонин (ПКТ) оценивали с позиции маркера бактериальных инфекций нижних дыхательных путей [9]. Функциональная чувствительность данного метода — 0,06 нг/мл. Согласно этому исследованию, низкий уровень сывороточного ПКТ (< 0,25 нг/мл) идентифицирует пациентов без бактериальной инфекции, то есть тех, кто не нуждается в назначении антибактериальных препаратов. Однако, этот метод до сих пор не получил широкого распространения в амбулаторной практике на территории России.

На протяжении многих десятилетий в медицинской практике используется фитотерапия. Эвкалиптовое и розмариновое масла, перуанский бальзам, экстракты подорожника и травы тимьяна, экстракт листьев плюща — это одни из многих активных компонентов, входящих в состав препаратов для лечения бронхита. Лекарственный препарат Бронхипрет сироп (Бионорика СЕ, Германия; регистрационное удостоверение № ЛС-000181 от 15.04.2005, 05.04.2010) с фиксированной комбинацией экстрактов травы тимьяна и листьев плюща используется в качестве отхаркивающего средства для лечения острых и хронических воспалительных заболеваний дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и отделением мокроты (трахеит, трахеобронхит, бронхит).

Настоящее исследование было разработано как для сравнения эффективности фито- и антибиотикотерапии (амоксциллин, гранулы), так и для оптимизации лечения детей с острым бронхитом, не нуждающихся в применении антибиотиков, на основании низких значений уровня ПКТ. Амоксициллин был выбран в связи с тем, что бактериальные штаммы, приводящие к осложнениям инфекций дыхательных путей, максимально чувствительны к группе пенициллиновых антибиотиков.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в 9 активных исследовательских центрах России с июня 2011 по июнь 2012 г. в соответствии с положениями Хельсинской декларации

Comparative Analysis of Effectiveness and Safety of Phyto- and Antibiotic Therapy of Acute Bronchitis in Children: Results of a Multicenter Double Blind Randomized Clinical Trial

Although viruses cause most cases of acute bronchitis, antibacterial drugs are still widely used to treat children with such diseases; this results in development of antibiotic resistance. Therefore, one of the key objectives of clinical medicine is now an effort to reduce unreasonable use of antibacterial agents. A multicenter double blind randomized clinical trial (E-BRO-PCT) involved 182 2–6-year-old children and was aimed at assessing effectiveness and safety of phytotherapy (the syrup characterized by a fixed combination of thyme herb and ivy leaf extracts) of acute bronchitis. Patients were divided into groups according to the type of therapy: phyto-, antibacterial or multimodal therapy. The level of procalcitonin (PCT) — a bacterial inflammation marker — was measured retrospectively in the blood samples of all the children obtained at inclusion to the study. Therapy effectiveness was assessed by means of overall assessment of response to treatment on day 7. The share of children with low PCT and positive response to phytotherapy was comparable to the share of children subjected to antibiotic therapy. This is also true for all the patients included in the study regardless of the PCT level. Phyto- and antibacterial therapy featured a comparable safety profile; however, according to the researchers, the former one came out slightly better. Results of this study convincingly demonstrate that phytotherapy is an effective and well-tolerated type of treatment of acute bronchitis in children.

Key words: phytotherapy, phytogetic drug, antibiotic therapy, acute bronchitis, procalcitonin, procalcitonin level assay, children, thyme herb and ivy leaf extracts.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (5): 22–29)

и руководства по Надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (ICH-GCP). Одобрение было получено от Росздравнадзора, Комитета по этике при Росздравнадзоре и локальных этических комитетов каждого из центров. Для каждого участника исследования было получено письменное информированное согласие от родителя или законного представителя.

Исследование проводилось с участием амбулаторных пациентов — мальчиков и девочек в возрасте 2–6 лет с диагнозом острого бронхита, продуктивным кашлем продолжительностью не более 2 дней на момент включения. Другими критериями включения стали однократное повышение аксиллярной температуры $> 38,0^{\circ}\text{C}$ в течение 2 дней до начала исследования и уровень лейкоцитов $< 15 \times 10^9/\text{л}$. Демографические и другие исходные показатели представлены в табл. 1.

Критериями исключения служили наличие фебрильных судорог, муковисцидоз, острый тонзиллит/острый средний отит, эпизоды обструкции, пневмония, коклюш, туберкулез, другие сопутствующие острые инфекции органов и систем, отличных от дыхательных путей; а также задокументированная ВИЧ-инфекция, острый гепатит/серологические маркеры острого гепатита, признаки или симптомы тяжелых, прогрессирующих или неконтролируемых заболеваний почек, печени, желудочно-кишечного тракта, кровеносной, эндокринной, сердечно-сосудистой, дыхательной или нервной систем. Другими критериями исключения являлись повышенная чувствительность к активным компонентам или вспомогательным веществам препаратов исследования, противопоказания к применению амоксициллина, состояния, повышающие уровень ПКТ (такие, как травмы, инвазивный микоз), определенная предшествующая терапия (см. ниже) и участие в других клинических исследованиях на протяжении 6 нед до настоящего события.

Исследование было спланировано как многоцентровое двойное слепое, двойное контролируемое с активным контролем в параллельных группах для сравнения эффективности и безопасности разных видов лечения: фито- (группа 1), антибиотико- (группа 2) и комбинированной (группа 3) терапии (препарат на растительной основе + антибиотик). Пациенты, отвечающие всем критериям включения, были случайным образом распределены (1:1:1) на три группы терапии (табл. 2). В исследовании использовался метод двойного контроля (double-dummy): помимо активной лекарственной формы в группах фитотерапии и терапии антибиотиком дополнительно использовалась соответствующая лекарственная форма плацебо. Сопутствующая терапия такими препаратами, как иммуносупрессоры, глюкокортикоиды, иммуномодуляторы, вакцины, бронхолитики, β_2 -адреномиметики, противокашлевые средства, антибиотики и препараты растительного происхождения, отличные от применяемых в исследовании, не разрешалась.

Планируемая продолжительность исследования для каждого пациента составляла 28 дней, из них 10 дней терапии (7 дней в случае досрочного выздоровления пациента по оценке исследователя) и 18 дней периода наблюдения (рис. 1). Во время первого визита брали образцы крови для определения уровня лейкоцитов (критерий включения) и базового уровня ПКТ. С учетом результатов исследования M. Christ-Crain и соавт. [9] уровень ПКТ был выбран критерием для разделения пациентов на две подгруппы: с признаками бактериальной инфекции (ПКТ $\geq 0,25$ нг/мл) и без нее (ПКТ $< 0,25$ нг/мл).

Методы оценки

Общий ответ на терапию после 7 и 10 дней лечения оценивался исследователем по 4-балльной шкале. Дополнительная оценка эффективности осуществлялась родителем пациента, который каждый день до окончания периода терапии записывал в дневнике свои оценки общего состояния ребенка, его способности участвовать в обычной повседневной жизни, возможности спокойно-

Таблица 1. Демографические и исходные показатели (популяция PP)

Переменная	Статистический параметр	Фитотерапия (n = 51)	Терапия антибиотиками (n = 54)	Комбинированная терапия (n = 53)
Раса				
Европеоидная	n (%)	51 (100,0)	54 (100,0)	53 (100,0)
Другая	n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Пол				
Мужской	n (%)	33 (64,7)	26 (48,1)	32 (60,4)
Женский	n (%)	18 (35,3)	28 (51,9)	21 (39,6)
Возраст				
2–5 лет	n (%)	44 (86,3)	50 (92,6)	44 (83,0)
6 лет	n (%)	7 (13,7)	4 (7,4)	9 (17,0)
Возраст, годы	Ср. значение \pm СО мин–макс	3,7 \pm 1,5 2,0–6,0	3,6 \pm 1,4 2,0–6,0	3,6 \pm 1,4 2,0–6,0
Вес, кг	Ср. значение \pm СО мин–макс	17,2 \pm 3,8 12,0–28,0	16,0 \pm 3,1 11,5–23,8	17,1 \pm 3,8 11,7–28,1
Рост, см	Ср. значение \pm СО мин–макс	103,3 \pm 11,1 84,0–130,0	100,5 \pm 9,8 81,0–119,0	103,2 \pm 10,4 82,0–131,0

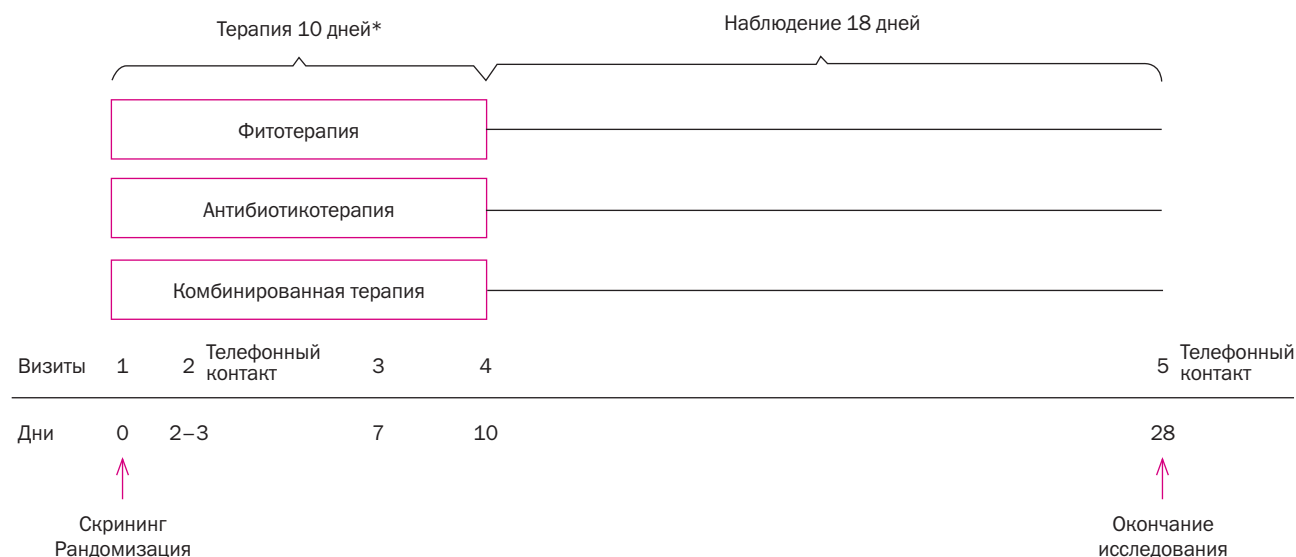
Примечание. PP — популяция по протоколу, СО — стандартное отклонение.

Таблица 2. Группы терапии

Группы терапии	Назначенная терапия
Фитотерапия*	Бронхипрет сироп — фиксированная комбинация экстрактов травы тимьяна и листьев плюща (Бионорика СЕ, Германия): 2–5 лет — по 3,2 мл 6 лет — по 4,3 мл 3 раза в день внутрь
Терапия антибиотиками*	Амоксициллин, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь (Хемофарм, Сербия): 2–5 лет — по 2,5 мл (125 мг) 6 лет — по 5 мл (250 мг) 3 раза в день
Комбинированная терапия	Бронхипрет сироп: 2–5 лет — по 3,2 мл 6 лет — по 4,3 мл 3 раза в день + амоксициллин, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь: 2–5 лет — по 2,5 мл (125 мг) 6 лет — по 5 мл (250 мг) 3 раза в день

Примечание. * — в исследовании использовался двойной плацебо-контроль (double-dummy technique): помимо активной лекарственной формы применялась соответствующая дополнительная лекарственная форма плацебо в группах фитотерапии и терапии антибиотиком. Курс лечения для каждого препарата — 10 дней.

Рис. 1. Дизайн исследования



* Терапия была прекращена через 7 дней, если пациент выздоровел, по мнению исследователя.

го засыпания, нарушения ночного сна, наличия ночного кашля. Переносимость используемых препаратов оценивалась исследователем и родителем в конце терапии. В ходе наблюдения родитель/исследователь регистрировали все нежелательные явления.

Статистический анализ

Параметры эффективности оценивали по данным пациентов, закончивших исследование без существенных отклонений от протокола (популяция per protocol, PP). Параметры безопасности оценивались у всех рандомизированных пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу препарата и у которых были последующие данные по безопасности (популяция для оценки безопасности; Safety Evaluation Population, SEP).

Главной целью исследования была демонстрация не уступающей по эффективности (non-inferiority) фитотерапии в сравнении с лечением антибиотиком на 7-й день.

Для этого был применен тест Фаррингтона–Мэннинга, предельно допустимый предел (Δ) составил -0,15 в группе PP. Проводился анализ чувствительности по центру исследования и возрасту пациентов. Аналогично в качестве вторичной конечной точки эффективности проводился анализ ответа на терапию на 10-й день. Точный критерий Фишера применяли для анализа ряда параметров: различий в долях пациентов, ответивших на лечение в группах комбинированной и антибиотикотерапии; пациентов, выбывших из исследования и получивших другой антибиотик; пациентов с продолжающимся или возобновившимся острым бронхитом; пациентов, ответивших на лечение, с низким уровнем ПКТ в сравнении с высоким уровнем ПКТ. Анализ ковариаций использовали для обработки показателей общего состояния пациента и родительской оценки ответа на лечение. Данные параметров «время до события» проанализированы методом Каплана–Мейера и тестом логарифмических рангов. Тест

Вилкоксона использовали для расчета доли пациентов, ответивших на лечение. Различия между тремя группами терапии относительно переносимости используемых препаратов анализировали методом Краскела–Уоллиса. Парные тесты для сравнения групп терапии проводили методом Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ

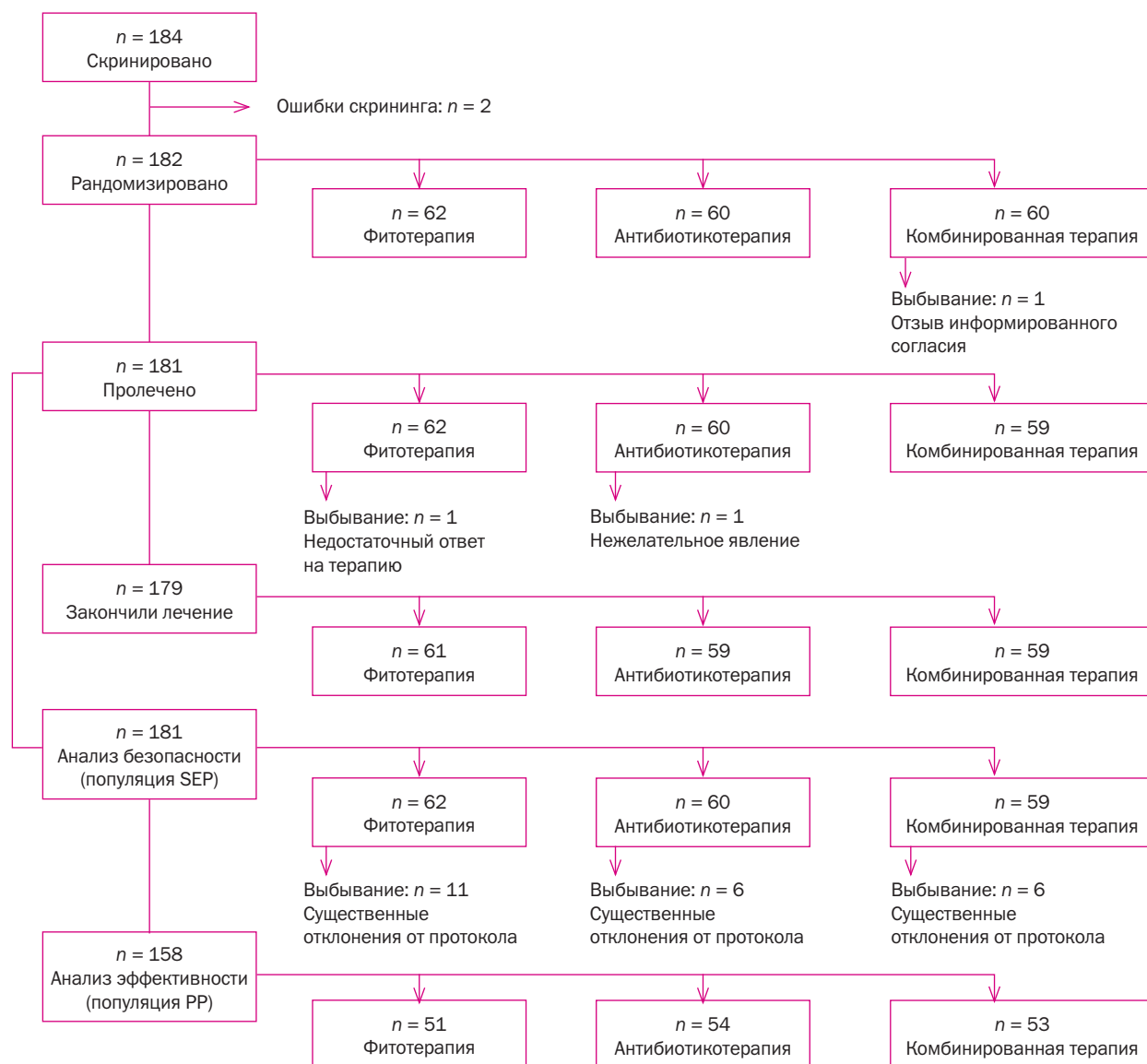
В исследование были включены 182 пациента обоего пола в возрасте от 2 до 6 лет с диагнозом острого бронхита с продуктивным кашлем. Популяция исследования представляла собой репрезентативную выборку детей с острым бронхитом (рис. 2 иллюстрирует количество рандомизированных пациентов, пролеченных пациентов, а также количество детей, закончивших исследование и включенных в анализ результатов).

Эффективность

В подгруппе пациентов с уровнем ПКТ < 0,25 нг/мл (149 из 158; 94,3%) доля пациентов, ответивших на лечение, по оценке исследователя, была одинаковой во всех трех группах (97,8; 98,1; 98,0%, соответственно) после 7 дней лечения (первичная конечная точка).

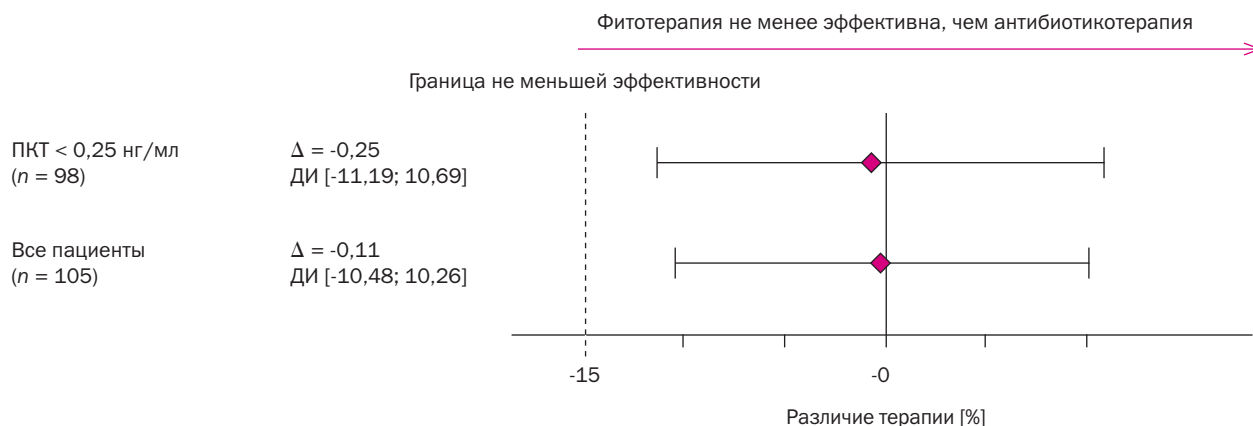
Не уступающая по эффективности фитотерапия у пациентов 1-й группы, ответивших на лечение, по сравнению с группой лечения антибиотиком была показана как для подгруппы пациентов с низким уровнем ПКТ (< 0,25 нг/мл), так и для всех пациентов после 7 дней лечения. Группы 1 и 2 не продемонстрировали статистически лучшего ответа на терапию. Значение p тестирования неуступающей эффективности было статистически достоверным (низкий ПКТ: $p = 0,0041$, все пациенты: $p = 0,0024$), нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ) была выше гра-

Рис. 2. Распределение пациентов



Популяция SEP (safety evaluable population, популяция для оценки безопасности) — пациенты, которые приняли хотя бы одну дозу препарата исследования и у которых были после этого данные по безопасности. Популяция PP (per protocol population, популяция по протоколу) — пациенты, которые закончили исследование без существенных отклонений от протокола.

Рис. 3. Неуступающая эффективность фитотерапии по сравнению с терапией антибиотиком в отношении доли пациентов, ответивших на лечение



Примечание. Подгруппа пациентов с уровнем ПКТ < 0,25 нг/мл и все пациенты (популяция по протоколу) на 7-й день лечения. ПКТ — прокальцитонин, ДИ — доверительный интервал.

ницы неуступающей эффективности (низкий ПКТ: -11,19%, все пациенты: -10,48%; рис. 3).

Неуступающая эффективность фитотерапии по сравнению с антибиотикотерапией у детей в соответствующих группах была также показана после 10 дней лечения.

Сравнение ответа на лечение в группах 3 и 2 не показало существенных различий после 7-го и 10-го дня лечения. Анализ чувствительности первичной конечной точки не выявил различий в ответе на терапию в зависимости от места проведения исследования и возраста пациентов.

Не выявлено статистически значимых различий при сравнении фито- и антибиотикотерапии в отношении вторичных конечных точек ни по оценке исследователя (прекращение участия в исследовании и необходимость назначения другого антибиотика, продолжающийся или возобновившийся по окончании лечения бронхит, выздоровление после окончания лечения), ни по оценке родителей (общее состояние пациента, время до возврата к нормальной повседневной активности, время до первого спокойного засыпания, до исчезновения нарушений ночного сна и прекращения ночного кашля, ответ на терапию).

Однако, следует отметить некоторые незначительные различия между группами терапии. Так, в подгруппе пациентов с низким уровнем ПКТ среднее время, потребовавшееся до возврата к нормальной повседневной активности (4,0; 5,0 и 5,0 дней) и прекращения ночного кашля

(4,0; 6,0 и 6,0 дней), было короче для группы фитотерапии (у 44), чем для групп антибиотико- (у 47) и комбинированной терапии (у 48), соответственно. Очевидно, что фитотерапия была более эффективной, а комбинированная терапия фитопрепаратом и антибиотиком не повысила эффективность последнего (табл. 3, 4). В группах 1 и 2 пациентам с высоким уровнем ПКТ (у 5 и 2, соответственно) потребовалось большее медианное время для возврата к нормальной повседневной активности, спокойному засыпанию, отсутствию нарушений сна и ночного кашля по сравнению с группой комбинированной терапии. В этой группе среднее время до события было одинаковым или более коротким в подгруппе с высоким уровнем ПКТ (у 2) по сравнению с подгруппой с низким уровнем ПКТ (у 48) (см. табл. 3, 4), что показывает некоторую синергию в действии антибиотика и фитотерапии в случае острого бактериального бронхита.

Доля пациентов, ответивших на лечение, не зависела от уровня ПКТ и была одинаково высокой во всех группах терапии. Ожидавшийся меньший эффект от лечения антибиотиками у пациентов подгруппы с низким уровнем ПКТ (указывающим на вирусную инфекцию) по сравнению с пациентами подгруппы с высоким уровнем ПКТ (маркером бактериальной инфекции) не удалось показать для этого параметра. Только двое пациентов в подгруппе с низким уровнем ПКТ прекратили лечение и получили другой антибиотик: один (2,2%) прекратил лечение фитопрепаратом, другой (1,9%) — лечение антибиотиком.

Таблица 3. Распределение пациентов популяции РР

Подгруппа	Фитотерапия, n		Терапия антибиотиками, n		Комбинированная терапия, n	
	Всего	Значимые	Всего	Значимые	Всего	Значимые
Все пациенты (популяция РР)	51	49	54	49	53	50
Низкий ПКТ*	46	44	52	47	51	48
Высокий ПКТ**	5	5	2	2	2	2

Примечание. * ПКТ < 0,25 нг/мл; ** ПКТ ≥ 0,25 нг/мл. РР — популяция по протоколу, ПКТ — прокальцитонин.

Таблица 4. Переменные эффективности: время до события (медиана, дни)

Событие, возникшее впервые	Подгруппа	Фитотерапия	Терапия антибиотиком	Комбинированная терапия
Нормальная повседневная активность	Популяция РР	5,0	5,0	5,0
	Низкий ПКТ	4,0	5,0	5,0
	Высокий ПКТ	7,0	8,0	4,5
Отсутствие нарушений засыпания	Популяция РР	3,0	3,0	3,5
	Низкий ПКТ	3,0	3,0	3,5
	Высокий ПКТ	4,0	4,5	3,0
Отсутствие нарушений ночного сна	Популяция РР	5,0	4,0	4,0
	Низкий ПКТ	4,0	4,0	4,0
	Высокий ПКТ	7,0	6,0	2,5
Отсутствие ночного кашля	Популяция РР	5,0	6,0	6,0
	Низкий ПКТ	4,0	6,0	6,0
	Высокий ПКТ	7,0	7,0	5,5

Примечание. РР — популяция по протоколу, ПКТ — прокальцитонин.

Безопасность

Лечение фитопрепаратом (растительный сироп из экстрактов травы тимьяна и листьев плюща) и антибиотиком (амоксциллин) имели сопоставимый профиль безопасности, но оценка исследователей была в пользу фитотерапии.

Количество пациентов, сообщивших хотя бы об одном нежелательном явлении, было одинаковым в группе фитотерапии (7 из 62 пациентов сообщили о 7 случаях) и группе антибиотика (6 из 60 пациентов сообщили также о 7 случаях). В группе комбинированной терапии только 2 из 59 пациентов сообщили о 2 нежелательных явлениях. Во время лечения 12 из 181 пациента (6,6%) сообщили как минимум об одном нежелательном явлении. Ринит (у 7) был наиболее частым нежелательным явлением: он реже отмечался в группах фито- (у 2) и комбинированной терапии (у 1) по сравнению с лечением амоксициллином (у 4). Помимо этого, в группе фитотерапии у одного пациента отметили инфекцию уха, головную боль, носовое кровотечение и зуд. Во второй группе (терапии антибиотиком) возникли два случая нежелательных явлений легкой степени выраженности: аллергический дерматит (сыпь на нижних конечностях) и горький привкус во рту. Исследователи классифицировали эти случаи как «возможно/вероятно связанные с исследуемым препаратом». По окончании периода лечения носовое кровотечение (у 2) было отмечено в группах фито- и комбинированной терапии, рвота (у 1) отмечалась в группе 2. Серьезных нежелательных явлений не наблюдалось. Все нежелательные явления разрешились в течение исследования.

Трое пациентов прекратили участие в исследовании: один пациент из 2-й группы в связи с возникновением нежелательного явления (аллергического дерматита — отдельные высыпания на нижних конечностях), один пациент с уровнем ПКТ < 0,25 нг/мл (группа 1) из-за недостаточного ответа на терапию после 3 дней лечения (по оценке исследователя), один пациент (группа 2)

по причине отзыва информированного согласия до начала приема препарата исследования.

По оценке и исследователя, и родителя, переносимость лечения была «хорошей» и «очень хорошей» для всех пациентов групп фито- и комбинированной терапии и для 96,7% пациентов группы лечения амоксициллином. У двух пациентов группы антибиотикотерапии переносимость была оценена как «умеренная» и «плохая», соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Фитотерапия (сироп, содержащий фиксированную комбинацию экстрактов травы тимьяна и листьев плюща), лечение антибиотиком (амоксциллин) и комбинацией препаратов (растительный сироп и амоксициллин) имели сопоставимый профиль эффективности при остром бронхите у детей. Исследование показало, что использование фитопрепарата имело неуступающую эффективность по сравнению с терапией антибиотиком. Лечение растительным сиропом в рекомендованных дозах на протяжении максимум 10 дней было безопасным и хорошо переносимым и, по оценке исследователей, лучшим в сравнении с антибиотикотерапией.

В этом исследовании не удалось показать ожидавшийся меньший эффект от лечения антибиотиком у пациентов с низким уровнем ПКТ, то есть без клинических признаков бактериальной инфекции, чем у пациентов с высоким уровнем ПКТ. Однако, следует отметить, что вследствие малого числа пациентов подгруппы с высоким уровнем ПКТ убедительность этого результата невысока. У большинства пациентов этого исследования уровень ПКТ был < 0,25 нг/мл, подтверждая наблюдение, что острый бронхит чаще всего имеет вирусную природу.

Соотношение пользы и риска от применения амоксициллина при лечении острых инфекционных заболеваний нижних дыхательных путей по сравнению с плацебо изучали P. Little и соавт., которые провели двойное слепое плацебоконтролируемое рандомизированное

клиническое исследование с участием 2061 взрослого пациента в 12 странах Европы. Исследователи отметили, что у пациентов с острой инфекцией нижних дыхательных путей без пневмонии амоксициллин дает небольшую пользу, но связан с нежелательными побочными реакциями [10]. Это утверждение поддерживают авторы недавнего обновления обзора Cochrane об использовании антибиотиков при лечении острого бронхита: проанализированы данные 15 исследований с участием 2618 пациентов [3]. Состояние пациентов, получавших антибиотики, не улучшилось, по общей оценке исследователей (6 исследований, 891 пациент). Тем не менее некоторые пациенты, лечившиеся антибиотиками, выздоравливали немного быстрее. Авторы обзора предполагают ограниченную пользу от применения антибиотиков и делают акцент на необходимости продолжать поиск альтернативных способов устранения симптомов у пациентов, страдающих острым бронхитом, в связи с потенциальными побочными эффектами, самоограниченным (self-limiting) характером заболевания, высокой стоимостью антибиотиков и растущей устойчивостью бактерий к антибиотикам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты данного исследования показывают, что фитотерапия была не менее эффективной, чем лечение

амоксициллином. Оценка параметра «время до события» подтверждает, что фитотерапия показана в любом случае: пациенты с острым вирусным бронхитом получают наибольшую пользу от лечения препаратом на растительной основе в чистом виде, тогда как комбинированная терапия с применением фитотерапии и антибиотиков наиболее эффективна у пациентов с острым бактериальным бронхитом. При использовании в лечении сиропа с фиксированной комбинацией экстрактов травы тимьяна и листьев плюща наблюдалось меньше нежелательных явлений по сравнению с группой антибиотикотерапии, что означает более выгодное соотношение пользы и риска. Кроме того, эффективность и безопасность этого же растительного препарата была показана в двойном слепом клиническом исследовании во взрослой популяции по сравнению с плацебо [11] и в пострегистрационном исследовании с участием детей [12]. Обобщая результаты этих исследований и собственных данных, можно сделать вывод, что Бронхипрет сироп — это эффективная и хорошо переносимая альтернатива антибиотикам для лечения острого бронхита у детей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Многоцентровое исследование (E-BRO-PCT), в котором принял участие коллектив авторов, выполнено при финансовой поддержке компании Бионорика SE, Германия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kronenberg R.S., Griffith D.E. 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.
2. Mayanskiy N., Alyabieva N., Ponomarenko O., Lazareva A., Katosova L., Ivanenko A., Kulichenko T., Namazova-Baranova L., Baranov A. Serotypes and antibiotic resistance of non-invasive *Streptococcus pneumoniae* circulating in pediatric hospitals in Moscow, Russia. *Int J Infect Dis*. 2014 Mar; 20: 58–62. doi: 10.1016/j.ijid.2013.11.005. Epub 2014 Jan 21.
3. Smith S.M., Fahey T., Smucny J., Becker L.A. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2004; Issue 4. Art. №: DC000245. Doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub2.
4. Nyquist A.C., Gonzales R., Steiner J.F., Sande M.A. Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis. *JAMA*. 1998; 279 (11): 875–7.
5. Stratchounski L.S., Andreeva I.V., Ratchina S.A. et al. The inventory of antibiotics in Russian home medicine cabinets. *Clin Infect Dis*. 2003; 37 (4): 498–505.
6. Hersh A.L., Shapiro D.J., Pavia A.T. et al. Antibiotic Prescribing in Ambulatory Pediatrics in the United States. *Pediatrics*. 2011; 128: 1053–1061.
7. Hanberger H., Diekema D., Fluit A. et al. Surveillance of antibiotic resistance in European ICUs. *J Hosp Infect*. 2001; 48 (3): 161–76.
8. Shann F., Hart K., Thomas D. Acute lower respiratory tract infections in children: possible criteria for selection of patients for antibiotic therapy and hospital admission. 1984. *Bull World Health Organ*. 2003; 81 (4): 301–5.
9. Christ-Crain M., Jaccard-Stolz D., Bingisser R. et al. Effect of procalcitonin-guided treatment on antibiotic use and outcome in lower respiratory tract infections: cluster-randomised, single-blinded intervention trial. *Lancet*. 2004; 363 (9409): 600–7.
10. Little P, Stuart B., Moore M. et al. Amoxicillin for acute lower-respiratory-tract infection in primary care when pneumonia is not suspected: a 12-country, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13 (2): 123–9.
11. 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. *Arzneimittelforschung*. 2006; 56 (9): 652–660.
12. Marzian O. Treatment of acute bronchitis in children and adolescents. Non-interventional postmarketing surveillance study confirms the benefit and safety of a syrup made of extracts from thyme and ivy leaves [Article in German]. *MMW Fortschr Med*. 2007; 149 (11): 69–74.