

Б. Кеммерих, д. мед. н., Р. Эберхардт, Х. Штаммер, Клиника внутренних болезней и пульмонологии, Институт клинических исследований «Фармалог ГмБХ», г. Мюнхен, Германия

Эффективность и переносимость комбинации травы тимьяна и плюща в виде жидкого экстракта против плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем

Проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование

Причиной острого бронхита (ОБ) чаще всего являются вирусные инфекции. Следовательно, терапия ОБ в большинстве случаев должна быть симптоматической. Несмотря на широкое применение антибиотиков (АБ), очевидные данные относительно их эффективности при ОБ отсутствуют. Главное в терапии ОБ – борьба с кашлем. При так называемом сухом, или непродуктивном, кашле основной целью является его уменьшение, при продуктивном – облегчение эвакуации мокроты и, следовательно, также уменьшение кашля.

Комбинация тимьяна и листьев плюща в виде жидкого экстракта (далее называемая комбинацией тимьяна-плюща) разработана для облегчения отхаркивания и уменьшения частоты кашля. Основными активными компонентами экстракта тимьяна являются эфирные масла, особенно тимол. Эти вещества оказывают местное воздействие на легкие, поскольку выводятся из организма через дыхательные пути, обеззараживая их, уменьшая спазм бронхов и оказывая муколитическое действие (уменьшая вязкость мокроты). Экстракт плюща обыкновенного производит рефлекторное отхаркивающее действие благодаря сапониновым компонентам. Это действие реализуется посредством гастропульмонального рефлекса. Кроме того, плющ обладает спазмолитическими свойствами, что способствует предотвращению и уменьшению спазма бронхов. Имеются доказательства безопасности экстрактов тимьяна и плюща.

Целью исследования являлась оценка эффективности и переносимости комбинации тимьяна-плюща (5,4 мл 3 раза в сутки в течение 11 дней) по сравнению с плацебо у взрослых амбулаторных пациентов, страдающих ОБ с продуктивным кашлем в качестве основного симптома.

Пациенты, материалы и методы

Настоящее клиническое исследование представляло собой рандомизированное двойное слепое 11-дневное сравнительное исследование, проводимое в двух параллельных группах – терапии комбинацией тимьяна-плюща и плацебо у пациентов, страдающих ОБ с продуктивным кашлем. Всего в исследовании IV фазы приняли участие 28 центров Германии (25 специалистов по общей практике и терапии внутренних болезней и 3 исследовательских центра). Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией (исправленной версией 1996 года) и гармонизированным трехсторонним Руководством ICH (Международной конференции по гармонизации) по правилам Надлежащей клинической практики (GCP) (CPMP/ICH/135/95). Протокол исследования, информация для пациента и форма информированного согласия были одобрены этическим комитетом, ответственным за деятельность исследователя-координатора («Leiter Klinische Prüfung» – «руководитель клинического исследования»), должность, специфичная только для Германии), на основании Закона о лекарственных препаратах Германии до включения пациентов в исследование. Письменное информированное согласие было получено у всех пациентов до начала проведения каких-либо процедур, относящихся к исследованию. Клиническая часть исследования проводилась с октября 2005 по февраль 2006 года.

Мониторинг, сбор данных и статистическая оценка осуществлялись в соответствии с действующими руководствами ICH.

Пациенты

Для включения в исследование отбирались взрослые (не моложе 18 лет) пациенты с клиническим диагнозом ОБ. Дополнительными условиями отбора являлись недавнее начало кашля и образование мокроты (≤ 2 дня). Также критерием включения было наличие ≥ 10 приступов кашля в дневное время в течение последнего дня накануне 1-го визита (на основании подсчетов пациентов), а общий балл по Шкале тяжести бронхита (ШТБ) составлял ≥ 5 баллов (из 20 максимальных). Диагноз устанавливался на основании истории болезни и данных физикального обследования, включая оценку характерных признаков и симптомов согласно ШТБ, а именно: кашель, мокроту, боль в грудной клетке при кашле, одышку и хрипы при аускультации легких.

Использовались стандартные критерии исключения (беременность, несоблюдение методов контрацепции женщинами детородного возраста или лактация). Основными критериями исключения были: сопутствующая лихорадка ($> 39^\circ\text{C}$), пневмония, хронические заболевания бронхов

или легких в анамнезе, например хронический бронхит, хроническое обструктивное заболевание легких (включая острые периоды), бронхоэктазы, бронхиальная астма, муковисцидоз, клинически значимые хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек, желудочно-кишечного тракта или печени в анамнезе, установленная гиперчувствительность к одному или нескольким активным либо неактивным компонентам исследуемого препарата, злокачественный рост, другие соматические, неврологические и/или психические заболевания.

Не разрешалась терапия другими препаратами, такими как иммунодепрессанты, системные АБ и системные или ингаляционные глюкокортикостероиды (в течение 4 нед до включения в исследование и в виде сопутствующей терапии), мукоактивные вещества, отличающиеся от исследуемого препарата (в течение 2 нед до включения в исследование и в виде сопутствующей терапии), противокашлевые препараты и другие средства, влияющие на отделение мокроты, за исключением паровых ингаляций (в виде сопутствующего лечения).

Терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента не считалась поводом для исключения, если была начата более чем за 4 нед до 1-го визита. Парацетамол разрешалось принимать в случае повышения температуры, прием других нестероидных противовоспалительных препаратов в ходе исследования был запрещен.

Терапия

Исследуемый препарат (комбинация тимьяна-плюща (Бронхипрет® сироп) и плацебо) предоставлялся спонсором-производителем (компания «Бионорика СЕ», г. Ноймаркт, Германия). Для использования в указанном исследовании маркированный сироп комбинации экстрактов тимьяна и плюща был заново упакован, чтобы обеспечить слепой метод исследования. Рандомизация на получение комбинации тимьяна-плюща (№ партии 0502863) и плацебо (№ партии 0503339) осуществлялась согласно модели параллельных групп в соотношении 1:1 между двумя группами терапии. Запас исследуемого препарата на 11 дней, включая резерв, выдавался пациенту во время 1-го (0-й день – 150 мл сиропа) и 2-го (4-й день – 200 мл сиропа) визитов. В 100 г сиропа комбинации тимьяна-плюща содержалось 15 г жидкого экстракта травы тимьяна (1:2-2,5; экстрактивное вещество согласно DAB (Фармакопея Германии) и 1,5 г жидкого экстракта листьев плюща согласно DAC (Кодекс лекарственных препаратов Германии) (1:1; экстрактивное вещество: этанол 70,0 объемных процента). Сироп плацебо не содержал активных компонентов. Двойной слепой метод исследования обеспечивался идентичным внешним видом и запахом препаратов. Выбранный режим фиксированной дозировки (5,4 мл 3 раза в сутки – общая ежедневная доза 16,2 мл в течение 11 дней) соответствовал рекомендациям краткого обзора характеристик препарата (SmPC) относительно комбинации тимьяна-плюща при лечении ОБ у взрослых. Исследователь контролировал соблюдение пациентами правил приема препарата путем визуального сравнения исследуемого препарата, оставшегося во флаконах. После завершения исследования соблюдение режима приема препарата было точно оценено при помощи взвешивания оставшегося содержимого каждого возвращенного флакона.

Процедуры исследования

Лечение каждого пациента длилось 11 дней, за это время пациент трижды посещал врача. Пациенты проходили рандомизацию во время 1-го визита (день 0); кроме того, при первом визите исследователь оценивал исходную тяжесть симптомов. Эти оценки заносились в индивидуальные карты пациентов во время каждого визита.

Изменение симптомов ОБ контролировалось с помощью дневника симптомов (с 0 дня по 10-й день), а также во время врачебных осмотров, включающих аускультацию

легких, в 1-й визит (в день 0), через 4 дня (2-й визит) и через 10 дней терапии (3-й визит).

Целью подтверждающих анализов была демонстрация превосходства терапии комбинации тимьяна-плюща по сравнению с плацебо в снижении частоты приступов кашля в дневное время, регистрируемых с помощью карманного счетчика. Приступ определялся как кашель ≥ 3 раза подряд без видимых вдохов между ними. Пациентов научили нажимать карманный счетчик один раз при каждом приступе кашля (начиная с пробуждения утром и заканчивая отходом ко сну).

Измерения

Эффективность

Основным критерием эффективности лечения было выбрано отношение среднего количества приступов кашля в период с 7-го по 9-й день терапии к исходному количеству приступов в 1-й день наблюдения. Оценивались данные, зарегистрированные в дневнике пациента на основании точных показаний карманного счетчика. Временной промежуток, выбранный для анализов (7-9-й дни), основывался на фармакологических предпосылках. Допуская, что препараты с секретолитическими свойствами (такие как комбинация тимьяна-плюща) не сразу купируют симптомы ОБ (в отличие от препаратов, которые вызывают значительное уменьшение кашля в 1-й день лечения), было установлено, что период между 7-м и 9-м днем подходит для определения основного показателя эффективности.

Второстепенными критериями результативности при оценке эффективности терапии в отношении приступов кашля (рассчитывались на основании дневниковых записей, сделанных согласно точным показаниям карманного счетчика) были:

- уменьшение количества приступов кашля в дневное время в течение 9 дней лечения, рассчитанное в виде площади под кривой (AUC). Это позволяет определить влияние терапии на количество приступов кашля за весь период наблюдения;
- время до 50% уменьшения приступов кашля в течение дня по сравнению с 1-м днем. Данный показатель указывает, как быстро пациент почувствует улучшение в ходе лечения;
- число пациентов без приступов кашля на 9-й день. Это позволяет сравнить эффективность купирования кашля с помощью препарата Бронхипрет® сироп и плацебо;
- относительное уменьшение средней частоты приступов кашля на 9-й день, что позволит сравнить степень улучшения симптомов бронхита к концу наблюдения.

Оценивались также второстепенные критерии эффективности лечения:

- Реакция на терапию, оцениваемая исследователем во время 2-го и 3-го визитов по сравнению с 1-м визитом с помощью устной 4-пунктовой оценочной шкалы (0 – симптомы отсутствуют, 1 – улучшение симптомов, 2 – симптомы без изменений, 3 – усугубление симптомов). Пациенты с отсутствием или улучшением симптомов классифицировались как «реагирующие на терапию» (респондеры), а пациенты с отсутствием изменений или ухудшением симптомов – как «не реагирующие на терапию» (нон-респондеры).
- Оценка динамики среднего балла ШТБ на 2-м и 3-м визитах по отношению к 1-му (день 0). Оценка производится устно, по 5-балльной шкале (0 – симптомы отсутствуют, 4 – очень тяжелые симптомы). Как число респондеров, так и ШТБ позволяют оценить общее воздействие терапии на симптомы ОБ.

- Изменение способности отхаркивать мокроту в дневное время с 0 дня по 9-й день (рассчитывалось как AUS) с помощью устной 5-пунктовой оценочной шкалы (0 – мокрота отсутствует, 1 – не возникает затруднений при отхаркивании мокроты, 2 – незначительные затруднения при отхаркивании мокроты, 3 – усиленное отхаркивание мокроты, 4 – значительно усиленное отхаркивание мокроты).

- Со слов больного в ходе исследования (с 0 по 10-й день) оценивались нарушения сна, связанные с кашлем (рассчитывалось как AUS). Оценка проводилась по 4-балльной шкале, где 0 указывает на отсутствие нарушений сна, а 3 – на его значительные нарушения.

Продолжение на стр. 24.

Б. Кеммерих, д. мед. н., Р. Эберхардт, Х. Штаммер, Клиника внутренних болезней и пульмонологии, Институт клинических исследований «Фармалог ГмБХ», г. Мюнхен, Германия

Эффективность и переносимость комбинации травы тимьяна и плюща в виде жидкого экстракта против плацебо у пациентов, страдающих острым бронхитом с продуктивным кашлем

Продолжение. Начало на стр. 23.

• Изменение общего самочувствия пациента с 0-го по 9-й день (рассчитывалось как AUC) с помощью устной 4-пунктовой оценочной шкалы, записываемой в дневник в диапазоне от 0 (симптомы отсутствуют) до 3 (пациент чувствует себя тяжелобольным) баллов.

Переносимость

Нежелательные явления (НЯ) регистрировались во время 2-го и 3-го визитов, а именно: тяжесть, длительность, исходы, принятые меры, диаграммы частоты возникновения и причинная связь с терапией. Дополнительными критериями безопасности, которые оценивались во время каждого визита, были физикальные данные (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), температура тела). Температуру измерял ежедневно сам пациент, а общий вывод о переносимости делали исследователь и пациент в конце лечения (3-й визит) на основании устной 5-балльной оценочной шкалы в диапазоне от 0 (очень хорошо) до 4 (очень плохо) баллов.

Статистика

Расчет объема выборки

Расчет объема выборки осуществлялся исходя из допустимого уменьшения основного показателя до 0,54 в группе плацебо с клинически значимым различием с терапией комбинацией тимьяна-плюща, равным 20% ($\Delta=0,108$). Согласно расчетам стандартного отклонения ($s=0,354$) и ограниченной вероятности ошибок ($\alpha_{1\text{-сторонняя}}=0,025$; $\beta=0,2$) был определен минимальный объем выборки, составивший 180 пациентов в каждой группе. При этом принималось во внимание, что число пациентов, выбывших из исследования, будет равно приблизительно 5%.

Статистический анализ

Популяции для анализа и обработка недостающих данных. Для анализа безопасности лечения была отобрана «Популяция, подлежащая оценке безопасности» (SEP), включавшая всех рандомизированных пациентов с как минимум одним зарегистрированным приемом исследуемого препарата и имевшая данные по безопасности.

Для анализа безопасности лечения было отобрано «Множество для полного анализа» – Full Analysis Set (FAS). Оно включало всех рандомизированных пациентов с как минимум одним зарегистрированным приемом исследуемого препарата, если у них определялась эффективность лечения.

В случае отсутствия результатов какого-либо из наблюдений применялся принцип «переноса данных последнего наблюдения» (LOCF). При досрочном прекращении наблюдения и отсутствии данных по 2-му визиту последние заменялись информацией по 3-му визиту. Еще одним исключением из принципа LOCF были случаи, когда в дневнике не отмечалось количество приступов кашля, но дополнительные данные (ШТБ, данные дневников) свидетельствовали об отсутствии кашля в этот день. В этом случае количество приступов кашля принималось за ноль.

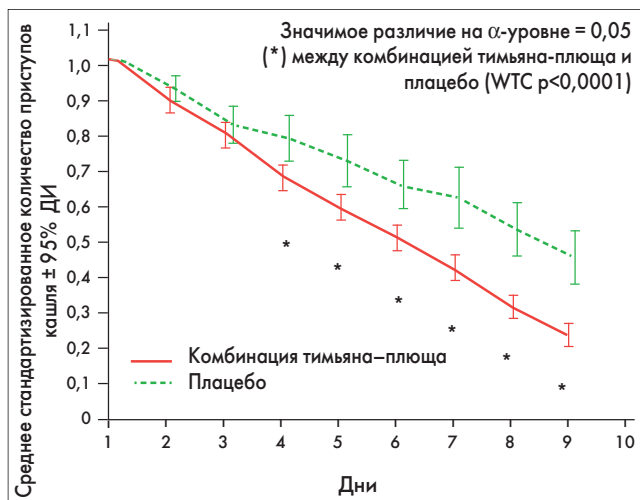


Рис. 1. Динамика количества приступов кашля (стандартизованное число приступов кашля ± 95% ДИ) (FAS: n=360)

Статистические методы

Эффективность: указанное исследование, разработанное для оценки превосходства терапии комбинацией тимьяна-плюща над плацебо, проводилось согласно двухступенчатому адаптивному дизайну. Целью такого дизайна было уточнение объема выборки. Предварительно заданный промежуточный анализ основного показателя включал данные 255 пациентов.

Основной показатель (изменение средней частоты приступов кашля в дневное время на 7-9-й день исследования по сравнению с 1-м днем) проверялся на уровне значимости $\alpha=0,025$ (односторонним) путем дисперсионного анализа (ANOVA – ANalysis Of Variance), откорректированного для центральных эффектов. Вследствие значительного отклонения от «предварительных условий» ANOVA дополнительно рассчитывался критерий Вилкоксона (стратифицированный по исследовательским центрам).

Все проверки гипотез второстепенных показателей осуществлялись описательным способом на 2-стороннем номинальном уровне вероятности ошибки (альфа), равном 5%. Для анализа зависимости от времени использовались методы таблиц выживаемости Каплана-Майера и логарифмический ранговый критерий.

Категориальные данные анализировались с помощью критерия χ^2 -квадрат либо анализа тенденции изменения с помощью трендового теста Кохрана-Армитажа. Критерий Вилкоксона (стратифицированный по исследовательским центрам) также применялся ко всем показателям, рассчитываемым по AUC.

Безопасность: НЯ суммировались описательным способом по общему количеству НЯ в каждой группе терапии и числу (проценту) пациентов, у которых наблюдались НЯ, по органам и системам для группы лечения комбинацией тимьяна-плюща и группы плацебо.

Критерий Вилкоксона использовался для сравнения различий между средними значениями физикальных данных в каждой группе (АД, ЧСС, температуры тела). Тенденция различий между группами терапии в отношении оценки переносимости исследователями и пациентами анализировалась с помощью теста Кохрана-Армитажа. Статистические анализы проводились с использованием SAS, версия 8.2.

Результаты

Распределение пациентов

Всего в исследование было включено 363 амбулаторных пациента мужского и женского пола (n=182 в группе терапии комбинацией тимьяна-плюща; n=181 в группе плацебо). Из группы лечения комбинацией тимьяна-плюща были исключены 2 пациента. Один из них не соответствовал критерию включения, второй отметил субъективное улучшение и прекратил терапию. Из группы плацебо выбыло 6 пациентов. Одному пациенту не понравился вкус препарата, у 3 потерялись результаты наблюдения, у 2 появились НЯ, возможно или вероятно связанные с приемом исследуемого препарата. Все они досрочно прекратили участие в исследовании. Кроме того, 6 пациентов из группы терапии комбинацией тимьяна-плюща и 4 пациента из группы плацебо досрочно прекратили лечение, так как наступило полное выздоровление.

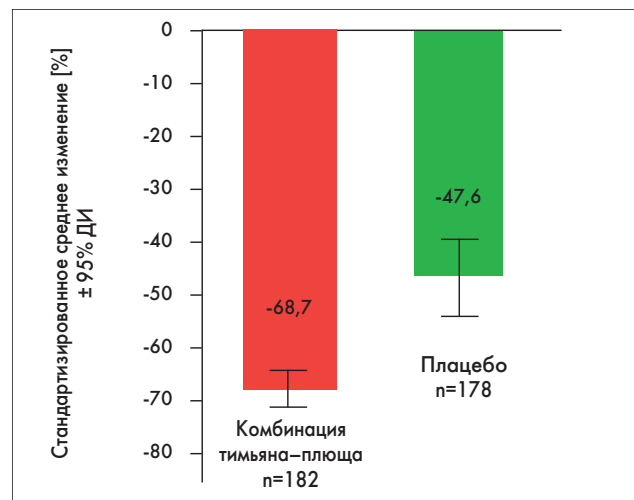


Рис. 2. Стандартизованное среднее изменение (%) приступов кашля в 7-9-й дни ± 95% ДИ по отношению к началу лечения (FAS: n=360)

Популяции для контакта

Из-за потери для последующего наблюдения 2 пациента группы плацебо были исключены из популяции SEP. Таким образом, SEP включала 361/363 пациента (n=182/182 в группе терапии комбинацией тимьяна-плюща; n=179/181 в группе плацебо). Из них необходимо было исключить 1 пациента группы плацебо из FAS по причине отсутствия данных об эффективности после первичного осмотра. Следовательно, в FAS было включено 360/363 пациента (n=182/182 в группе терапии комбинацией тимьяна-плюща; n=178/181 в группе плацебо). Предварительно запланированный промежуточный анализ проводился после подтверждения данных 70% запланированных пациентов (n=255; n=129 в группе терапии комбинацией тимьяна-плюща; n=126 в группе плацебо).

Продолжительность исследования и соблюдение терапии

Средняя продолжительность исследования соответствовала протоколу исследования (средняя – 11 дней, максимальная – 15 дней в обеих группах лечения, FAS). Соблюдение терапии оценивалось по соотношению фактического приема препарата / рекомендованного приема препарата и было очень хорошим в обеих группах, со сходными средними показателями (119,4% в группе комбинации тимьяна-плюща и 119,5% в группе плацебо).

Демографические и другие характеристики исходного уровня

В таблице 1 представлены демографические параметры, а также характеристики при первичном осмотре тяжести заболевания 360 пациентов, включенных в FAS (возрастной диапазон от 18 до 87 лет). Группы терапии были сравнимы по демографическим характеристикам и исходному уровню тяжести заболевания. Большинство участников группы терапии комбинацией тимьяна-плюща и группы плацебо были представителями европеоидной расы (98,9 и 98,3% соответственно).

Результаты анализа эффективности Кашель

В обеих группах терапии (FAS) среднее количество приступов кашля постепенно снижалось от исходного уровня до 9-го дня (рис. 1). Относительное снижение средней частоты приступов кашля в 9-й день продемонстрировало очевидное преимущество лекарственного препарата на респираторной основе (комбинация тимьяна-плюща) по сравнению с плацебо (77,6 против 55,9% соответственно; $p=0,0001$; FAS). После 4-го дня уменьшение приступов кашля было более выражено в группе терапии комбинацией тимьяна-плюща по сравнению с группой плацебо до завершения периода наблюдения, то есть до 9-го дня (рис. 1). Рассчитанная AUC относительно уменьшения приступов кашля подтвердила, что 9-дневная терапия комбинацией тимьяна-плюща превосходила плацебо ($4,7 \pm 1,5$ против $5,7 \pm 2,8$ соответственно; $n=360$; $p<0,0001$; FAS).

В течение временного периода, выбранного для анализа основного показателя (с 7-го по 9-й день), терапия комбинацией тимьяна-плюща доказала свое преимущество над плацебо в отношении уменьшения среднего количества приступов кашля по сравнению с показателями исходного уровня (рис. 2). Подтверждающий анализ основного показателя эффективности продемонстрировал преимущество лечения комбинацией тимьяна-плюща над плацебо по данным промежуточного анализа ($n=255$; $p<0,0001$), что было также подтверждено анализом FAS ($n=360$; $p<0,0001$).

Анализ эффективности лечения на временной оси показал, что успешное (50%) уменьшение количества приступов кашля по сравнению с показателями исходного уровня было достигнуто на 2 дня раньше (с 6-го дня до завершения исследования, то есть в 10-й день) в группе терапии комбинацией тимьяна-плюща по сравнению с плацебо (рис. 3). Благодаря

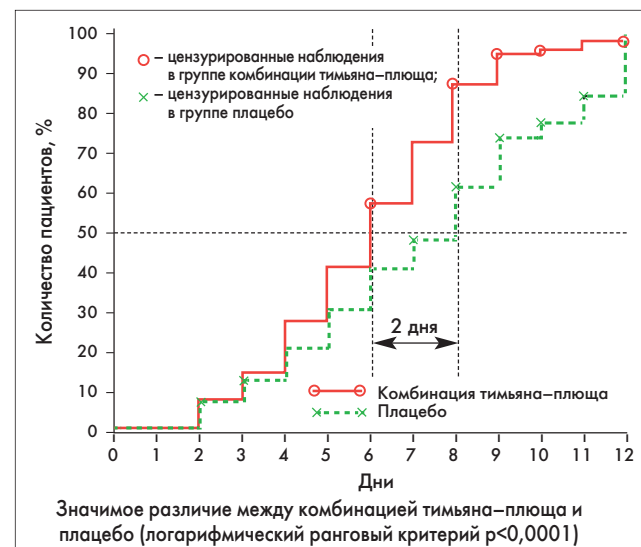


Рис. 3. Время до 50% уменьшения приступов кашля (дни) (FAS: n=360)

выраженному преимуществу терапии комбинацией тимьяна-плюща вдвое больше пациентов *vegetum*-группы (получающей активный препарат) на 9-й день полностью избавились от приступов кашля по сравнению с группой плацебо (28,6 против 14,6% соответственно; $p=0,0013$; FAS).

Респондеры и ШТБ

Преимущество терапии комбинацией тимьяна-плюща по сравнению с плацебо также было продемонстрировано на когорте респондеров и динамике ШТБ. Значительно большее число пациентов реагировало положительно на *vegetum*-терапию по сравнению с приемом плацебо уже после 4 дней лечения (2-й визит) с дальнейшим увеличением к концу исследования (3-й визит) (рис. 4). Средний балл по ШТБ постепенно снижался в обеих группах терапии от исходного уровня до завершения лечения, однако снижение было значительно более выраженным в группе терапии комбинацией тимьяна-плюща (-6,6 против -3,3 балла с 1-го по 3-й визит; рис. 5; исходные показатели ШТБ представлены в таблице 1).

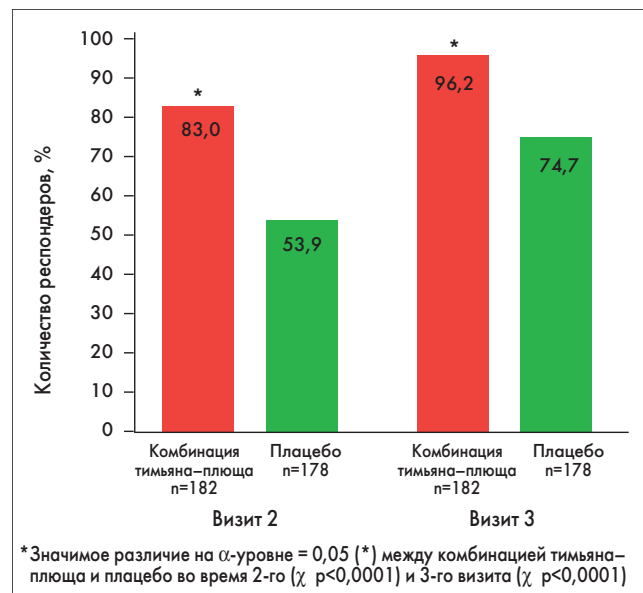
Другие оцененные параметры

Преимущество терапии комбинацией тимьяна-плюща по сравнению с плацебо также было подтверждено уменьшением нарушений сна, вызванных кашлем, улучшением способности отхаркивать мокроту в дневное время и общего самочувствия пациентов (табл. 2).

Результаты анализа безопасности

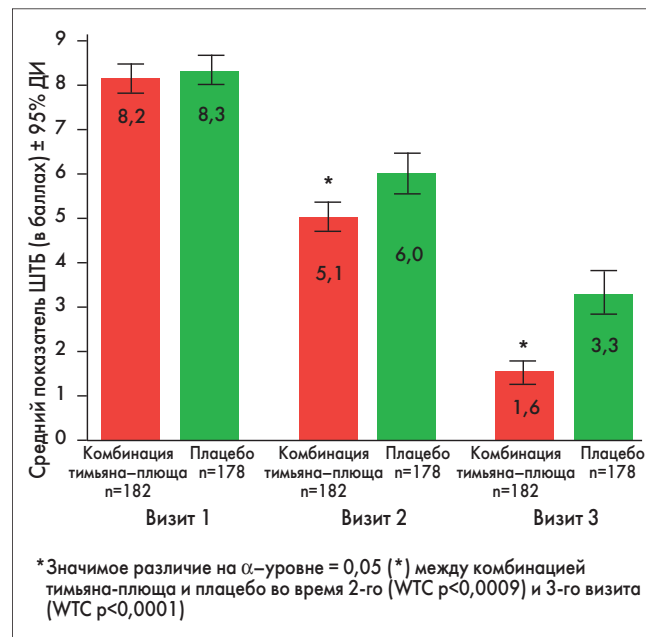
Терапия комбинацией тимьяна-плюща продолжительностью до 15 дней с максимальной суммарной дозой до 58,0 г жидкого экстракта травы тимьяна плюс 5,8 г жидкого экстракта листьев плюща хорошо переносилась 182 пациентами. Частота НЯ была очень низкой в группе терапии комбинацией тимьяна-плюща (9 НЯ, наблюдавшихся у 7 из 182 (3,8%) пациентов) и сопоставима с таковой в группе плацебо (8 НЯ у 8 из 179 (4,5%) пациентов). Большинство НЯ были отмечены как легкие. Все НЯ разрешились на момент завершения исследования. Ни в одной из групп не отмечалось тяжелых или серьезных НЯ.

В конце исследования (3-й визит) «очень хорошая» или «хорошая» переносимость отмечалась у 98,9% больных группы терапии комбинацией тимьяна-плюща по сравнению с 95,0% участников группы плацебо. По наблюдениям исследователей эти показатели составили 100% в *vegetum*-группе против 97,8% в группе плацебо.



* Значимое различие на α -уровне = 0,05 (*) между комбинацией тимьяна-плюща и плацебо во время 2-го ($\chi^2 p<0,0001$) и 3-го визита ($\chi^2 p<0,0001$)

Рис. 4. Число респондеров (%) во время 2-го и 3-го визитов (FAS: n=360)



* Значимое различие на α -уровне = 0,05 (*) между комбинацией тимьяна-плюща и плацебо во время 2-го (WTC $p<0,0009$) и 3-го визита (WTC $p<0,0001$)

Рис. 5. Средний показатель ШТБ (в баллах) ± 95% ДИ (FAS: n=360)

Показатель	Показатель	Комбинация тимьян-плющ (n=182)	Плацебо (n=178)	Значение p	
					Мужской
Пол	Женский	n (%)	95 (52,2)	97 (54,5)	–
	Возраст (лет)	среднее ± СО	43,4±17,7	41,5±17,3	$^W 0,2924$
Рост (см)	среднее ± СО	171,6±9,0	171,3±9,1	$^W 0,9640$	
Вес (кг)	среднее ± СО	75,1±13,7	74,0±14,4	$^W 0,4362$	
Курение	Курит	n (%)	55 (30,2)	50 (28,1)	$\chi^2 0,6567$
	Не курит	n (%)	127 (69,8)	128 (71,9)	–
Шкала тяжести бронхита (ШТБ) ^о	среднее ± СО	8,2±2,0	8,3±2,2	$^W 0,5896$	
Приступы кашля (количество за дневное время)	среднее ± СО	25,8±15,5	26,7±16,3	$^W 0,6037$	

Примечания: * – количество приступов кашля на основании подсчетов пациентов за предыдущий день; СО – стандартное отклонение средней; χ^2 – критерий χ^2 -квадрат; W – двухвыборочный критерий Вилкоксона, двусторонний; ^о ШТБ – сумма баллов, оценивающих кашель, мокроту, хрипы, боль в грудной клетке при кашле и одышку с использованием устной 5-балльной шкалы в диапазоне от 0 (отсутствие) до 4 (очень тяжелое) баллов.

Пациенты группы терапии комбинацией тимьян-плющ / плацебо	Второстепенный показатель эффективности	Комбинация тимьян-плющ среднее ± СО (баллы*дни)	Плацебо среднее ± СО (баллы*дни)	Значение p
181/178	Способность отхаркивать мокроту в дневное время с 0 дня по 9-й день (AUC) ^а о	15,6±6,7	17,9±8,0	$^WTC <0,0001$
180/178	Нарушение сна, вызванное кашлем с 0 дня по 10-й день (AUC) ^а б	10,4±5,8	12,8±6,9	$^WTC <0,0001$
181/178	Общее самочувствие пациентов с 0 дня по 9-й день (AUC) ^а с	12,3±4,3	14,3±5,2	$^WTC <0,0001$

Примечания: ^а – более низкая AUC в *vegetum*-группе указывает на более значимое улучшение симптомов по сравнению с плацебо; СО – стандартное отклонение; WTC – критерий Вилкоксона, откорректированный для центров; ^о – показатели устной 5-пунктовой оценочной шкалы от 0 – отсутствие мокроты до 4 – отхаркивание мокроты было значительно увеличено; ^б – показатели устной 4-пунктовой оценочной шкалы от 0 – сон без нарушений до 3 – значимые нарушения сна; ^с – показатели устной 4-пунктовой оценочной шкалы от 0 – отсутствие симптомов до 3 – пациент чувствует себя тяжело больным.

В обеих группах лечения средние показатели АД и ЧСС не продемонстрировали клинически значимых изменений по сравнению с исходным уровнем. В группе терапии комбинацией тимьяна-плюща повышение температуры тела и сопутствующий прием парацетамола наблюдались реже, чем в группе плацебо (11 из 182 против 18 из 179 пациентов соответственно; 2 из 11 против 6 из 18 пациентов соответственно).

Обсуждение

ОБ обычно является состоянием, которое со временем разрешается само по себе. В большинстве случаев необходимо только симптоматическое лечение. Эффективность АБ в лечении пациентов с ОБ, не страдающих другими заболеваниями, пока не выяснена, поэтому применение этих препаратов действующими клиническими руководствами по общей практике не рекомендуется. Ряд исследований не выявил благоприятного терапевтического воздействия АБ по сравнению с плацебо. Эванс и соавт., сравнивая применение азитромицина с витамином С у 220 пациентов, не обнаружили различий в качестве жизни пациентов обеих групп в конце исследования. Метаанализ Кохрана для оценки действия АБ при ОБ, включавший 9 исследований с участием более 750 пациентов, не продемонстрировал значимого преимущества АБ по сравнению с плацебо. Несмотря на действующие рекомендации, АБ широко используются при неосложненных инфекциях верхних и нижних дыхательных путей, таких как острый синусит и бронхит. Большинство клиницистов назначают АБ вопреки мнению специалистов. Причинами столь длительной практики назначения АБ являются и то, что пациенты сами настаивают на выписке им этих препаратов, и опасения врачей в отношении развития осложнений или неполного излечения заболевания.

В ходе настоящего исследования наблюдалось очевидное клинически значимое улучшение состояния пациентов с ОБ, получавших комбинацию тимьяна и листьев плюща в виде жидкого экстракта, по сравнению с плацебо. Указанное преимущество можно проиллюстрировать на основании изменения средней частоты приступов кашля в дневное время в 7-9-й дни периода исследования в качестве основного показателя, а также второстепенных показателей эффективности, таких как тяжесть и частота возникновения симптомов ОБ, включая кашель, мокроту, хрипы, боль в грудной клетке и одышку, выраженные в баллах ШТБ. Другими второстепенными показателями, подчеркивающими значительное преимущество активной терапии, были: способность отхаркивать мокроту, уменьшение нарушений сна, улучшение общего самочувствия и более раннее начало терапевтического эффекта (примерно через 2 дня от начала лечения). Путем использования карманного счетчика для регистрации приступов кашля впервые был применен рациональный объективный метод оценки эффективности. Точная регистрация приступов кашля имела преимущество над субъективной оценкой симптомов пациентами с помощью устных оценочных шкал. Начиная с 4-го дня уменьшение приступов кашля было более заметным в группе терапии комбинацией тимьяна-плюща. К 9-му дню лечения это преимущество стало абсолютно очевидным. На момент завершения исследования вдвое больше пациентов группы терапии комбинацией тимьяна-плюща

не отмечали кашель по сравнению с группой плацебо. Это выразилось в улучшении способности отхаркивать мокроту, а также в более редком повышении температуры тела и сопутствующем приеме парацетамола по сравнению с группой плацебо. Значительное улучшение в отношении тяжести и продолжительности симптомов наблюдается у большего числа респондеров в группе терапии комбинацией тимьяна-плюща по сравнению с группой плацебо.

Успешность применения препарата на растительной основе является результатом фармакологического действия тимьяна и плюща. Трава тимьяна (*thymi herba*) обладает секретолитическим, отхаркивающим, бронхоспазмолитическим, антибактериальным и противовоспалительным действием, в то время как листья плюща (*hederae helix folium*) оказывают отхаркивающее и спазмолитическое действие. Уменьшение частоты приступов кашля можно связать с противовоспалительным действием, влиянием на вязкость мокроты, а также на мукоцилиарный клиренс, что было экспериментально доказано для тимьяна. Результаты описываемого многоцентрового исследования доказали очевидное преимущество терапии фиксированной комбинацией тимьяна и листьев плюща в виде жидкого экстракта при лечении ОБ по сравнению с плацебо. Другие лекарственные препараты на растительной основе также подтвердили свою эффективность и безопасность в лечении симптомов ОБ с началом терапевтического эффекта через 3-5 дней. Переносимость лекарственного препарата на растительной основе была очень хорошей и сравнимой с плацебо. Природа НЯ, возможно или вероятно связанных с приемом исследуемого препарата (нежелательные лекарственные реакции на основании оценки исследователя в рамках слепого метода исследования), соответствовала известному профилю побочных эффектов комбинации тимьяна-плюща, а именно: легкие расстройства желудочно-кишечного тракта у малого числа пациентов. Небольшое содержание спирта (7 объемных процентов) в исследуемом препарате не влияло на переносимость комбинации тимьяна-плюща.

Заключение

У пациентов, страдающих ОБ с продуктивным кашлем, терапия комбинацией тимьяна-плюща быстрее приводила к регрессии симптомов, особенно кашля, и увеличению числа пациентов, реагирующих на терапию, по сравнению с плацебо. При лечении комбинацией тимьяна-плюща наблюдалось более раннее начало терапевтического эффекта – примерно через 2 дня. Препарат был безопасным и хорошо переносился. По сравнению с общепринятой практикой лечения большинства случаев неосложненного ОБ антибиотиками комбинация тимьяна-плюща представляется благоприятной альтернативой, она может быть эффективней и лучше переносится. Терапия препаратом не связана с риском развития резистентных патогенов (в отличие от злоупотребления АБ при легких инфекциях дыхательных путей).

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

РМЖ, Т. 16, № 20, 2008 г.

