

Современные возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей

Н. А. Геппе, Е. Г. Кондюрина, Т. Е. Пак

В педиатрической практике имеются некоторые особенности назначения терапии кашля. Во-первых, в выборе противокашлевых препаратов необходимо учитывать особенности физиологии детского организма, они должны быть безопасными и удобными в употреблении [1, 2]. Во-вторых, у детей, особенно раннего возраста, кашель чаще обусловлен повышенной вязкостью бронхиального секрета, нарушением «скольжения» мокроты по бронхиальному дереву, недостаточной активностью мерцательного эпителия. Поэтому основными целями терапии в подобных случаях являются разжижение мокроты, снижение ее адгезивности для восстановления мукоцилиарного клиренса, улучшения дренажной функции бронхов и увеличение тем самым эффективности кашля [3, 4].

Физиологический кашлевой рефлекс позволяет осуществлять механизм очищения дыхательных путей от скопления в них слизи, инородных частиц, микроорганизмов при условии достаточной работы мукоцилиарного клиренса. Однако физиологическая роль кашля не всегда реализуется полностью из-за недостаточной эффективности кашля или его чрезмерной выраженности. При инфекционном воспалении кашель может оказывать вредное воздействие на организм, значительно ухудшать общее состояние больного ребенка. Следует помнить и о таких серьезных осложнениях, как обморок, потеря сознания, нарушение ритма сердца, пневмоторакс и др., к которым может привести частый, упорный кашель. Ответ на вопрос, лечить или не лечить кашель при острых респираторных инфекциях (ОРИ), в большинстве случаев является положительным.

При выборе тактики лечения врачу необходимо управлять кашлем, т. е. в случае упорного навязчивого и болезненного кашля подавлять избыточный кашлевой рефлекс (антитуссивная терапия), а в случае наличия у пациента густой, вязкой трудноотделяемой мокроты — улучшать мукоцилиарный клиренс и дренажную функцию дыхательных путей (протуссивная терапия) [5].

Терапевтические подходы к выбору препарата для лечения кашля должны учитывать причину кашля, его характеристики — продуктивность, интенсивность, время появления, продолжительность, степень влияния на состояние и качество жизни больного. Кроме того, при выборе препарата для детей большое значение имеет его лекарственная форма.

В большинстве случаев причиной острых респираторных заболеваний являются вирусы, которые в результате внедрения в клетки слизистой оболочки дыхательных путей индуцируют острое воспаление. Остро возникшие инфекционно-воспалительные процессы, развивающиеся в дыхательных путях при ОРИ, приводят к раздражению рецепторного аппарата слизистых оболочек и нарушению дренажной функции респираторного тракта, которые и являются основными патофизиологическими механизмами возникновения кашля при ОРИ [6].

В первые дни развития инфекционно-воспалительного процесса преобладает высокая возбудимость рецепторного аппарата слизистой оболочки респираторного тракта, что обуславливает появление сухого (непродуктивного) навязчивого кашля, беспокоящего пациента в любое время дня и ночи. В последующем развитие воспаления слизистой оболочки дыхательных путей способствует увеличению образования вязкой слизи, формированию отека за счет увеличения сосудистой проницаемости, нарушению мукоцилиарного транспорта и, в ряде случаев, возникновению бронхиальной обструкции. На этом этапе инфекционного воспаления пациентов с ОРИ беспокоит малопродуктивный кашель или влажный кашель с трудноотделяемой вязкой мокротой. Таким образом, причинами кашля являются повышенная чувствительность ирритативных рецепторов и нарушение дренажной функции респираторного тракта [5, 7–9].

Безусловно, для успешного лечения кашля необходимо устранить его причину. Но в случае с ОРИ, большинство из которых имеет вирусную этиологию заболевания, возможности проведения противовирусной терапии ограничены из-за отсутствия препаратов целенаправленного действия. Широко применяются препараты симптоматической терапии различного механизма действия, оказывающие влияние на кашель (препараты, подавляющие кашлевой рефлекс, отхаркивающие, муколитики, бронхолитики, комбинированные препараты). В последнее время все чаще применяется патогенетический подход в выборе препарата для лечения кашля, оказывающего влияние на выраженность воспалительной реакции слизистой оболочки дыхательных путей [6, 10]. Необходимо отдавать предпочтение использованию лекарственных средств, обладающих противовоспалительным эффектом, и, если требует клиническая ситуация, в сочетании с симптоматическими средствами.

В последнем отчете экспертной группы Американской коллегии специалистов в области торакальной медицины (American College of Chest Physicians, ACCP) от 2017 г. [11] упоминается о том, что существующие на сегодня методы лечения кашля при ОРИ имеют низкий уровень доказательности. Анализ результатов шести систематических обзоров и четырех рандомизированных клинических исследований с участием около 6,5 тыс. пациентов с кашлем при ОРИ не позволил получить убедительных данных эффективности безрецептурных

противокашлевых и отхаркивающих, муколитиков, антигистаминных препаратов и их комбинаций. Основные направления дальнейших исследований, как утверждают авторы документа, должны лежать в области изучения клинической эффективности и обоснованности применения многокомпонентных препаратов для лечения кашля.

В этой связи представляет интерес комбинированный лекарственный препарат для лечения кашля Ренгалин. Ренгалин выпускается в виде таблеток для приема внутрь и в жидкой лекарственной форме (раствора для приема внутрь), удобной для терапии кашля у детей. Активными компонентами препарата являются поликлональные, аффинно очищенные антитела к брадикинину, гистамину и морфину в виде технологически обработанных (потенцированных) сверхвысоких разведений. Препарат является релиз-активным, т. е. обладает особой активностью, которая высвобождается в ходе технологической обработки исходных антител. Особенностью препарата является способность оказывать влияние на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, изменяя взаимодействие эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами, участвующими в формировании кашля [12]. Благодаря влиянию на опиатные рецепторы препарат снижает возбудимость кашлевого центра в продолговатом мозге и периферических ирритантных рецепторов в дыхательных путях, блокирует передачу болевых импульсов к коре головного мозга, обеспечивая анальгезирующее действие. Эффект релиз-активных антител к брадикинину и гистамину, благодаря подавлению синтеза и высвобождения гистамина и брадикинина из тучных клеток, реализуется в снижении выраженности системных и местных проявлений аллергических реакций, снижении потока афферентной импульсации, вызывающей кашлевой рефлекс, бронхолитическом, противовоспалительном, противоотечном действии [13–16]. В связи с комплексным влиянием на различные этапы формирования кашля препарат может применяться в лечении как непродуктивного, так и продуктивного кашля [17].

Эффективность и безопасность препарата Ренгалин изучалась в ходе контролируемых рандомизированных клинических исследований, проведенных в ведущих медицинских учреждениях Российской Федерации с участием взрослых и детей. Проведенные исследования подтвердили наличие противокашлевого, противовоспалительного действия препарата в лечении кашля при ОРВИ верхних и нижних дыхательных путей [18, 19].

Так, в многоцентровом сравнительном рандомизированном исследовании изучалась терапевтическая активность жидкой лекарственной формы Ренгалина в лечении кашля при ОРВИ у детей [19], средний возраст которых составил $9,6 \pm 4,1$ года (от 3 до 18 лет). В качестве препарата сравнения был использован ненаркотический противокашлевой препарат с центральным механизмом действия бутамират. Всех включенных пациентов беспокоил сухой кашель продолжительностью от 12 часов до 3 дней на фоне острого фарингита, ларингита, трахеита. Результаты исследования показали, что через три дня лечения Ренгалином полное или частичное купирование кашля было отмечено у 65% пациентов (против 54% при приеме бутамирата), данные в группах пациентов Ренгалина и бутамирата были сопоставимы ($p < 0,0001$). Седьмой день терапии характеризовался минимальной выраженностью или полным отсутствием кашля у 96% детей и 88% детей, получавших соответственно Ренгалин и бутамират (сопоставимость результатов: $p < 0,0001$). Особенность течения кашля на фоне приема Ренгалина заключалась в отсутствии трансформации непродуктивного кашля во влажный и полном купировании или переходе в «остаточный» кашель у 52% и 17% пациентов соответственно (превосходство Ренгалина, $p < 0,0001$). Длительность кашля в двух группах терапии составила менее 6 суток и значимо не различалась — $5,8 \pm 0,1$ и $5,8 \pm 0,1$ дня (сопоставимость результатов: $p < 0,0001$).

Дополнительное назначение муколитиков с целью разжижения вязкой мокроты пациентам, принимавшим Ренгалин, понадобилось значимо реже, чем при лечении бутамиратом (48% и 83% соответственно, $p < 0,0001$). Суммарные показатели дневного и ночного кашля, характеризующие его тяжесть за все семь дней лечения и наблюдения, были схожими при лечении обоими препаратами (дневной кашель: $p < 0,0001$, ночной кашель: $p < 0,0004$). Положительная динамика в процессе лечения была отмечена не только в отношении кашля, но и всего респираторного синдрома в целом, другие катаральные симптомы (со стороны носа и горла) к моменту окончания курса лечения имели минимальную выраженность у пациентов обеих исследуемых групп. Ни у одного пациента, лечившегося Ренгалином, не было выявлено признаков распространения инфекционного процесса на нижние дыхательные пути. Оценка безопасности в ходе исследования показала отсутствие нежелательных явлений (НЯ), имеющих достоверную связь с проводимой терапией Ренгалином; частота возникновения НЯ в обеих группах была сопоставимой ($p < 0,0001$). Совместное применение Ренгалина с препаратами для лечения ОРВИ различных классов не приводило к возникновению реакций фармакологической несовместимости.

На основании полученных результатов исследования был сделан вывод о том, что препарат Ренгалин эффективен при лечении сухого и влажного кашля, отмечено быстрое наступление клинического эффекта, сопоставимая противокашлевая активность Ренгалина и бутамирата. В исследовании показаны преимущества Ренгалина, заключающиеся во времени наступления противокашлевого эффекта, уменьшении тяжести кашля, возможности длительного его применения при отсутствии необходимости смены противокашлевых препаратов, способности переводить сухой кашель в остаточный, минуя фазу влажного кашля, а также более выраженной эффективности терапии препаратом Ренгалин (в виде монотерапии либо в сочетании с муколитиком амброксолом в течение 7 дней) по сравнению с последовательным назначением бутамирата и амброксола. Отмечено отсутствие побочных эффектов, характерных для противокашлевых препаратов центрального действия (седативного действия, нарушение со стороны деятельности органов дыхания и желудочно-кишечного тракта), отсутствие негативного

влияния на мукоцилиарный транспорт.

В исследовании Ю. Л. Мизерницкого и соавт. (2014) были получены схожие результаты сопоставимой противокашлевой эффективности таблетированной лекарственной формы препарата Ренгалин и бутамирата цитрат. Так, через 3 дня лечения (на 4-й день наблюдения) доли пациентов с купированием дневного кашля не различались между группами терапии Ренгалина (20%) и бутамирата (29%), $p > 0,05$. Было показано отсутствие статически значимых различий между группами по динамике снижения интенсивности сухого кашля и длительности кашля ($p > 0,05$). Однако продолжительные эпизоды сухого кашля на 4-е сутки достоверно чаще наблюдались у пациентов, получавших бутамират (3,7% и 6,4%, $p < 0,05$) [20].

В литературе имеются данные об эффективности препарата, также оказывающего специфическое воздействие на воспалительные процессы в системе органов дыхания, фенспирида [21, 22]. Результаты исследования у детей 2–18 лет с ОРИ верхних дыхательных путей показали купирование кашля на 4-й день терапии у 59% детей, характер кашля изменился на влажный через 3 дня лечения у 89%, оставаясь сухим у 11% детей, пациентов с остаточным кашлем на 4-е сутки наблюдения выявлено не было [22].

Оптимальным способом оценки свойств и эффективности препарата у широкой популяции пациентов являются наблюдательные неинтервенционные программы. Суть их заключается в накоплении и последующем анализе результатов широкомасштабного применения лекарственных препаратов в рутинной клинической практике [23]. В этой связи интересны результаты неинтервенционной ретроспективной наблюдательной программы изучения применения Ренгалина в Амбулаторном Лечении кашля (РЕАЛ), проведенной в период 2016–2017 гг. на территории РФ [24]. Программа проходила с участием 778 педиатров амбулаторных лечебных учреждений, оценивающих состояние и динамику кашля на фоне ОРИ у 18 324 детей в возрасте от 3 до 18 лет. Включались дети с ОРИ, сопровождающейся кашлем длительностью от 12 часов до 3 суток, которым был назначен препарат Ренгалин. Схема терапии Ренгалином определялась зарегистрированной в РФ инструкцией по медицинскому применению, выбор других препаратов проводился врачом в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи, клиническими рекомендациями и индивидуальным врачебным опытом.

В результате терапии Ренгалином длительность кашля составила 7,6 дня. Динамика кашля при приеме препарата выражалась в постепенном его угасании в ходе лечения. Тяжесть кашля, оцениваемая по соответствующей шкале (0 баллов — нет кашля, 5 баллов — тяжелый кашель), исходно составляла $2,9 \pm 0,9$ балла, на 3 ± 1 день — $2,2 \pm 1,0$, к 6 ± 1 дню — $0,6 \pm 0,9$ балла, на 8-й день и далее среднее значение составило $0,9 \pm 1,1$ балла. Доля детей с единичными эпизодами кашля (0–1 балл) на 3 ± 1 день лечения составила 24%, на 6 ± 1 день — 72% детей, на 8-й день и далее — 99% детей.

Другая характеристика кашля, продуктивность, также претерпевала изменения в процессе лечения. На 1-м визите сухой кашель отмечался в 75% случаев, продуктивный — в 25%, при этом трансформация сухого кашля во влажный происходила в среднем через 3,9 дня от начала лечения, влажного кашля в остаточный — в среднем в течение 5,8 дня. Сухой кашель переходил в остаточный без развития влажного кашля в среднем в течение 6,2 дня у 17% детей, а еще у 15% участников купировался полностью, т. е. суммарно в 31% эволюция кашля происходила, минуя фазу продуктивного кашля.

Различные аускультативные феномены (жесткое дыхание, наличие сухих или влажных хрипов над поверхностью легких) были выявлены исходно у 97% детей, в дальнейшем их доля прогрессивно уменьшалась до 2% участников, у которых жесткое дыхание сохранялось до конца терапии. Длительность сохранения аускультативных патологических признаков составляла в среднем 6,7 дня.

В ходе программы НЯ были зафиксированы в 0,3% случаев, что в соответствии с классификацией ВОЗ можно отнести к категории редких или очень редких, что свидетельствует о благоприятном профиле безопасности препарата.

Таким образом, Ренгалин является эффективным препаратом для лечения кашля при острых респираторных инфекциях у детей. Препарат одновременно влияет на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, регулируя возбудимость кашлевого центра и блокируя поток болевых импульсов с периферии к коре головного мозга. Помимо противокашлевого эффекта, Ренгалин обладает противовоспалительным действием, уменьшает избыточную экссудацию в дыхательных путях, ускоряя тем самым купирование инфекционного воспаления и избавление от кашля. Ренгалин, благодаря спазмолитическому и противоотечному действию, облегчает отхождение мокроты, повышает эффективность кашля и нормализует дренажную функцию бронхов. Сочетанное действие трех компонентов Ренгалина обеспечивает эффективное лечение кашля, с одной стороны, а с другой — позволяет с помощью одного препарата добиться желаемого результата без смены одного противокашлевого препарата на другой или дополнительного назначения симптоматических лекарственных средств. Ренгалин характеризуется хорошей переносимостью, очень низкой частотой побочных эффектов, удобством режима дозирования и способом применения у детей.

Литература

1. Зайцева О. В., Бардеников С. И., Зайцева С. В. и др. Современные аспекты патогенетической терапии кашля у детей // Лечащий Врач. 2010, № 2, с. 46–49.
2. Loftis L. Acute infectious upper airway obstructions in children // Semin Pediatr Infect Dis. 2006; 17 (1): 5–10.
3. Блохин Б. М., Лобушкова И. П., Рощина А. К., Кузнецов А. Ю., Мирзоев Т. Х. Диагностика, тактика и методы лечения кашля у детей // РМЖ. 2015; 23 (3): 169–173.
4. Геппе Н. А., Селиверстова Н. А., Утюшева М. Г. Направление совершенствования терапии кашля у детей // Вопросы практической педиатрии. 2010; 5 (5): 89–92.
5. Чучалин А. Г., Абросимов В. Н. Кашель. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 160 с.
6. Самсыгина Г. А. Кашель у детей (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). М.: ПедиатрЪ, 2016. 128 с.
7. Footitt J., Johnston S. L. Cough and viruses in airways disease: mechanisms // Pulm Pharmacol Ther. 2009; 22 (2): 108–113.
8. Dicpinigaitis P. V., Colice G. L., Goolsby M. J. et al. Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge // Cough. 2009; 5: 11.
9. Irwin R. S., Baumann M. H., Bolser D. C. et al. Diagnosis and management of cough. Executive Summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2006; 129: 1 S-23 S.
10. Заплатников А. Л., Гирина А. А., Майкова И. Д., Короид Н. В., Ивахненко Ю. И. Кашель при острых респираторных инфекциях у детей: выжидательная тактика, симптоматическое лечение или патогенетическая терапия? // РМЖ. 2017; 19: 1364–1367.
11. Malesker M. A., Callahan-Lyon P., Ireland B., Irwin R. S. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold. CHEST Expert Panel Report // CHEST. 2017; 152 (5): 1021–1037.
12. Эпштейн О. И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негемеопатию). М.: Издательство РАМН, 2017. 48 с.
13. Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Дыгай А. М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. Монография. М.: Издательство РАМН, 2005.
14. Эпштейн О. И., Ковалева В. Л., Зак М. С., Дугина Ю. Л. Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину // Бюлл. эксперим. биол. Прил. 1: 61–64.
15. Ковалева В. Л., Зак М. С., Эпштейн О. И., Сергеева С. А. Изучение влияния сверхмалых доз антител к гистамину на контрактуру гладких мышц изолированной трахеи морской свинки. Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2003: 721.
16. Ковалева В. Л., Зак М. С., Эпштейн О. И., Сергеева С. А. Исследование влияния сверхмалых доз антител к брадикинину на кашлевой рефлекс у интактных и иммунизированных морских свинок. Тезисы докладов X Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2003: 721.
17. Инструкция по медицинскому применению препарата Ренгалин. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
18. Акопов А. Л., Александрова Е. Б., Илькович М. М., Петров Д. В., Трофимов В. И. Ренгалин — новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями // Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1–2): 19–26.
19. Геппе Н. А., Кондюрина Е. Г., Галустьян А. Н., Пак Т. Е., Бальцерович Н. Б., Жиглинская О. В., Камаев А. В., Лазарева С. Г., Лалэко С. Л., Мельникова И. М., Михайлова Е. В., Перминова О. А., Сабитов А. У., Спиваковский Ю. М., Шамшева О. В., Черная Н. Л. Новые возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей // Лечащий Врач. 2017, № 10, с. 25–33.
20. Мизерницкий Ю. Л., Мельникова И. М., Козлова Л. А. и др. Эффективность комбинированного препарата сверхмалых доз антител к медиаторам воспаления при сухом кашле у детей с респираторными инфекциями. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. М., 2014. Вып. 14: 95–99.
21. Инструкция по медицинскому применению препарата Эпистат. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.
22. Савенкова М. С., Афанасьева А. А., Персиянинова Е. С. и сотр. Кашель у детей: пути решения проблем // Consilium Medicum. 2017; 3: 45–53.
23. Вольская Е. А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов // Качественная клиническая практика. 2011; 1: 19–24.
24. Геппе Н. А., Арутюнов Г. П., Спасский А. А. Результаты всероссийской наблюдательной программы изучения применения Ренгалина в Амбулаторном Лечении кашля (РЕАЛ). Терапия. 2018; 3(21): 172–180.

Н. А. Геппе*, доктор медицинских наук, профессор

Е. Г. Кондюрина, 1**, доктор медицинских наук, профессор

Т. Е. Пак***, кандидат медицинских наук

* ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

** ФГБОУ ВО НГМУ МЗ РФ, Новосибирск

*** ФГБОУ ВО СПбГМПУ МЗ РФ, Санкт-Петербург

¹ Контактная информация: condur@ngs.ru

Современные возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей Н. А. Геппе, Е. Г. Кондюрина, Т. Е. Пак

Для цитирования: Лечащий врач № 6/2018; Номера страниц в выпуске: 15-19

Теги: дыхательные пути, дренажная функция, воспаление, противокашлевые препараты

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права защищены.