

Ю.Л. МИЗЕРНИЦКИЙ<sup>1</sup>, д.м.н., профессор, И.М. МЕЛЬНИКОВА<sup>2</sup>, д.м.н.

<sup>1</sup> Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России

# СОВРЕМЕННАЯ ПАРАДИГМА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С КАШЛЕМ

В статье представлены собственные результаты исследования авторов, а также данные литературы в отношении оценки эффективности и безопасности противокашлевого препарата нового класса (Ренгалин®), содержащего релиз-активные антитела к медиаторам воспаления морфину, брадикинину и гистамину. Клинические исследования в этом перспективном направлении пока немногочисленны, но подтверждают результаты экспериментальных исследований и свидетельствуют об эффективности и безопасности Ренгалина при лечении кашля. Выполненное авторами первое в России (2012) клиническое исследование препарата Ренгалин при лечении сухого кашля у детей в возрасте от 3 до 10 лет (n=61) с острыми респираторными инфекциями (острые ринофарингиты, ларинготрахеиты, трахеиты) в условиях поликлиники показало его клиническую эффективность и безопасность, сходную с эффектом бутамирата цитрата (Синекод®). Данные немногочисленных работ других исследователей подтверждают полученные авторами данные.

**Ключевые слова:** дети, кашель, релиз-активные препараты, Ренгалин.

Y.L. MIZERNITSKY<sup>1</sup>, MD, Prof., I.M. MELNIKOVA<sup>2</sup>, MD

<sup>1</sup> Veltischev Scientific and Research Clinical Institute of Pediatrics of the Russian Pirogov National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia

MODERN PARADIGM OF COUGHING PATIENT MANAGEMENT

The article presents the results of our studies and literature data in order to evaluate the efficacy and safety of antitussive drug of a new class (Rengalin®) containing release active antibodies to mediators of inflammation to morphine, bradykinin and histamine. Clinical studies in this promising area are not numerous but confirm the results of experimental studies and testify to the efficacy and safety of Rengalin in the cough treatment. The first in Russia clinical study (2012) of the drug Rengalin for the treatment of dry cough in children aged 3 - 10 y.o. (n = 61) with acute respiratory infections (acute rinopharyngitis, laryngotracheitis, tracheitis) in a conditions of a clinic showed its clinical efficacy and safety similar to the effect of butamirate citrate (Sinecod®). Data few works of other researchers confirm the data obtained by the authors.

**Keywords:** children, cough, release-active drugs, Rengalin.

Одним из актуальных направлений в педиатрии является поиск и внедрение в практику эффективных и безопасных методов противокашлевой терапии, которая занимает существенное место в комплексе лечебных мероприятий при респираторных инфекциях, наряду с противовирусными, антибактериальными, бронхорасширяющими, противовоспалительными и другими препаратами.

Отметим, что в начале ОРИ кашель, как правило, сухой, но вскоре он спонтанно или под влиянием терапии, стимулирующей бронхиальную секрецию, сменяется влажным, что уже само по себе улучшает общее состояние ребенка. Для улучшения дренажной функции легких ребенку обеспечивают адекватный питьевой режим, используют ингаляционную и кинезитерапию, а также довольно широкий спектр отхаркивающих и муколитических препаратов [1]. Безусловно, при выборе лекарственного средства, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или непосредственно на бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход.

Необходимость в подавлении кашля у детей, использовании собственно противокашлевых препаратов возникает редко. Кроме того, применение противокашлевых средств с патофизиологических позиций (при продуци-

ровании мокроты), как правило, неоправданно и даже опасно. Поэтому педиатры нечасто применяют противокашлевые средства. Однако в тех ситуациях, когда сухой, непродуктивный или малопроодуктивный кашель резко выражен, имеет упорный, мучительный, навязчивый характер, приводит к возникновению рвоты, болям в груди и одышке, нарушает сон ребенка, назначение на ограниченный срок противокашлевых препаратов может быть оправданным и целесообразным.

При необходимости воздействия на кашель (собственно кашлевой рефлекс) в настоящее время у детей используют противокашлевые средства центрального (наркотические: кодеин, дионин, морфин; и ненаркотические: бутамирата цитрат, глауwent, пакселадин, тусупрекс) и периферического действия (либексин). Заметим, что противокашлевые препараты не следует применять одновременно с отхаркивающими средствами в связи с риском значительного скопления мокроты в дыхательных путях.

Лишь недавно в клинической практике появились альтернативные методы лечения кашля в виде препаратов нового класса, содержащих релиз-активные антитела, которые оказывают значимый терапевтический эффект и характеризуются хорошей переносимостью, а также отсутствием нежелательных побочных явлений. Релиз-



## МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ online

- актуальные новости о разных разделах медицины
- интересные события и открытия в России и в мире
- анонсы журнала «Медицинский совет»
- инфографика
- заметки в помощь практикующим врачам
- история науки и медицины



Наша группа в «Фейсбуке»  
[facebook.com/medicalboard](https://facebook.com/medicalboard)



Наша группа в «ВКонтакте»  
[vk.com/med\\_sovetpro](https://vk.com/med_sovetpro)

активные препараты оказывают модифицирующее влияние на молекулы-мишени, против которых данные антитела образованы [2–4]. С точки зрения «управления кашлем» большой интерес представляет применение такого нового комбинированного лекарственного препарата, как Ренгалин, созданного на основе антител к медиаторам воспаления, – антитела к морфину (анти-М), брадикинину (анти-В) и гистамину (анти-Н) (ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», ЛП-002790; ЛСР-006927/10). Препарат содержит компоненты, активные как в отношении сухого, так и недостаточно продуктивного влажного кашля. Ренгалин воздействует на различные патогенетические звенья кашлевого рефлекса за счет модификации лиганд-рецепторного взаимодействия эндогенных регуляторов с соответствующими рецепторами: антитела к морфину (анти-М) – с опиатными рецепторами; антитела к гистамину (анти-Н) – с H1-гистаминовыми рецепторами; антитела к брадикинину (анти-В) – с V1-рецепторами брадикинина; при этом совместное применение компонентов приводит к синергичному усилению противокашлевого эффекта [4–5].

Данный препарат за счет входящих в него компонентов оказывает противовоспалительное, противоотечное, антиаллергическое, спазмолитическое и анальгезирующее действие. Действие антител к морфину разрывает рефлекторную дугу кашля, понижает порог возбуждения ирритантных рецепторов и приводит к противокашлевому эффекту. Кроме того, противокашлевой эффект развивается путем модификации гистамин-зависимой активации H1-рецепторов и брадикинин-зависимой активации V2-рецепторов, избирательно способствующих снижению возбудимости кашлевого центра в продолговатом мозге, торможению центральных звеньев кашлевого рефлекса. Антитела к брадикинину способствуют подавлению синтеза и высвобождению брадикинина, простагландинов, ФНО- $\alpha$ , ряда интерлейкинов и гистамина, уменьшению диапедеза лейкоцитов, снижению болевого эффекта, расслаблению гладкой мускулатуры.

***Безусловно, при выборе лекарственного средства, способного воздействовать на секреторную функцию слизистой оболочки или непосредственно на бронхиальный секрет и его эвакуацию, требуется индивидуальный подход***

Антитела к гистамину, влияя преимущественно на активность гистаминовых рецепторов 1 и 2, снижают сосудистую проницаемость, гиперпродукцию слизи и гистаминолиберацию. Эффекты анти-В и анти-Н, вследствие воздействия на различные механизмы кашлевого рефлекса, способствуют уменьшению отека, воспаления, спазма гладкой мускулатуры дыхательных путей, улучшают легочный клиренс, то есть являются протуссивными, иными словами оптимизирующими кашель [5]. В отличие от наркотических анальгетиков Ренгалин не вызывает угнетения дыхания, лекарственной зависимости, не обладает снотворным действием.

В НИИ иммунологии (Москва) в экспериментальных условиях установлено, что применение Ренгалина в модели овальбуминовой бронхиальной астмы способствует снижению гиперреактивности бронхов по сравнению с группой без лечения. Выявлено противовоспалительное действие Ренгалина, которое проявлялось в уменьшении

**С точки зрения «управления кашлем» большой интерес представляет применение такого нового комбинированного лекарственного препарата, как Ренгалин, созданного на основе антител к медиаторам воспаления, – антитела к морфину (анти-М), брадикинину (анти-В) и гистамину (анти-Н)**

выраженности бронхиального воспаления в виде снижения количества альвеолярных макрофагов и нейтрофилов в бронхоальвеолярном лаваже, а также уменьшении уровня эозинофилов в крови. Результаты гистологической и морфологической оценки общего воспаления в легких свидетельствовали о его снижении на 50% по сравнению с контрольной группой животных [6, 7]. При экспериментальном исследовании противокашлевых свойств Ренгалина и его компонентов в модели кашля, вызванного аэрозольным введением капсаицина, было выявлено, что комплексный препарат Ренгалин достоверно снижал общее количество и частоту кашлевых толчков по сравне-

нию с бутамирата цитратом [8]. С учетом вышеизложенного клиническая эффективность Ренгалина реализуется в результате сочетанного влияния трех компонентов на центральные и периферические звенья кашлевого рефлекса, а также на активность воспалительного процесса в респираторном тракте [9].

Ренгалин показан при острых и хронических заболеваниях дыхательных путей, сопровождающихся кашлем и бронхоспазмом; при продуктивном и непродуктивном кашле при ОРВИ и гриппе, остром фарингите, ларинготрахеите, остром обструктивном ларингите, хроническом бронхите и других инфекционно-воспалительных и аллергических заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей. Препарат разрешен к применению у детей начиная с 3-летнего возраста [10].

Механизм действия Ренгалина расшифрован, а эффективность доказана в ходе доклинических исследований как препарата в целом, так и его компонентов [6, 9, 11–13]. В рамках доклинических (экспериментальных) исследований проводилось изучение острой и хронической токсичности, аллергизирующих свойств, цитогенетических эффектов, репродуктивной токсичности (в том числе эмбриотоксического и тератогенного действия), в результате которых у Ренгалина не выявлено ни одного из указанных видов токсичности.

Клинические исследования в этом перспективном направлении пока немногочисленны, они подтверждают данные экспериментальных исследований и свидетель-



# РЕНГАЛИН

## лечит кашель



Информация для специалистов здравоохранения. Реклама

ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ»; Россия, 127473, г. Москва, 3-й Самотечный пер., д. 9. Тел./факс: (495) 684-43-33



**Новый инновационный препарат для лечения кашля (с 3 лет)**

- Лечение сухого, влажного и остаточного кашля на всех стадиях инфекционно – воспалительного процесса
- Комплексное противокашлевое, противовоспалительное и бронхолитическое действие
- Регуляция рефлекторных и воспалительных механизмов развития кашля

ствуют об эффективности и безопасности Ренгалина при лечении кашля [4, 14–16].

Так, выполненное нами первое в России (2012) исследование препарата Ренгалин при лечении сухого кашля у детей в возрасте от 3 до 10 лет ( $n=61$ ) с острыми респираторными инфекциями (острые ринофарингиты, ларинготрахеиты, трахеиты) в условиях поликлиники убеждает в его клинической эффективности и безопасности [14].

Дети были распределены на 2 клинически сходные группы методом рандомизации (в зависимости от четности даты 0-го визита). 1-я группа (31 ребенок) получала общепринятое лечение, включающее по показаниям этиотропную терапию (противовирусные, антибактериальные препараты), в качестве противокашлевого препарата бутамирата цитрат (Синекод®), а также симптоматическую терапию (жаропонижающие, сосудосуживающие капли в нос и т. д.). 2-я группа (30 детей), наряду с общепринятым лечением, получала курс терапии с включением в качестве противокашлевого препарата Ренгалин.

Противокашлевая терапия проводилась до 7 суток. Всего осуществлялось 4 контрольных наблюдения (визита) врача: на 0-й, 2-й, 4 (5)-й и 7(±1)-й день от начала лечения. В ходе терапии родители заполняли дневник пациента, в котором имелась шкала тяжести кашля, а также регистрировалось количество эпизодов дневного и ночного кашля и его характер.

Ренгалин назначали внутрь в таблетках, которые должны были находиться во рту до полного растворения, вне приема пищи по схеме: 1-е сутки – по 2 таблетки 3 раза в сутки; затем начиная с 3-х и по 7-е сутки лечения включительно – по 1 таблетке 3 раза в сутки. Синекод® в сиропе назначался внутрь, перед едой, в возрастной дозе (детям от 3 до 6 лет – по 5 мл 3 раза в сутки, 6–10 лет – по 10 мл 3 раза в сутки). В исследование включались дети, выраженность кашля у которых требовала назначения противокашлевого препарата. При этом имелось подписанное информированное согласие родителей.

*Критериями исключения служили следующие:*

- Пациенты с влажным продуктивным кашлем;
- Пациенты моложе 3 лет и старше 10 лет;
- Наличие обострения или декомпенсации хронических заболеваний, влияющих на возможность пациента участвовать в клиническом исследовании;
- Прием препаратов в течение 15 суток до включения в исследование (противокашлевые препараты, отхаркивающие и муколитические препараты, препараты, в описании которых указано раздражающее или подавляющее влияние на кашлевой центр, в том числе в качестве побочного эффекта, препараты, при применении которых у пациента ранее отмечались аллергические реакции, препараты, вызывающие или подавляющие рвотный рефлекс, бронхолитики, антигистаминные препараты);
- Отказ ребенка или его родителей принять участие в клиническом исследовании;
- Наличие аллергии/непереносимости лекарственных препаратов, используемых в лечении, или любого из их компонентов.

В ходе наблюдения выявлено, что противокашлевая

эффективность в обеих группах была сходная, особенно по положительному влиянию на частоту и выраженность ночного кашля. На 4-й день наблюдения у 29% детей 1-й группы и у 20% детей 2-й группы дневной кашель был полностью купирован ( $p>0,05$ ). Динамика снижения интенсивности сухого кашля также не отличалась в зависимости от вида терапии ( $p>0,05$ ). Однако сохранение продолжительных (более 1 мин) эпизодов сухого кашля на 4-е сутки чаще наблюдалось у детей, получавших бутамирата цитрат (у 6,4 и 3,7% детей соответственно;  $p<0,05$ ). Длительность сухого и влажного кашля не зависела от вида противокашлевой терапии (3,4±0,3 и 3,2±0,3 дней; 2,1±0,4 и 1,7±0,4 дней соответственно;  $p>0,05$ ). Ренгалин способствовал более быстрому переходу непродуктивного сухого кашля в продуктивный влажный начиная со 2-х суток от назначения терапии ( $p>0,05$ ). Отмечен также положительный противовоспалительный эффект Ренгалина, что подтверждалось достоверным, более быстрым снижением повышенной температуры тела начиная со 2-х суток от назначения лечения ( $p<0,05$ ). Родители части пациентов отмечали, что Ренгалин облегчал кашель у ребенка уже непосредственно после рассасывания таблеток.

На фоне терапии не требовалось дополнительного назначения отхаркивающих или мукоактивных средств. Препараты обладали сходными эффектами (незначительное улучшение у 16,1 и у 11,1% детей; значительное улучшение у 83,9 и у 88,9% детей соответственно;  $p>0,05$ ).

Мониторинг наблюдения за пациентами подтвердил безопасность терапии. Не зарегистрировано случаев развития аллергических реакций, бактериальных осложнений, обострений сопутствующей хронической патологии. Однако 3 ребенка 2-й группы выбыли из исследования в связи с усилением кашля в первые 3 суток.

**Применение противокашлевых средств с патофизиологических позиций (при продуцировании мокроты), как правило, неоправданно и даже опасно. Поэтому педиатры нечасто применяют противокашлевые средства**

Впоследствии наши данные были подтверждены рядом клинических исследований Ренгалина как у взрослых, так и у детей.

Так, в результате рандомизированного клинического сравнительного исследования по оценке эффективности Ренгалина и Фенспирида у взрослых с острым бронхитом было показано, что оба препарата способствуют достижению целей терапии. Было доказано, что Ренгалин значительно влияет на уменьшение выраженности как дневного, так и ночного кашля по сравнению с Фенспиридом. По мнению авторов, благодаря комбинированному составу Ренгалина, обеспечивающему его комплексное действие, у пациентов отмечено уменьшение потребности в жаропонижающих, а также деконгестантах. Так, количество пациентов, которым требовалось назначение длительно (более 7 дней) сосудосуживающих средств в группе, полу-


чавших Ренгалин, было достоверно меньшим (22 и 64,7% соответственно;  $p=0,02$ ), что способствует минимизации лекарственной нагрузки на организм пациента, уменьшению стоимости лечения, формированию высокой приверженности пациентов терапии [16].

**В тех ситуациях, когда сухой, непродуктивный или малопродуктивный кашель резко выражен, имеет упорный, мучительный, навязчивый характер, приводит к возникновению рвоты, болям в груди и одышке, нарушает сон ребенка, назначение на ограниченный срок противокашлевых препаратов может быть оправданным и целесообразным**

В многоцентровом рандомизированном клиническом исследовании была проведена оценка эффективности и безопасности Ренгалина в лечении сухого/непродуктивного кашля, вызванного острыми респираторными инфекциями (фарингит, ларингит, ларинготрахеит, трахеит, трахеобронхит, бронхит), в сравнении с комплексным кодеинсодержащим препаратом (Коделак®). В ходе исследования выявлено, что антитуссивный эффект Ренгалина был значимо сопоставим ( $p<0,025$ ) с активностью Коделака®; сроки полного излечения от кашля (дневного и ночного) составили  $7,2\pm 1,0$  суток (против  $7,0\pm 1,1$  в группе Коделака). Отмечено, что снижение тяжести дневного и ночного кашля начинается уже с первого дня приема Ренгалина и продолжается на протяжении всего курса терапии. Все пациенты группы Ренгалин завершили участие в исследовании с выздоровлением либо значитель-

ным улучшением, ни у одного пациента не было зарегистрировано вторичных бактериальных осложнений. Приверженность пациентов к терапии была 100%. При этом Ренгалин способствовал выздоровлению пациентов без развития вторичных бактериальных осложнений [17].

В ходе многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования Ренгалина в лечении кашля на фоне ОРВИ верхних дыхательных путей с участием 146 пациентов в возрасте от 3 до 17 лет из 14 исследовательских центров Российской Федерации также была убедительно подтверждена эффективность и безопасность данного препарата. Установлено, что антитуссивный эффект Ренгалина при частом сухом дневном и ночном кашле наступает быстро и сопоставим с эффективностью бутамират цитрата (Синекод®). Отмечено, что Ренгалин у значительной части больных предотвращал выраженное образование вязкой мокроты, способствовал быстрому переходу сухого кашля в «остаточное» покашливание и выздоровлению пациентов. При этом было выявлено, что применение Ренгалина в течение трех дней существенно сокращало процент больных, нуждающихся в назначении муколитической терапии на последующих стадиях ОРВИ [15].

Таким образом, Ренгалин представляет собой реальную парадигму традиционным методам терапии кашля у детей. Комбинированный состав препарата, включающий антитела к морфину (анти-М), брадикинину (анти-В) и гистамину (анти-Н), позволяет применять его как при сухом, так и малопродуктивном влажном кашле, требующем противокашлевой терапии у детей с острыми респираторными инфекциями, а клиническая эффективность обусловлена воздействием компонентов препарата на различные патогенетические механизмы кашля. 

## ЛИТЕРАТУРА

- Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М. Муколитическая и отхаркивающая фармакотерапия при заболеваниях легких у детей. М.: ИД «МЕДПРАКТИКА-М», 2013, 120с.
- Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств. Бюл. эксп. биол. и мед., 2012; 7: 62-67.
- Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*, 2013, 44(3): 54-76.
- Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Эпштейн О.И. Противовоспалительные и противоаллергические свойства антител к гистамину в релиз-активной форме: обзор экспериментальных и клинических исследований. *Детские инфекции*, 2014; 1: 40-43.
- 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. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2003; Прил.1: 61-64.
- Блохин Б.М. Современный подход к решению проблемы кашля при острых респираторных инфекциях у детей. *Вопросы современной педиатрии*, 2016; 15 (1): 100-104.
- Малахов А.Б. Ренгалин: новое решение проблемы кашля при острых респираторных инфекциях. *Практика педиатра*, 2015; Ноябрь-декабрь: 4-7.
- Чурин А.А., Фомина Т.И., Ветошкина Т.В. и др. Исследование противокашлевых свойств препарата ренгалин и его компонентов в модели кашля, вызванного аэрозольным введением капсаицина у морских свинок. /Сб. мат. Юбил. XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 15–19 апреля 2013 г. М., 2013; 466-467.
- Карпова Е.П. Новое решение проблемы выбора препарата для патогенетически обоснованной терапии кашля у детей. *Вопросы практической педиатрии*, 2015; 10 (6): 61-67.
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ренгалин. [http://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?idReg=13037&дата обращения – 17.08.2016 г](http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?idReg=13037&дата обращения – 17.08.2016 г)
- Dugina JL, Kheifets IA, Zhavbert ES, Sergeeva SA, Epstein OI. Assessment of efficacy of a novel antitussive drug in capsaicin-induced cough model in guinea pigs. *BCPT Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, Budapest, Hungary, 2011; 30.
- Секирина М.А., Тарасов С.А., Горбунов Е.А. и др. Новые возможности в терапии бронхиальной астмы с использованием препаратов, содержащих релиз-активные антитела. /Мат. IX Всеросс. конф «Химия и медицина» с молод. Науч. школой по органич химии. Уфа, 2013: 108-109.
- Myslivetv M, Tarasov S, Khaitov M, Epstein O. Management of allergen-induced bronchial asthma and virus-induced asthma exacerbation using release-active rabbit polyclonal antibodies. 17th World Congress of Basic and Clinical Pharmacology. Cape Town, South Africa, July 13-18, 2014; 155 (P1): 345.
- 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.
- Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н. и др. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*, 2014; 59 (7): 16-24.
- Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. и др. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания. *Русский медицинский журнал*, 2016; 24 (3): 130-135.
- 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.