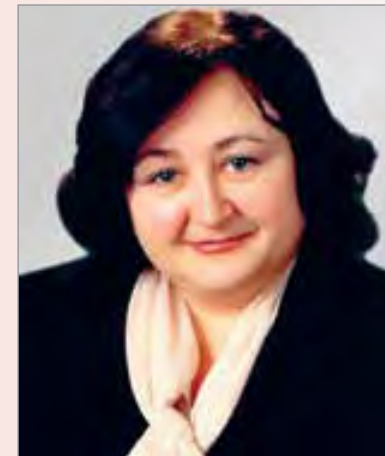


Л.Ф. Матюха, д.м.н., професор, завідувачка кафедри сімейної медицини й амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Ренгалін: застосування інноваційних технологій у лікуванні кашлю

Кашель – частий і неприємний симптом низки захворювань (насамперед застуди), що являє собою, з одного боку, складний захисний рефлекс, який формується з декількох ланок, з іншого – пристосувальну реакцію організму, спрямовану на самоочищення дихальних шляхів, яка змінюється протягом часу. Отже, терапія кашлю потребує патогенетичного підходу та гнучкої лікувальної тактики залежно від його характеру, терміну виникнення, інтенсивності й динаміки. Саме тому часто в прагненні обрати оптимальну протикашльову терапію лікарі змушені комбінувати різні препарати та корегувати схеми лікування з урахуванням стадії розвитку захворювання й поточного характеру кашлю. Водночас із появою нових наукових даних про патогенез кашлю змінюється й підхід до його лікування, розробляються вдосконалені лікарські засоби. Одним з інноваційних протикашльових препаратів, який добре зарекомендував себе, є Ренгалін. У цьому огляді розглянемо механізм його дії, а також проаналізуємо результати дослідження його ефективності та безпеки.



Л.Ф. Матюха

Ренгалін – це препарат із комплексною дією, призначений для лікування кашлю різного типу за рахунок регуляції як рефлекторних, так і запальних механізмів його патогенезу; розроблений на основі антитіл [1], здатних впливати на брадикінінові, гістамінові й опіатні рецептори, адже саме вони мають ключову роль у формуванні центральних і периферичних ланок кашльового рефлексу. Позитивний вплив зазначених антитіл на динаміку купірування кашлю підтверджено експериментально.

За допомогою доклінічних досліджень доведено, що антитіла в складі препарату модифікують активність взаємодії ендogenous регуляторів (молекул-мішеней) із відповідними рецепторами: антитіла до брадикініну – з B_1 і B_2 -рецепторами брадикініну; антитіла до гістаміну – з H_1 -гістаміновими рецепторами; антитіла до морфіну – з опіатними рецепторами [2]. Це означає, що завдяки ефектам антитіл до брадикініну та гістаміну знижується інтенсивність запального процесу, купірується спазм неспом'янутої мускулатури органів дихання, а також зменшуються проникність кровоносних судин, набряк слизової оболонки та вироблення слизу.

Водночас за рахунок модифікації активності H_1 -рецепторів і B_2 -рецепторів вибірково пригнічується збудливість кашльового центра довгастого мозку, що, своєю чергою, спричиняє гальмування центральних компонентів кашльового рефлексу. Крім того, антитіла до морфіну, що містяться в препараті, впливають на активність кашльового центра через μ -опіоїдні рецептори, чинять інгібувальну дію на больовий центр і пригнічують потік периферичної больової імпульсації, забезпечуючи знеболювальну дію. При цьому, на відміну від наркотичних знеболювальних, які використовуються традиційно для купірування кашлю, Ренгалін не пригнічує дихання, не зумовлює лікарської залежності та не має снодійної чи седативної дії.

Ренгалін чинить регулювальний вплив на центральні та периферичні ланки кашльового рефлексу завдяки комплексній дії: протикашльовій, протизапальній, бронхолітичній.

Отже, терапевтична ефективність Ренгаліну забезпечується комплексним впливом трьох типів антитіл на центральні та периферичні ланки кашльового рефлексу, а також запальним процесом, який його спричинив. Ренгалін не є муколітиком і відхаркувальним засобом, але він здатний полегшувати відходження мокротиння (це зумовлено протинабряковою та спазмолітичною діями) [3]. Завдяки такому комбінованому механізму використання препарат дає змогу вирішувати різні терапевтичні завдання при патогенетичному лікуванні хворих протягом усього періоду захворювання, оскільки його компоненти активні як щодо непродуктивного, так і продуктивного (а також залишкового та хронічного) кашлю.

Ренгалін виготовляється у вигляді таблеток для розсмоктування. Застосовується по 1-2 таблетки під язик 3 р/добу поза прийомом їжі. За потреби кратність прийому може бути збільшена до 4-6 р/добу (залежно від стану хворого).

Ефективність Ренгаліну в терапії кашлю була неодноразово доведена результатами клінічних досліджень; в одному з них порівняли його ефективність і безпеку з кодеїновмісним препаратом у лікуванні сухого/непродуктивного кашлю при гострих респіраторних інфекціях (ГРІ) в дорослих осіб. Вихідна тяжкість денного кашлю в пацієнтів обох груп була однаковою: в групі

Ренгаліну – $3,3 \pm 0,8$ бала, в групі кодеїновмісного препарату – $3,3 \pm 0,9$ бала за індексом тяжкості кашлю (відображає суб'єктивну оцінку вираженості кашлю пацієнтом і оцінюється в балах за шкалою від 0 до 5 як для денного, так і для нічного кашлю: 0 – відсутність як денного, так і нічного кашлю; 1 бал – нетривалий однократний денний кашель, для нічного кашлю – його наявність при засипанні чи пробудженні; 2 бали – нетривалий кашель, 2-3 р/день, одноразове пробудження через кашель уночі; 3 бали – частий кашель, який не впливає на звичайну повсякденну активність у денний час, спричиняє часті пробудження вночі; 4 бали – частий кашель, який впливає на повсякденну активність у денний час, частий кашель майже всю ніч; 5 балів – постійний виснажливий кашель).

Тяжкість кашлю в нічні години в групі Ренгаліну становила $2,3 \pm 0,9$ бала, в групі кодеїновмісного препарату – $2,0 \pm 1,1$ бала (де 3 бали – часті нічні пробудження, 2 бали – однократне пробудження). Усі учасники дослідження вели щоденник, у якому відмічали тяжкість денного та нічного кашлю, а також його характер, що дало змогу простежити динаміку зміни кашлю в процесі лікування (рис. 1).

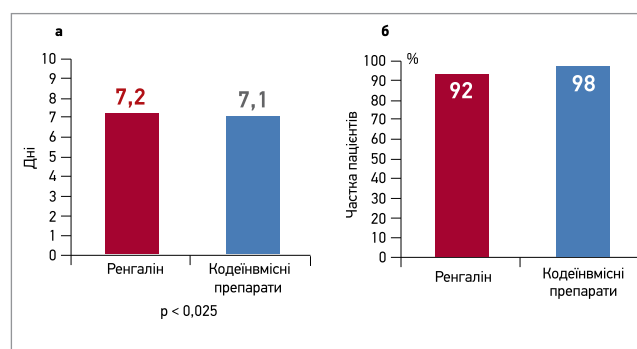


Рис. 1. Загальна тривалість кашлю при прийомі Ренгаліну та кодеїновмісних препаратів (а) й частка пацієнтів із відсутністю кашлю в нічний час до закінчення курсу лікування (б)

Проведене багатоцентрове порівняльне рандомізоване клінічне дослідження результатів застосування Ренгаліну при купіруванні кашлю у хворих на ГРІ підтвердило, що препарат залишається ефективним протягом усього періоду хвороби та зумовлює її скорочення. Його терапевтична дія виявляється в купіруванні денного та нічного кашлю, причому зниження інтенсивності кашлю (зменшення кількості кашльових поштовхів) розпочиналося вже з першого дня застосування препарату та зберігалось протягом усього періоду лікування. За висновком дослідників, комбінований склад Ренгаліну та комплексна дія його компонентів забезпечують антитусивний ефект у початковій стадії захворювання за непродуктивного кашлю, що порушує повсякденну активність хворого, а також виражений протусивний ефект згодом, завдяки чому в результаті спостерігається значно швидше одужання. Так, повне купірування кашлю відзначалося приблизно в 76% пацієнтів уже до кінця 7-денного курсу лікування. В інших пацієнтів ще деякий час зберігалися мінімальні залишкові прояви кашлю у вигляді поодиноких епізодів протягом доби. Крім того, дослідження підтвердило безпеку препарату та його хорошу сумісність з іншими лікарськими засобами, що зазвичай застосовуються для лікування ГРІ [4].

Отже, Ренгалін, маючи протизапальну дію, ефективний у лікуванні сухого та вологого кашлю.

Центральна протикашльова ефективність Ренгаліну була зіставною з кодеїновмісним препаратом.

В іншому дослідженні (плацебо-контрольованому) застосування Ренгаліну сприяло зниженню ступеня тяжкості кашлю, скороченню його тривалості й ослабленню катарального синдрому, а загалом – збільшенню кількості хворих із відсутністю кашлю, що значно перевершувало аналогічні показники в групі плацебо, причому тривалість сухого (непродуктивного) кашлю в групі пацієнтів, які приймали Ренгалін, збігалася (навіть перевершувала загальну тривалість кашлю в групі плацебо): це пов'язано з тим, що у $\frac{2}{3}$ пацієнтів першої групи гострий кашель виликувався без настання стадії продукції рясного катарального ексудату. Протикашльова дія Ренгаліну у вигляді зниження кількості епізодів кашлю розпочиналася з другої доби лікування. Відповідно до дизайну дослідження після завершення 3 днів терапії лікар приймав рішення щодо потреби призначення муколітику (амброксолу) залежно від симптомів і характеру мокротиння. Так, у групі, що отримувала Ренгалін, додаткової муколітичної терапії потребували 32% пацієнтів, у групі плацебо – 41% хворих (рис. 2). Триденний курс препаратом «перешкоджав розвитку вираженої ексудації з утворенням в'язкого мокротиння, що істотно скорочувало необхідність додаткових призначень муколітичних препаратів на подальших стадіях перебігу гострого інфекційного процесу в дихальних шляхах» [5].

У результаті Ренгалін зменшив потребу в муколітичній терапії більш ніж на 20% уже через 3 дні лікування.

Водночас не спостерігалось негативного впливу препарату на мукоциліарний кліренс і процеси евакуації ексудату. Також Ренгалін не зумовив небажаних побічних ефектів, характерних для похідних морфіну й інших наркотичних опіоїдів (пригнічення дихання, снодійний ефект, порушення моторики шлунково-кишкового тракту та лікарська залежність). Отже, за оцінкою дослідників, препарат Ренгалін визнано ефективним і безпечним.

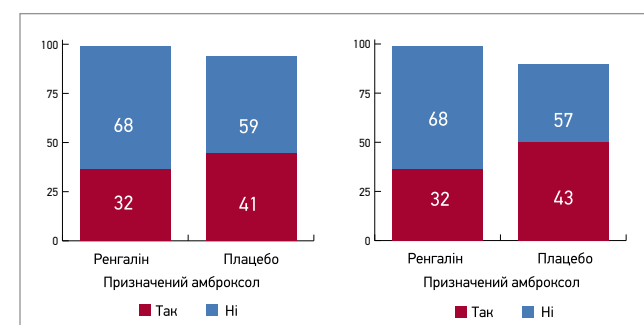


Рис. 2. Частка пацієнтів, яким було призначено амброксол

За статистикою, друге місце серед причин кашлю посідає гострий бронхіт (ГБ). При цьому захворюванні сухий або вологий кашель зберігається до 3 тиж. У повсякденній клінічній практиці обрання раціонального лікування ГБ, яке зумовило би швидке зменшення симптомів

кашлю, має певну складність. Протягом останніх років у Кокранівських оглядах і провідних наукових журналах багаторазово зверталася увага лікарів на недостатню ефективність антибіотикотерапії щодо тривалості кашлю при ГБ порівняно з плацебо. Водночас, як довів аналіз ефективності препаратів, які застосовуються для купірування кашлю при лікуванні ГБ, добре зарекомендував себе Ренгалін. Це пов'язано з оптимальним поєднанням його протизапальної, бронхолітичної та протикашльової дій, які залишаються ефективними за зміни характеру кашлю з непродуктивного на продуктивний і надалі на залишковий. Згідно зі спостереженнями, Ренгалін зменшує інтенсивність денного кашлю при ГБ та скорочує тривалість нічного. Крім того, його використання зумовлює зниження потреби в антипіретиках, завдяки чому мінімізується лікарське навантаження на організм хворого та зменшується вартість лікування.

Цікавою є порівняльна оцінка клінічної ефективності Ренгаліну та фенспіриду в лікуванні хворих на ГБ. До випробування залучили дорослих пацієнтів, у яких ГБ з'явився на тлі ГРІ протягом першого тижня з моменту її розвитку. Метою дослідження було оцінити відмінності в перебігу ГБ залежно від схем терапії.

Як в основній групі (Ренгалін), так і в групі порівняння (фенспірид) тривалість терапії становила 7 днів. Використовували таблетовані форми та стандартні схеми прийому цих препаратів згідно з інструкціями.

План спостереження передбачав проведення 3 візитів.

Візит 1 – день лікування 0 – здійснювався не пізніше 7 днів від моменту виникнення перших симптомів ГРІ: проводилися інформування пацієнта та (в разі його згоди) розподіл у групу, видача препарату й інструктаж щодо правильності його прийому, клінічний огляд і фіксація результатів в індивідуальній реєстраційній картці (ІРК).

На візиті 2 – день лікування 4 (±1) – проводилися клінічний огляд, фіксація результатів в ІРК й оцінка безпеки проведеної терапії.

Візит 3 – день лікування/спостереження 7 (±1) – також передбачав клінічний огляд і фіксацію результатів в ІРК, оцінку безпеки проведеної терапії. Додатково на візиті 3 проводилися оцінка прихильності до лікування, заповнення лікарем опитувальника CGI-EI («Загальне клінічне враження про ефективність і покращення»).

Як первинний критерій оцінки була обрана частка пацієнтів, у яких клінічні прояви бронхіту купірувалися на момент завершення спостереження. Ренгалін добре себе зарекомендував, продемонструвавши стійкішу тенденцію до повного регресу клінічної симптоматики практично в половині пацієнтів, незважаючи на деякі вихідні відмінності на користь групи порівняння (статистично значущі). Так, на візиті 3 частка пацієнтів, які видужали, в групі Ренгаліну становила 42%, тоді як у групі фенспіриду таких пацієнтів було всього 28,6% (p=0,4).

Оцінка динаміки аускультативних даних (наявність жорсткого дихання, хрипів) на тлі початково зіставних результатів фізикального обстеження пацієнтів в обох групах продемонструвала значущу перевагу Ренгаліну (рис. 3). Починаючи з візиту 2, патологічна аускультативна картина, характерна для ГБ, залишилася лише в 50% пацієнтів групи Ренгаліну, тоді як у групі фенспіриду таких пацієнтів було 86%. До візиту 3 динаміка стала ще переконливішою – жорстке дихання зберігалось лише в 15% пацієнтів групи Ренгаліну проти 61% хворих групи фенспіриду (p<0,01).

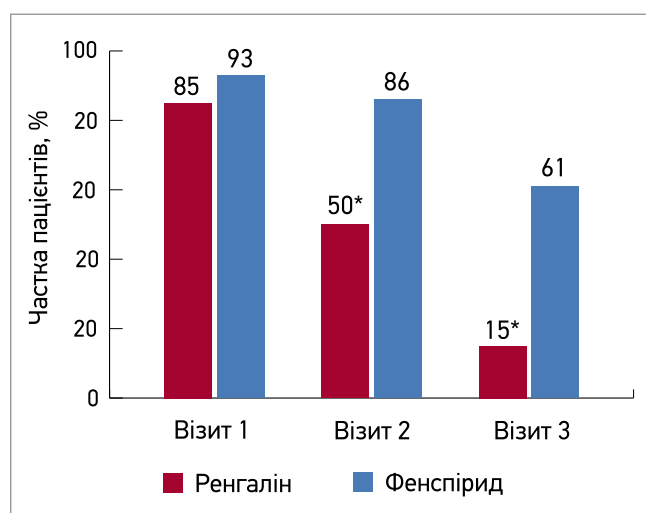


Рис. 3. Динаміка аускультативних даних у досліджуваних групах
Примітка: міжгрупові відмінності значущі (p<0,01).

Отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну комбінованої дії, що не залежить від фази ГБ і дає змогу

застосовувати цей препарат як при сухому, так і при вологому кашлі.

Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини ГБ у 50% пацієнтів уже на 4-й день; у 85% – на 7-й день лікування.

При оцінці тривалості та вираженості денного кашлю на тлі прийому Ренгаліну й фенспіриду було виявлено статистично значущі відмінності між групами (p<0,001). Загалом частка пацієнтів, які видужали повністю чи мали незначні залишкові прояви кашлю (≤2 балів), становила 96% у групі Ренгаліну проти 39% хворих у групі фенспіриду (рис. 4).

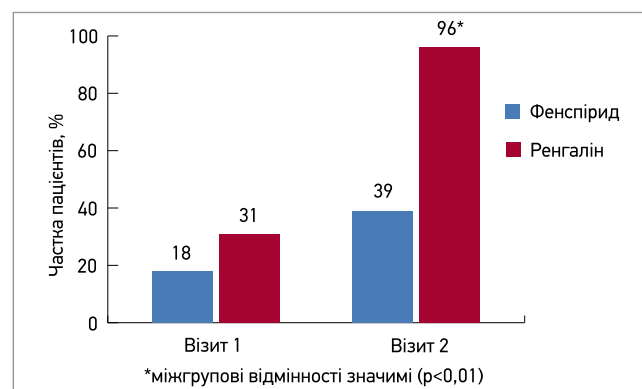


Рис. 4. Вплив Ренгаліну та фенспіриду на частоту денного кашлю
*міжгрупові відмінності значущі (p<0,01)

Клінічна ефективність Ренгаліну щодо купірування денного кашлю через 7 днів терапії виявилася приблизно у 2,5 рази вищою порівняно з фенспіридом.

Також було виявлено чітку тенденцію до швидшого зменшення вираженості нічного кашлю під дією Ренгаліну. До візиту 2 частка пацієнтів без нічного кашлю в групі Ренгаліну збільшилася з 0 до 15%, тоді як у групі фенспіриду цей показник спочатку становив 7%, а до візиту 2 досяг 14%.

До візиту 3 у всіх пацієнтів 1-ї групи відзначалося купірування нічного кашлю (оцінка – 0-1 бал), понад 40% хворих, які отримували Ренгалін, повністю позбулися нічного кашлю (0 балів), а 23% пацієнтів – будь-яких проявів кашлю (як денного, так і нічного). У групі фенспіриду до візиту 3 переважали пацієнти, в яких нічний кашель оцінювався у 2 бали (одноразове пробудження щоночі), – 54%. У 25% пацієнтів не було нічного кашлю, 21% пацієнтів кашляли при засинанні (1 бал), і тільки 1 пацієнт (4%) повністю перестав кашляти вдень і вночі.

Середня тривалість нічного кашлю в групі Ренгаліну становила 1,72±0,13 дня, тоді як у групі фенспіриду – 1,91±0,14 дня (p>0,2). Водночас при зіставній тривалості нічного кашлю Ренгалін відрізнявся істотнішим впливом на його вираженість, що має важливе значення для забезпечення повноцінного сну.

Ренгалін за впливом на тривалість нічного кашлю зіставний із фенспіридом, але забезпечує при цьому меншу вираженість кашлю.

Середні значення показників денного та нічного кашлю на візиті 1 свідчили про більшу вираженість патологічного процесу в групі Ренгаліну. Утім, уже до візиту 2 виявлено статистично значуще переважання терапевтичних ефектів Ренгаліну, а до візиту 3 середні значення сумарного кашльового індексу в порівнюваних групах відрізнялися більш ніж удвічі (рис. 5).

Отже, Ренгалін знімає запалення та зменшує набряк слизової дихальних шляхів, зменшує вираженість нічного кашлю, інтенсивність і тривалість денного кашлю.

Отримані дані свідчать про наявність у Ренгаліну значного терапевтичного потенціалу за ГБ; його застосування сприяє зменшенню вираженості кашлю на будь-якому етапі інфекційно-запального процесу за ГБ завдяки впливу на рефлекторні та запальні механізми кашлю.

Ці дані дають змогу рекомендувати Ренгалін до широкого використання в клінічній практиці при купіруванні кашлю як симптому ГБ [6].

Лікування гострих респіраторних захворювань (ГРЗ) було би неповним без застосування лікарських засобів із противірусною активністю. Одним із них є комплексний

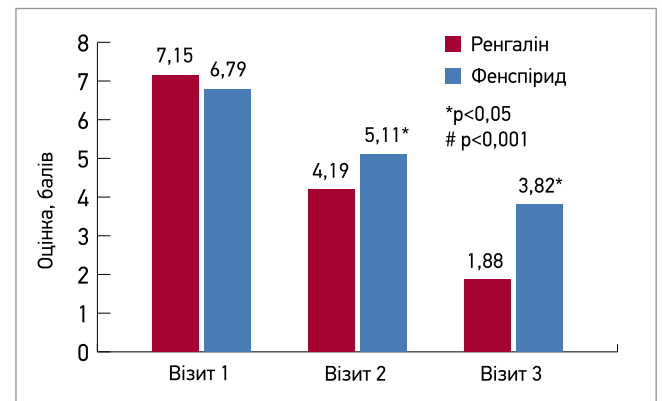


Рис. 5. Середні значення сумарного кашльового індексу за період спостереження
*p<0,05
#p<0,001

препарат імуномодуючої дії Ергоферон, який характеризується широким спектром противірусної активності. Ергоферон створений на основі антитіл до інтерферону-γ, гістаміну та рецептора CD4. Противірусна й імуномодуюча дії Ергоферону досягаються за рахунок впливу на систему інтерферонів у поєднанні з активацією процесів розпізнавання вірусів системою CD4 клітин, що забезпечує зупинку розмноження вірусів, їх знешкодження та видалення. Протизапальна й антигістамінна дії Ергоферону реалізуються переважно за рахунок ефектів антитіл до гістаміну, що впливають на патогенетичну ланку – алергічний компонент вірусних інфекцій – і модифікують гістамінозалежну активацію периферичних і центральних H₁-рецепторів. Це сприяє зменшенню набряку слизової оболонки дихальних шляхів, вираженості алергічних реакцій і зниженню тону м'язів неспухованої мускулатури бронхів. Отже, в сукупності всі компоненти Ергоферону забезпечують етіотропну, патогенетичну й симптоматичну терапію гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) та грипу.

Ергоферон має доведений широкий спектр противірусної активності, у зв'язку з чим він показаний для профілактики й лікування грипу А та В, ГРВІ, зумовлених вірусом парогрипу, аденовірусом, респіраторно-синцитіальним вірусом, коронавірусом; герпесвірусних інфекцій (лабіальний герпес, офтальмогерпес, генітальний герпес, вітряна віспа, інфекційний мононуклеоз); гострих кишкових інфекцій вірусної етіології, спричинених коронавірусом, аденовірусом, ротавірусом й ентеровірусом; ентеровірусного та менінгококового менінгіту, геморагічної гарячки з нирковим синдромом, кліщового енцефаліту. Також Ергоферон застосовується в складі комплексної терапії бактеріальних інфекцій – псевдотуберкульозу, коклюшу, ієрсиніозу, пневмонії різної етіології, в тому числі спричинених атипівними збудниками (*M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *Legionella spp.*), для профілактики бактеріальних ускладнень вірусних інфекцій, запобігання суперінфекціям.

Ергоферон може успішно використовуватись як базова етіопатогенетична терапія в лікуванні різних форм ГРЗ.

Грунтуючись на даних доклінічних досліджень механізму дії Ренгаліну та клінічних досліджень його ефективності й безпеки, можна зробити висновки, що препарат є ефективним лікарським засобом, призначеним для лікування пацієнтів із кашлем, зумовленим ГРІ, ГБ й іншими гострими інфекційно-запальними захворюваннями органів дихання. Дослідження та клінічна практика доводять, що використання Ренгаліну при терапії кашлю забезпечує суттєве скорочення тривалості кашлю в пацієнтів із ГРІ верхніх дихальних шляхів, яка в середньому становить близько 4 днів, а також швидко сприяє поліпшенню якості життя пацієнтів. Водночас значущим фактом є те, що Ренгалін не має седативної та снодійної дії; його протикашльова активність є зіставною з ефективністю наркотичних опіоїдів (кодеїновмісних препаратів тощо). Ренгалін – інноваційний препарат для лікування сухого та вологого кашлю з протизапальною, бронхолітичною та протикашльовою діями. Отже, зазначені властивості дають змогу рекомендувати Ренгалін для широкого використання в повсякденній клінічній практиці.

Ренгалін

НОВИЙ
протикашльовий препарат

Лікування сухого та вологого кашлю з 1-го дня терапії з протизапальною дією^{1,3}

- Чинить комбіновану дію: протизапальну, бронхолітичну, протикашльову¹
- Ренгалін має протизапальний ефект, в порівнянні з фенспіридом зменшує вираженість денного кашлю в 2,5 рази²
- Ренгалін сприяє нормалізації аускультативної картини гострого бронхіту у 50% пацієнтів уже на 4-й день²



1. Інструкція для медичного застосування препарату Ренгалін.

2. Игнатова Г.Л. и соавт. «Острый бронхит влияние схемы терапии на течение заболевания» МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ. Пульмонология; 2016; стр. 1-7.

3. Акопов А.Л. и соавт. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с ОРВИ. Антибиотики и химиотерапия. 2015; 60 (1-2): 19-26.

Детальна інформація згідно з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Ренгалін.

Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Ренгалін. Р.П. МОЗ України UA/17860/01/01 від 13.01.2020 р. Виробник: ЗАТ «Сантоніка», Литва.

Будь-які відомості щодо побічних реакцій препарату повідомте за телефоном +38 (044) 400-90-78.