

А.Г.Чучалин<sup>1</sup>, Б.Берман<sup>2</sup>, В.Лемахер<sup>3</sup>

# Лечение острого бронхита у взрослых экстрактом пеларгонии сидовидной (Pelargonium Sidoides; EPs 7630): рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование

1 – ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава, Москва;

2 – Университет Мэриленда, г. Колледж-Парк, шт. Мэриленд, США;

3 – Институт медицинской статистики, информатики и эпидемиологии Кельнского университета, г. Кельн, Германия

Источник: Explore 2005; 1: 437–445. Elsevier Inc. 2005

A.G.Chuchalin, B.Berman, V.Lemakher

## Treatment of acute bronchitis in adults with extract of Pelargonium Sidoides: a randomised, double-blind, placebo controlled trial

### Summary

Acute bronchitis is a wide-spread disease. Although it is generally caused by viruses, antibiotics are used for its treatment too much often. So it is very important to evaluate alternative therapy of acute bronchitis. The aim of the trial was to assess efficacy and safety of Pelargonium Sidoides (EPs 7630 is a registered trademark of Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co, Karlsruhe, Germany) compared to placebo in patients with acute bronchitis. Study design: randomised, double-blind, placebo controlled trial with planned interim analysis. The trial centres: 6 outpatient medical centres. Patients: 124 adult patients with acute bronchitis, onset of the disease  $\leq 48$  h, and severity of symptoms  $\geq 5$  according to BSS scale gave written informed consent. EPs 7630 or placebo were administered in the dose of 30 drops t.i.d. during 7 days. The primary outcome measure was BSS scoring at the 7th day of the treatment. BSS scoring decreased by  $7.2 \pm 3.1$  in the EPs 7630 group ( $n = 64$ ) vs  $4.9 \pm 2.7$  in the placebo group ( $n = 60$ ). 95 % confidence interval (CI, 1.21, 3.56) for difference of the effects between two groups demonstrated significant improvement in the EPs 7630 in 7 days of the treatment compared to the placebo group ( $p < 0.0001$ ). The EPs 7630 patients had parameters of complete recovery for every of 5 individual symptoms reliably higher compared to placebo patients. During the first 4 days of the treatment therapeutic effect was noted in 68.8 % of the EPs 7630 group vs 33.3 % of the placebo group ( $p < 0.0001$ ). Health-related quality of life improved better in the EPs 7630 patients compared to the placebo group. Adverse events were found in 25 of 124 patients: 15 / 64 in the EPs 7630 group and 10 / 60 in the placebo group. All the adverse events were considered as non-serious. The efficacy of EPs 7630 in treatment of adults with acute bronchitis was higher compared to placebo. It could be an efficient alternative drug in therapy of acute bronchitis at the absence of indications for antibiotics administration.

### Резюме

Острый бронхит является широко распространенным заболеванием, и, хотя он главным образом вызывается вирусами, для его лечения все еще излишне часто назначаются антибиотики. Поэтому крайне важно оценить применение альтернативного лечения острого бронхита. Цель исследования — оценить эффективность и безопасность препарата пеларгонии сидовидной (EPs 7630 является зарегистрированной торговой маркой компании Dr. Willmar Schwabe, г. Карлсруэ, Германия) по сравнению с плацебо у пациентов с острым бронхитом. В 6 поликлиниках было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с использованием дизайна с плановым промежуточным анализом. В нем участвовали 124 взрослых пациента с диагнозом острого бронхита, началом заболевания  $\leq 48$  ч, тяжестью симптомов по шкале оценки тяжести симптомов бронхита (BSS)  $\geq 5$  баллов; все они подписали информированное согласие. Больные принимали EPs 7630 или плацебо (30 капель 3 раза в день) в течение 7 дней. Первичным критерием являлось изменение показателя BSS на 7-й день. Снижение показателя BSS в сравнении с группой контроля на 7-й день составило  $7,2 \pm 3,1$  балла в группе EPs 7630 ( $n = 64$ ) и  $4,9 \pm 2,7$  балла в группе плацебо ( $n = 60$ ). Был рассчитан (1,21; 3,56) 95%-ный доверительный интервал различия эффектов между двумя группами лечения (EPs 7630 — плацебо), показывающий значительное улучшение в группе EPs 7630 по сравнению с плацебо на 7-й день ( $p < 0,0001$ ). Для каждого из 5 индивидуальных симптомов показатели полного выздоровления были значительно выше в группе EPs 7630. В течение первых 4 дней терапевтический эффект был признан у 68,8 % пациентов в группе EPs 7630 по сравнению с 33,3 % пациентов в группе плацебо ( $p < 0,0001$ ). Качество жизни значительно улучшилось у больных в группе EPs 7630 по сравнению с группой плацебо. Побочные явления наблюдались у 25 из 124 пациентов (EPs 7630 — 15 из 64 пациентов, плацебо — 10 из 60 пациентов). Все побочные явления были оценены как несерьезные. Эффективность препарата EPs 7630 превосходила таковую плацебо в лечении острого бронхита у взрослых. Поэтому может быть предложена эффективная альтернатива для лечения острого бронхита, если нет четких показаний для применения антибиотиков.

Острый бронхит является одной из самых частых инфекций, встречающихся в общей практике, и основной причиной нетрудоспособности [1, 2]. Чаше всего он вызывается вирусной инфекцией, РНК-со-

держащими вирусами, особенно респираторно-синцитиальным вирусом (RSV), сопровождаемым вирусами Коксаки, гриппа, парагриппа и ЕСНО-вирусами или аденовирусами. Лечение данного заболевания

в основном симптоматическое. Хотя в 70 % случаев применяются антибиотики, его продолжительность сокращается незначительно [3–6]. Риск, связанный с первичной терапией антибиотиками, включает в себя нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергические реакции и развитие резистентных штаммов бактерий, приводящее к более длительному лечению и рецидивам [7, 8]. Альтернативным лечением острого бронхита с потенциальной эффективностью является экстракт пеларгонии сидовидной (зарегистрирован в Германии как *Umckaloabo*; производитель — *ISO Pharmaceuticals*, г. Эттлинген, Германия, зарегистрированная торговая марка компании *Dr. Willmar Schwabe*, г. Карлсруэ, Германия). Жидкий экстракт из корней пеларгонии сидовидной так же имеет название EPs 7630 (зарегистрированная торговая марка фирмы *Dr. Willmar Schwabe*) и зарегистрирован в Германии, СНГ, странах Балтии, Турции, Бразилии и Мексике как средство для лечения инфекций верхних дыхательных путей. Результаты последних исследований объясняют механизмы действия препарата EPs 7630, связанные с его антимикробными [9] и иммуномодулирующими [10, 11] свойствами. Этими эффектами обладают основные ингредиенты EPs 7630 — полимерные полифенолы (катехин, галлокатехин, галловая кислота) и кумарины (умкалин). Иммуномодулирующая активность выражалась в основном высвобождением фактора некроза опухоли (TNF- $\alpha$ ) и оксида азота (iNO), стимулированием выработки  $\beta$ -интерферона (INF- $\beta$ ), и повышением активности натуральных киллеров (NK) [11].

До настоящего времени успешное лечение острого бронхита экстрактом пеларгонии сидовидной подтверждалось несколькими наблюдениями [12, 13] и контролируемые исследованиями детей [14]. Результаты недавно опубликованного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования взрослых [15] показали, что эффективность EPs 7630 была выше по сравнению с плацебо, уменьшилась тяжесть симптомов и почти на 2 дня сократился период нетрудоспособности. Цель данного клинического исследования — оценка эффективности и безопасности EPs 7630 по сравнению с плацебо у больных с острым бронхитом.

## Материалы и методы

В исследовании соблюдались положения Хельсинской декларации 1964 г. и дополнения к ней, принятые в Токио (1975 г.), Венеции (1983 г.), Гонконге (1989 г.) и Сомерсет-Весте (1996 г.), и Директива качественной клинической практики (GCP) 1997 г. (CPMP/ICH/135/95) [16, 17].

## Пациенты

Одобрение этического комитета ФГУ НИИ пульмонологии Росздрава было получено в феврале 2000 г.

Исследование проводилось с апреля 2000 г. по март 2001 г. в 6 городских поликлиниках. Критериями включения являлись: возраст пациентов  $\geq 18$  лет, острый бронхит по шкале оценки тяжести симптомов бронхита (BSS [15])  $\geq 5$  баллов и длительность симптомов  $\leq 48$  ч. Диагноз острого бронхита дополнительно подтверждался на основании клинических симптомов (описано ранее [7, 18]). Критериями исключения были показания для терапии антибиотиками (например, подозрение на пневмонию) или лечение антибиотиками в течение последних 4 нед. до включения в исследование; аллергическая бронхиальная астма; склонность к кровотечениям; тяжелые формы заболеваний сердца, почек или печени; иммуносупрессия, известная или предполагаемая гиперчувствительность к исследуемому препарату; сопутствующее лечение, которое могло повлиять на результаты исследования (например, антибиотики), или предполагаемое взаимодействие с исследуемым препаратом; участие в других клинических исследованиях в течение последних 3 мес.; пациенты с известной или предполагаемой некомплаентностью вследствие нарушений интеллекта; пациенты, неспособные понять характер, суть и последствия этого исследования.

## Дизайн исследования

Данное исследование являлось мультицентровым, проспективным, рандомизированным, с параллельными группами, двойным слепым, плацебо-контролируемым. Оно было запланировано в соответствии с последовательной адаптацией группы, что позволяет преждевременно прекратить исследование и произвести перерасчет численности групп в случае его продолжения [19–21]. Основной целью исследования была оценка эффективности и безопасности EPs 7630 по сравнению с плацебо у пациентов с острым бронхитом. Основным критерием было изменение показателя суммарной тяжести симптомов бронхита на 7-й день. Шкала BSS включает наиболее важные признаки острого бронхита: кашель, мокроту, влажные хрипы, боль в грудной клетке во время кашля и одышку. Каждый симптом оценивался по 5-балльной шкале от 0 до 4 (0 — отсутствие; 1 — умеренный; 2 — средний; 3 — тяжелый; 4 — крайне тяжелый). Другими критериями являлись: BSS  $< 5$  баллов в конце исследования, снижение BSS  $\geq 5$  баллов с начала и до окончания исследования, время наступления эффекта терапии, прием парацетамола, изменение индивидуальных симптомов по шкале BSS, состояние здоровья пациентов согласно опросникам качества жизни (КЖ; SF-12 *Health Survey*, EQ-5D) [22–27]. Кроме того, пациентами и исследователями оценивались результат лечения по шкале *Integrative Medicine Outcome Scale* (IMOS) (5-балльная шкала: "полное выздоровление", "значительное улучшение", "улучшение от незначительного до среднего", "без изменений", "ухудшение") [15] и удовлетворенность результатом лечения по шкале *Integrative Medicine*

*Patient Satisfaction Scale* (IMPSS) (5-балльная шкала – "очень удовлетворен", "удовлетворен", "нейтрально", "неудовлетворен", "совсем неудовлетворен") [15]. Безопасность лечения оценивалась на основании частоты, характера и степени тяжести нежелательных явлений по 4-балльной шкале опросника и результатам лабораторных анализов (определение количества лейкоцитов, скорости оседания эритроцитов, уровня  $\gamma$ -глутамилтрансферазы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, активизированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), квик-тест).

После подписания информационного согласия пациенты были случайным образом распределены по двум группам в соответствии со списком по блокам рандомизации, сгенерированным на компьютере. Все причины, по которым больные не включались в исследование, документировались. После регистрации каждому из них присваивался наименьший номер рандомизации, имеющийся в медицинском центре, в соответствии с которым выдавался изучаемый препарат. Исследователи не были осведомлены о выборе препарата и данных, собранных на всех этапах исследования.

Во время исходного визита регистрировали демографические данные, типичные для острого бронхита симптомы, историю настоящего заболевания, клинические данные, включая результаты лабораторных тестов, макроскопического и микроскопического исследования мокроты. Пациенты получали исследуемый препарат и дневник. Затем обследование проводили на 3-й, 5-й и 7-й дни. Во время каждого визита оценивали клинический статус больного, изучали его дневник, документировали прием исследуемого препарата и парацетамола, любое изменение сопутствующего лечения, а также выявляли нежелательные явления. Переносимость и эффективность лечения сепаратно оценивались пациентом и исследователем. Заключительная оценка, включая лабораторные исследования и анализ мокроты, выполнялась на 7-й день или при преждевременном выходе пациента из исследования. Кроме того, больных просили определить время до начала появления эффекта лечения, а также удовлетворенность терапией.

Исследуемый препарат находился во флаконах по 50 мл, содержащих либо EPs 7630 (80г EPs 7630 в 100 г готового продукта, дополнительный ингредиент – 20 г 85%-ного глицерина) либо плацебо. Плацебо соответствовало EPs 7630 по цвету, запаху и вкусу, а также по вязкости. Препарат был произведен фирмой *Dr. Willmar Schwabe*. Состав EPs 7630 и его ботаническое происхождение были идентичны готовому коммерческому продукту *Umckaloabo (ISO Arzneimittel GmbH & Co. KG, г. Эттлинген, Германия)*. Исследователи не были осведомлены о распределении препаратов между пациентами.

Пациенты принимали препарат по 30 капель 3 раза в день (4,5 мл/сут) за 30 мин до или через 30 мин после еды с "нулевого" дня (после 1-го визита) и 7-го

дня (последний визит). Также документировался прием других лекарственных средств в течение последних 6 мес. и параллельно с исследуемым препаратом. В случае повышения температуры ( $\geq 39,0^\circ\text{C}$ ), разрешался прием парацетамола в таблетках по 500 мг. Критериями выхода из исследования были отсутствие снижения показателей по шкале BSS по сравнению с исходным уровнем (нереспондер), полное выздоровление, прием запрещенных препаратов (например, антибиотиков), наличие нежелательных явлений или недостаточный комплаенс.

Все данные заносились в электронную индивидуальную регистрационную карту (eCRF) и передавались через модем в центр сбора данных контрактной исследовательской организации (CRO). Мониторинг исследования проводился в соответствии с директивами ICH GCP [17]. Ежедневно проверялись полнота и достоверность сведений в eCRF посредством встроенных программ. Мониторинг на местах, включая сверку исходных данных, проводился каждые 4 нед.

Проведены аудиты в центрах, внутренние аудиты, а также системный аудит внешней контрактной исследовательской организации. Отклонений от принципов GCP обнаружено не было. Распределение лечения (препаратов) оставалось неизвестным до конца исследования.

### Статистический анализ

Для всех промежуточных и заключительного анализов были сформированы отдельные виды анализа, основанные на обзорах данных слепых исследований согласно E9- и E10-директивам ICH [28]. Коэффициент ошибки 1-го типа экспериментально был установлен при  $\alpha = 0,025$  (односторонний). Критические значения дизайна группового секвенциального теста были рассчитаны для стандартизированного кумулятивного статистического теста, основанного на дизайне *Покок* [29]. Для одностороннего  $\alpha = 0,025$ , при каждом промежуточном анализе окончательно установленные значимые уровни  $k$  были представлены как  $ak = 0,007907$  с соответствующими критическими значениями  $Z_k = 2,413$  каждый ( $k = 1, 2, 3, 4$ ). Подтверждающие промежуточные и заключительные статистические анализы первичных результатов базировались на всех имеющихся данных согласно принципу анализа всех включенных пациентов.

Процедура перенесения последнего наблюдения вперед (LOCF) применялась в случае преждевременного выхода пациента из исследования. Сравнение 2 способов лечения представляло собой двухфакторный анализ ковариаций вариабельности первичной переменной с 2 коэффициентами группы лечения и этапа исследования и с базовым значением, равным ковариации. Результаты представлены как  $M \pm SD$ . Для подтверждающего анализа были рассчитаны 95%-ные повторные доверительные интервалы (RCIs) [19, 21].

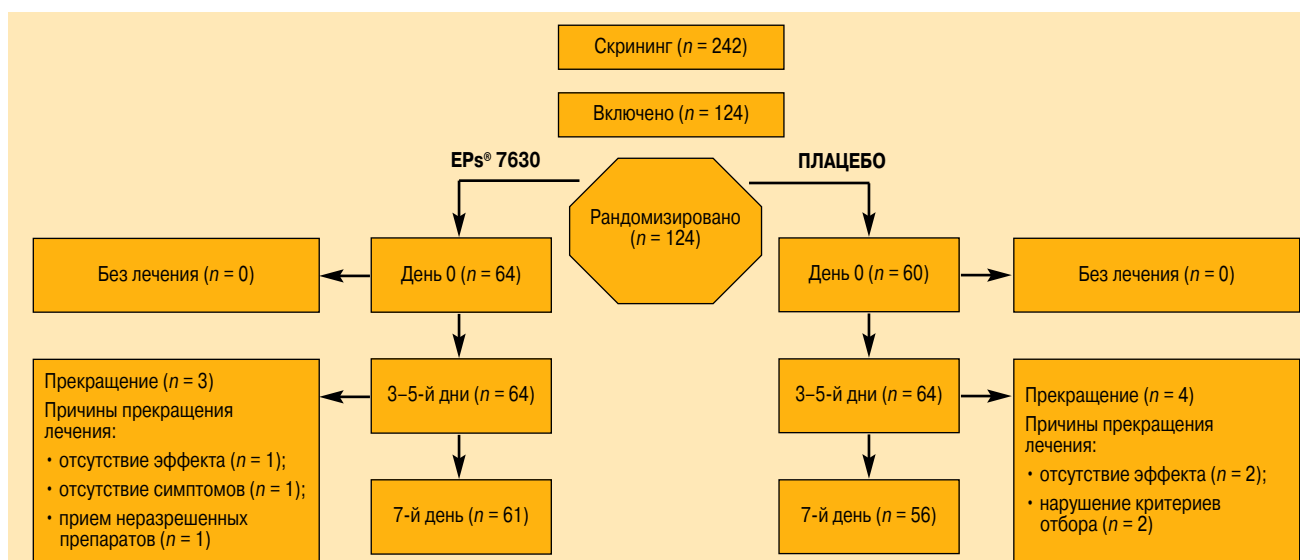


Рис. 1. Схема исследования и причины исключения из него

## Результаты

### Исходные данные, комплаенс и выход из исследования

В исследование были включены и последовательно рандомизированы на каждом этапе на 2 группы лечения 124 из 242 пациентов (51,2 %), отвечавших необходимым критериям и давшим письменное согласие. Из них 64 получали EPs 7630 (1-я группа) и 60 — плацебо (2-я группа). К 7-му дню из исследования выбыли 3 больных 1-й группы и 4 пациента 2-й группы. Данные по выходу из исследования представлены на рис. 1.

Среди пациентов, включенных в исследование, женщин было 49 (76,6 %) в 1-й группе и 38 (63,3 %) — во 2-й. Демографические и исходные данные представлены в таблице. История болезни верхних дыхательных путей и предшествующее лечение респираторных инфекций, как и количество курильщиков, было одинаковым в обеих группах. Заключительный анализ был проведен после того, как все включенные в исследование пациенты завершили исследование и база данных была окончательно очищена и закрыта.

### Оценка эффективности

#### Первичный критерий эффективности

Исходные значения шкалы BSS были одинаковы в обеих группах ( $9,0 \pm 2,2$  балла в 1-й группе и  $9,1 \pm 2,2$  балла — во 2-й). Снижение значений шкалы BSS с течением времени показано на рис. 2. На 7-й день (LOCF) значения шкалы BSS снизились на  $7,2 \pm 3,1$  балла в 1-й группе и на  $4,9 \pm 2,7$  балла — во 2-й ( $p < 0,0001$ ). Рассчитанный (1,2; 3,6) 95%-ный повторный доверительный интервал отличий эффектов лечения показал значимое улучшение в 1-й группе по сравнению со 2-й группой на 7-й день. Это было отмечено уже во время 1-го визита (3–5-й дни) (значения по шкале BSS:  $4,4 \pm 2,2$  балла в 1-й группе против  $6,2 \pm 2,5$  балла во 2-й группе,  $p < 0,0001$ ).

### Вторичные критерии эффективности

На 7-й день значения по шкале BSS  $< 5$  баллов наблюдались у 61 из 64 пациентов (95,3 %) в 1-й группе по сравнению с 35 из 60 больных (58,3 %) во 2-й группе ( $p < 0,0001$ ). Снижение показателей по шкале BSS по меньшей мере на 5 баллов по сравнению с исходными отмечалось у 58 из 64 пациентов (90,6 %) в 1-й группе и у 31 из 60 больных (51,7 %) во 2-й группе.

### Таблица Демографические данные и другие исходные характеристики

| Демографические данные                                       | EPs 7630<br>(n = 64) | Плацебо<br>(n = 60) |
|--------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|
| Мужчины                                                      | 15                   | 22                  |
| Женщины                                                      | 49                   | 38                  |
| Средний возраст $\pm$ стандартное отклонение, лет            | $36,2 \pm 13,0$      | $35,9 \pm 13,2$     |
| Средний рост $\pm$ стандартное отклонение, см                | $168,2 \pm 8,5$      | $169,2 \pm 8,4$     |
| Средний вес $\pm$ стандартное отклонение, кг                 | $71,9 \pm 15,0$      | $68,8 \pm 14,4$     |
| История респираторных инфекций*:                             |                      |                     |
| бронхит (хронический / редко)                                | 0 / 30               | 0 / 27              |
| ангина тонзиллярная (хроническая, / редко)                   | 0 / 9                | 3 / 12              |
| ринофарингит (хронический / редко)                           | 3 / 31               | 1 / 31              |
| отит среднего уха (хронический / редко)                      | 0 / 6                | 1 / 4               |
| другие (хронические / редко)                                 | 1 / 3                | 2 / 1               |
| Предварительное лечение инфекций верхних дыхательных путей*: |                      |                     |
| антибиотики                                                  | 22                   | 19                  |
| ацетилцистеин                                                | 4                    | 1                   |
| противокашлевые средства                                     | 2                    | 0                   |
| симптоматическое лечение                                     | 13                   | 9                   |
| другое                                                       | 10                   | 10                  |
| Статус курильщика:                                           | 5                    | 6                   |
| курильщик                                                    | 16                   | 15                  |
| бывший курильщик                                             | 10                   | 19                  |
| никогда не курил                                             | 12                   | 13                  |
| нет замечаний, или классификация невозможна                  | 26                   | 13                  |

Примечание: \* — возможны множественные варианты ответов.

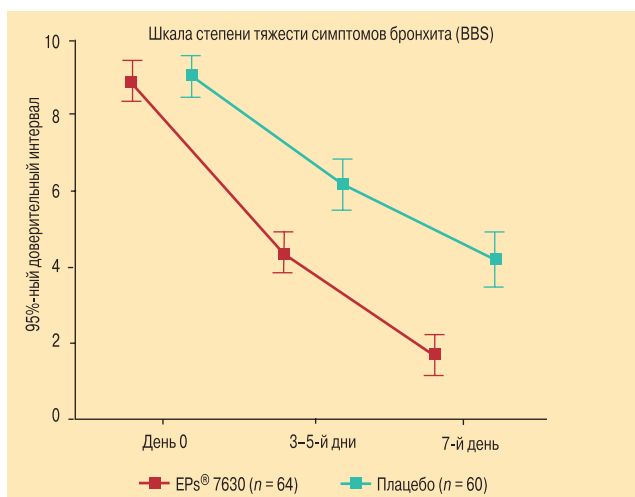


Рис. 2. Снижение тяжести симптомов по шкале BBS в группе EPs® 7630 по сравнению с плацебо ( $n = 124$ , ИТТ-анализ)

( $p < 0,0001$ ). Быстрое выздоровление (выполнение 2 вышеуказанных условий) произошло у 58 из 64 пациентов (90,6 %) в 1-й группе и у 25 из 60 больных (41,7 %) во 2-й группе ( $p < 0,0001$ ).

По каждому из 5 симптомов шкалы BSS скорость полного выздоровления на 7-й день была значительно выше в 1-й группе. Оценка врачей совпадала с самооценкой пациентов. Только отрицательная заключительная оценка изменений симптомов в группе плацебо была более частой у пациентов, чем у исследователей. Во время последнего визита степень исчезновения таких симптомов, как влажные хрипы / хрипы, боль в грудной клетке при кашле и одышка, превысила 90 % среди больных 1-й группы. Во 2-й группе эти показатели оставались ниже 60 %. Например, на 7-й день влажные хрипы / хрипы исчезли у 55 пациентов (91,7 %) в 1-й группе и у 29 (49,2 %) во 2-й группе ( $p < 0,0001$ ), а боль в грудной клетке при кашле — у 55 пациентов (94,8 %) в 1-й группе и у 29 (55,8 %) во 2-й группе ( $p < 0,0001$ ). Их всех 5 симптомов кашель был самым распространенным и устранялся наиболее медленно в обеих группах. В 1-й группе он исчез у 20 пациентов (31,3 %) по сравнению с 3 из 60 больных (5,0 %) во 2-й группе ( $p < 0,0001$ ).

Все 5 симптомов убывали в 1-й группе значительно быстрее по сравнению со 2-й. Самой высокой была скорость исчезновения лихорадочного состояния (93,2 % в 1-й группе, 82,9 % — во 2-й) и более в конечностях (92,9 % в 1-й группе и 76,9 % — во 2-й), несколько ниже — головной боли (86,7 % в 1-й группе и 77,8 % — во 2-й) и усталости / истощения (84,1 % в 1-й группе, 66,1 % — во 2-й). Изменялись в наименьшей степени, но имели наибольшие различия в скорости исчезновения показатели симптома хрипоты. На 7-й день хрипота пропала у 45 из 58 пациентов (77,6 %) в 1-й группе и у 20 из 52 больных (38,5 %) во 2-й группе ( $p < 0,0001$ ).

### Результаты лечения и время наступления его эффекта

На основании шкалы IMOS чаще наблюдали улучшение и выздоровление в 1-й группе. На 7-й день

значительное улучшение или полное выздоровление отметили 54 из 64 пациентов в 1-й группе (84,4 %) и только 18 из 60 больных во 2-й группе (30,0 %). Оценка пациентов практически совпадала с оценкой врачей уже на 3–5-й дни. 43 из 64 пациентов (67,2 %) в 1-й группе отметили "значительное улучшение" или "полное выздоровление" по сравнению с 11 из 60 больных (18,3 %) во 2-й группе.

Наступление эффекта лечения пациенты 1-й группы отметили раньше по сравнению со 2-й группой. Двое из 64 (3,1 %) пациентов, получавших EPs 7630, сообщили о начале эффекта лечения в течение 2–5 ч, 14 из 64 (21,9 %) — в течение 1–2 дней, 28 из 64 (43,8 %) — 3–4 дней, 17 из 64 (26,6 %) — 5–6 дней и 2 из 64 (3,1 %) не отметили никакого эффекта за весь период терапии. Во 2-й группе ни один пациент не отметил эффекта лечения в течение 2–5 ч, 6 из 60 (10,0 %) сообщили об эффекте в течение 1–2 дней, 14 из 60 (23,3 %) — 3–4 дней, 26 из 60 (43,3 %) — 5–6 дней и 14 из 60 (23,3 %) не отметили никакого эффекта вообще. Таким образом, за первые 4 дня эффект лечения отметили 44 из 64 пациентов (68,8 %) в 1-й группе по сравнению с 20 из 60 больных (33,3 %) во 2-й ( $p < 0,0002$ ).

### Качество жизни

Исходная самооценка в обеих группах была сравнима по 5 категориям EQ-5D. На 7-й день большинство пациентов, получавших EPs 7630, сообщили о ремиссии, в то время как в группе плацебо число подобных случаев было таким же, как и число пациентов, сообщивших об отсутствии изменений. В целом пациенты связывали прием EPs 7630 с ухудшением состояния в наименьшей степени. Групповые различия были больше всего отмечены в такой категории, как "обычная активность" (78,2 против 34,8 % соответственно), затем следовали категории "подвижность" (85,0 против 54,1 % соответственно), "беспокойство / депрессия" (78,0 против 48,8 % соответственно) и "боли / дискомфорт" (78,0 против 47,3 % соответственно) и все еще обнаруживались в категории "самообслуживание" (90,5 против 75,0 % соответственно). Кроме того, EQ-VAS повысился на 34 единицы в 1-й группе и на 24 единицы — во 2-й ( $p = 0,001$ ).

Результаты опроса по SF-12 *Health Survey* продемонстрировали более высокое качество жизни после лечения EPs 7630 по сравнению с плацебо. Например, большее количество пациентов в 1-й группе сообщило об улучшении общего состояния здоровья на 7-й день по сравнению с плацебо (61,9 против 41,4 %,  $p = 0,012$ ), и 32,8 % пациентов в 1-й группе ощущали прилив энергии на 7-й день по сравнению с 25,4 % пациентов во 2-й ( $p = 0,187$ ).

### Удовлетворенность лечением

Согласно записям в дневниках 51 из 64 пациентов (79,7 %) в 1-й группе и 26 из 60 больных (43,3 %) во 2-й группе ( $p < 0,0001$ ) были удовлетворены лечением. Недовлетворенность терапии отметили только

1 из 64 пациентов (1,6 %) в 1-й группе и 8 из 60 больных (13,3 %) во 2-й ( $p < 0,0001$ ).

### Оценка переносимости и безопасности

На 7-й день у исследователей и пациентов оценка переносимости была одинакова. Очень хорошая и хорошая переносимость отмечена у 98,4 % пациентов в 1-й группе и у 96,7 % — во 2-й. За весь период исследования всего у 25 из 124 пациентов (20,2 %) хотя бы 1 раз наблюдалось нежелательное явление (15 из 64 больных (23,4 %) в 1-й группе и 10 из 60 пациентов (16,7 %) во 2-й) от легкой до умеренной степени тяжести. Все нежелательные явления были расценены как несерьезные. Что касается параметров свертываемости крови (квик-тест и АЧТВ), разницы в результатах этих тестов между двумя группами лечения не было.

### Обсуждение

Результаты данного исследования показывают, что EPs 7630 может успешно применяться для лечения острого бронхита. Клиническая значимость полученных результатов подтверждается оценками терапии по шкале IMOS со стороны врачей и пациентов. Хотя только у 30 % больных в группе плацебо отмечались полное выздоровление или значительное улучшение, в группе EPs 7630 таких результатов достигли почти 85 % пациентов. Оценка результатов лечения пациентами практически соответствует данным исследователей.

При лечении острого бронхита с использованием антибиотиков часто предполагается, что удовлетворенность больного лечением в большей степени зависит от взаимоотношений с врачом, чем от антибиотикотерапии [30]. Дневники пациентов подтверждают их удовлетворенность лечением. Примерно 80 % пациентов, принимавших EPs 7630, по сравнению с только 43 % больных, получавших плацебо, отметили высокую удовлетворенность или удовлетворенность своим лечением. В случае EPs 7630 удовлетворенность пациента коррелировала с лечением данным препаратом.

Другим важным фактором успеха применения EPs 7630 является изменение КЖ, связанное со здоровьем. Через 7 дней почти 80 % пациентов 1-й группы снова смогли вернуться к своей обычной деятельности, в то время как во 2-й группе это отметили менее 1/2 пациентов. Исследования КЖ при терапии острого бронхита встречаются относительно редко. В сравнительном исследовании доксициклина и плацебо при лечении острого бронхита не было обнаружено никакой разницы между 2 группами при оценке общего состояния и ограничения активности [31]. Другое сравнительное исследование по изучению цефуроксима аксетила и плацебо в лечении острого бронхита [32] продемонстрировало, с одной стороны, аналогичные результаты скорости лечения в 2 группах к концу наблюдения, а с другой сторо-

ны — лучшее КЖ, связанное с состоянием здоровья пациентов в группе, получавшей антибиотик. По данным анкеты SF-36, пациенты, принимавшие антибиотик, сообщили о более выраженных положительных изменениях через 8 дней в отличие от группы плацебо со средними баллами 78,1 и 70,5 соответственно ( $p = 0,03$ ). В другом исследовании, сравнивавшем азитромицин с витамином С при лечении острого бронхита, разница в КЖ, связанном со здоровьем, была невелика и недостоверна [33]. В каждой группе 89 % пациентов вернулись к обычной деятельности на 7-й день. Было сделано заключение, что азитромицин не был лучше витамина С в низких дозах при лечении острого бронхита и необходимы дальнейшие исследования для определения наиболее подходящего препарата.

Хотя острый бронхит встречается часто, его определение все еще неясно. Диагноз основан на клинической картине без стандартизации диагностических признаков и чувствительности или специфичности подтверждающих лабораторных тестов [34]. Поэтому чрезвычайно желательна разработка общепринятых критериев диагностики. Шкала BSS [15], использованная в этом исследовании, включает такие симптомы, как влажные хрипы / хрипы и одышка, которые по-разному рассматриваются в разных странах мира. Кроме того, из-за недостатка международных стандартизированных критериев все результаты в настоящем исследовании получены на основании самоотчетов. Крайне важной остается разработка общепринятых диагностических критериев.

Данное исследование продемонстрировало хорошую переносимость EPs 7630 при отсутствии серьезных нежелательных явлений, что подтверждается и результатами других работ [35]. При лечении антибиотиками частота нежелательных явлений выше, чем при применении EPs 7630 [6, 36]. Таким образом, лечение острого вирусного бронхита антибиотиками, если заболевание не вызвано бактериями, относительно неэффективно и, более того, связано с существенными побочными действиями. По предложению J.V.Hirschmann [37], врачи должны объяснять своим пациентам, что антибиотики не ускорят исчезновение симптомов, которые часто поддаются лечению другим лекарственным средствам.

В совокупности результаты данного и ранее опубликованных результатов плацебо-контролируемых исследований, в которые были включены около 800 пациентов, продемонстрировали эффективность EPs 7630 в лечении острого бронхита [15, 35] по сравнению с антибиотиками, действенность которых оказалась довольно умеренной [7]. Более того, в 35 % случаев антибиотики способны вызывать нежелательные явления [36], однако назначаются 60–80 % больных острым бронхитом [7]. При изучении EPs 7630 представлены убедительные аргументы по альтернативной терапии данного заболевания [7, 38]. Наше исследование показало, что EPs 7630 является

эффективным, безопасным и хорошо переносимым растительным лекарственным средством в терапии острого бронхита. Препарат можно рассматривать как разумный выбор для всех пациентов, обращающихся к врачу по поводу этого заболевания.

## Литература

1. *Badura B., Litzsch M., Vetter C.* Fehlzeiten-Report. Berlin: Springer; 2000.
2. *Gonzales R., Sande M.A.* Uncomplicated acute bronchitis. *Ann. Intern. Med.* 2000; 133: 981–991.
3. *Altiner A., Abholz H.H.* Akute Bronchitis und Antibiotika: Hintergründe für eine rationale Therapie. *Z. Allg. Med.* 2001; 77: 358–362.
4. *Fahey T., Howie J.* Re-evaluation of a randomized controlled trial of antibiotics for minor respiratory illness in general practice. *Fam. Pract.* 2001; 18: 246–248.
5. *Murray S., Del Mar C., O'Rourke P.* Predictors of an antibiotic prescription by GPs for respiratory tract infections: a pilot. *Fam. Pract.* 2000; 17: 386–388.
6. *Bent B., Saint S., Vittinghoff E., Grady D.* Antibiotics in acute bronchitis: a metaanalysis. *Am. J. Med.* 1999; 107: 62–67.
7. *Smucny J., Fahey T., Becker L. et al.* Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000; 4: CD000245.
8. *Knutson D., Braun C.* Diagnosis and management of acute bronchitis. *Am. Fam. Physician.* 2002; 65: 2039–2044.
9. *Kayser O., Kolodziej H.* Antibacterial activity of extracts and constituents of *Pelargonium sidoides* and *Pelargonium reniforme*. *Planta Med.* 1997; 63: 508–510.
10. *Kayser O., Kolodziej H., Kiderlen A.F.* Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother. Res.* 2001; 15: 122–126.
11. *Kolodziej H., Kayser O., Radtke O.A. et al.* Pharmacological profile of extracts of *Pelargonium sidoides* and their constituents. *Phytomedicine* 2003; 10: 18–24.
12. *Haidvogel M., Schuster R., Heger M.* Akute Bronchitis im Kindesalter-Multizenter-Studie zur Wirksamkeit und Verträglichkeit des Phytotherapeutikums Umckaloabo. *Z. Phytother.* 1996; 17: 300–313.
13. *Heil C., Reitermann U.* Atemwegs- und HNO-Infektionen. Therapeutische Erfahrungen mit dem Phylathrapeurikum Umckaloabo®. *Therapiewoche Pädiatrec.* 1994; 43: 412–415.
14. *Blochin B., Haidvogel M., Heger M.* Umckaloabo im Vergleich zu Acefylcystein bei Kindern mit akuter Bronchitis. *Kassenarzt.* 1999; 49: 46–50.
15. *Matthys H., Eisebitt R., Seith B., Heger M.* Efficacy and safety of an extract of *Pelargonium sidoides* (EPs 7630) in adults with acute bronchitis. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytomedicine* 2003; 10 (suppl. IV): 7–17.
16. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects. *J. A. M. A.* 1997; 277: 925–926.
17. European Agency for the Evaluation of Medicinal Product! (HMEA). ICH Topic E 6. Guideline for Good Clinical Practice. Note lot Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95); 1997.
18. *Snow V., Mottur-Pilson C., Gonzales R.* Principles of appropriate antibiotic use for treatment of acute bronchitis in adults. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 518–520.
19. *Lehmacher W., Wassmer G.* Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics* 1999; 55: 1286–1290.
20. *Wassmer G.* Statistische Testverfahren für gruppensequentielle und adaptive Pläne in klinischen Studien. Theoretische Konzepte und deren praktische Umsetzung mit SAS. Köln: Alexander Monch; 1999.
21. *Wassmer G., Eisebitt R., Coburger S.* Flexible interim analyses in clinical trials using multistage adaptive test designs. *Drug Inform. J.* 2001; 35: 1131–1146.
22. *Ware J.E. Jr., Kosinski M., Keller S.D.* A 12-item short-form health survey. Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med. Care* 1996; 34: 220–233.
23. *Brooks R.* EuroQol: the current state of play. *Hlth. Policy* 1996; 37: 53–72.
24. *Johnson J.A., Coons S.J.* Comparison of the EQ-5D and SF-12 in an adult US sample. *Qual. Life Res.* 1998; 7: 115–120.
25. *Johnson J.A., Coons S.J., Ergo A., Szava-Kovats G.* Valuation of EuroQOL (EQ-5D) health states in an adult US sample. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 421–433.
26. *Kind P., Dolan P., Gude C., Williams A.* Variations in population health status: results from a United Kingdom national questionnaire survey. *Br. Med. J.* 1998; 316: 736–741.
27. *Kind P.* Measuring quality of life in evaluating clinical interventions: an overview. *Ann. Med.* 2001; 33: 323–327.
28. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Note for guidance on good clinical practice. ICH-guidelines (human)-efficacy-topic E9. Step 4 note for guidance on statistical principles for clinical trials. CPMP/ICH/363/96 (adopted March 1998).
29. *Pocock S.J.* Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 1977; 64: 191–199.
30. *Gonzales R., Bartlett J.G., Besser R.E. et al.* Principles of appropriate antibiotic use for treatment of uncomplicated acute bronchitis: background. *Ann. Emerg. Med.* 2001; 37: 720–727.
31. *Williamson H.A.* A randomised, controlled trial of doxycycline in the treatment of acute bronchitis. *J. Fam. Pract.* 1984; 19: 481–486.
32. *Leophonle P., Murris-Espin M., Berthier A., Dayan M.* The place of antimicrobial chemotherapy in the treatment of adults with acute bronchitis: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin. Microbiol. Infect.* 1998; 4: 436–441.
33. *Evans A.T., Husain S., Durairaj L. et al.* Azithromycin for acute bronchitis: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1648–1654.
34. *Hueston W.J.H., Mainous A.G. III.* Acute bronchitis. *Am. Fam. Physician.* 1998; 57: 1270–1276.
35. *Kolodziej H., Schulz V.* Umckaloabo-Von der traditionellen Anwendung zum modernen Phytotherapeutikum. *Dtsch. Apoth.-Ztg.* 2003; 143: 55–64.
36. *Fahey T., Stocks N., Thomas T.* Quantitative systematic review of randomised controlled trials comparing antibiotic with placebo for acute cough in adults. *Br. Med. J.* 1998; 316: 906–910.
37. *Hirschmann J.V.* Antibiotics for common respiratory tract infections in adults. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 256–264.
38. *Hall K.K., Philbrick J., Nadkarni M.* Evaluation and treatment of acute bronchitis at an academic teaching clinic. *Am. J. Med. Sci.* 2003; 325: 7–9.