Eficacia comparativa del tratamiento de la tos infecciosa y posinfecciosa en el caso de infecciones respiratorias agudas en adultos

D. en C. M. -M.V. Vershinina, C. en C. M.- A. A. Khomenya, catedrático – G. I. Nechaeva

Entidad de Educación Superior "Instituto Médico Estatal de Omsk" del Ministerio de Salud de la Federación de Rusia, Omsk, Rusia

RESUMEN

La tos es uno de los síntomas más comunes de las infecciones respiratorias agudas (IRA), se realiza y se mantiene con la participación de todos sus factores y mecanismos desencadenantes y representa en sí un problema multifactorial.

Objetivo: *evaluar la eficacia del tratamiento de la tos en IRA en adultos utilizando medicamentos combinados con un mecanismo del efecto multidireccional. El estudio se realizó en condiciones ambulatorias como un ensayo aleatorio comparativo abierto.*

Materiales y métodos: *en el estudio participaron 60 pacientes de ambos sexos de 18 a 75 años con IRA, que se desarrolló entre días 7 y 14 previo a la visita de evaluación. El principal criterio de inclusión fue la presencia de tos, que al momento de evaluación fue de naturaleza improductiva/poco productiva, que se registró a más tardar 7 días previo al inicio del estudio. En la terapia de la tos utilizaron los medicamentos combinados Rengalina® y Stoptussin® en conformidad con los esquemas relevantes. El médico investigador examinó a los pacientes al menos 2 veces, durante la primera visita al momento de la inclusión del paciente en el estudio y durante la segunda visita al día 7 (± 1) de tratamiento. Durante la segunda visita el médico decidió continuar la terapia, se programó la tercera visita al día 14 (± 1) de tratamiento.*

Resultados: *los pacientes se dividieron en 2 grupos, iguales en número de participantes. El primer grupo recibió tratamiento con Rengalina, el segundo grupo recibió el tratamiento con Stoptussin. Todos los 60 pacientes tuvieron 2 visitas al médico investigador. 12 pacientes tuvieron la 3ra visita (7 pacientes del primer grupo y 5 pacientes del segundo grupo). Se registraron las características del síndrome de tos en todas las visitas de los pacientes, la gravedad clínica de la IRA, la efectividad y la seguridad de la terapia realizada.*

Discusión: *la administración de Rengalina en el tratamiento de la tos posinfecciosa debido a la combinación del efecto antitusivo, broncodilatador y antiinflamatorio pronunciado permite lograr efectos terapéuticos pronunciados en un tiempo más corto, independientemente de la naturaleza de la tos, sin que se desarrollen efectos indeseables, incluso los efectos asociados con complicaciones bacterianas de ARI.*

Palabras clave: *infecciones respiratorias agudas, tos, tos postinfecciosa, Stoptussin®, Rengalina®, terapia de la tos posinfecciosa.*

Para citación: *Vershinina M.V., Khomenya A.A., Nechaeva G.I. Eficacia comparativa del tratamiento de la tos infecciosa y posinfecciosa en el caso de infecciones respiratorias agudas en adultos // RMR. 2016.No. 16. P. 1073–1081.*

ABSTRACT

Comparative efficacy of infectious and post-infectious cough treatment in acute respiratory infections in adults

Vershinina M.V., Khomenya A.A., Nechaeva G.I.

Omsk State Medical University

Cough is one of the most common symptoms of acute respiratory infections (ARI), manifesting and maintaining with participation of all its launchers factors and mechanisms and is a multifactorial problem.

Objective: *To estimate the efficacy of cough treatment in adults with ARI with complex drugs with different mechanisms of action. The study was open-label, comparative, randomized and included outpatients.*

Material and Methods: the study included 60 patients aged 18 to 75 years, with ARI, developed between 7-14th days before the screening visit. The main inclusion criterion was cough, non-productive / unproductive at the time of screening, started not less than 7 days before the screening. Complex preparations. Rengalin® and Stoptussin® were prescribed in accordance with appropriate schemes. The investigator examined the patient at least for 2 times − on the 1st visit, at the time of enrollment, on the 2nd visit (on the 7th (±1) day of treatment). If the doctor made the decision to continue therapy on the 2nd visit, he appointed the 3d visit (on 14 th (±1) day of treatment).

Results: *Patients were divided into 2 groups (n=30). Group 1 was treated with Rengalin, Group 2 was treated with Stoptussin. All 60 patients visited the investigator for 2 times. 12 patients (7 − from group 1 and 5 − from group 2) had the 3d visit. Cough syndrome characteristics, clinical severity of ARI, efficacy and safety of the therapy are evaluated for all visits.*

Discussion: *Rengalin use in post-infectious cough treatment has significant therapeutic effects independently of the cough nature in shorter terms, without adverse events, including bacterial complications due to combination of antitussive, bronchodilator and anti-inflammatory effects.*

Key words: *acute respiratory infections, cough, post-infectious cough, Stoptussin®, Rengalin®, post-infectious cough therapy.*

For citation: *Vershinina M.V., Khomenya A.A., Nechaeva G.I. Comparative efficacy of infectious and post-infectious cough treatment in acute respiratory infections in adults // RMJ. 2016. № 16. P. 1073–1081.*

La tos, uno de los síntomas más comunes de las infecciones respiratorias agudas (IRA), representa en sí un problema multifactorial [1]. Con la penetración de un agente infeccioso (en su mayoría de la etiología viral) se activan paralelamente varias vías de formación de la tos patológica: los productos de inflamación tienen un efecto desencadenante sobre los quimiorreceptores, simultáneamente aumentando la sensibilidad de todos los receptores tusogénicos (receptores de la tos). La violación del aclaramiento mucociliar junto con los cambios en el volumen y las propiedades de viscosidad del esputo también están involucrados en la patogénesis de la tos. La naturaleza improductiva de la tos, que se observa en los primeros días de la enfermedad, aumenta la capacidad de respuesta de los bronquios y ayuda a reducir la luz del árbol bronquial debido al aumento de las reacciones inflamatorias [2]. A menudo, incluso en el transcurso de la resolución de los síntomas generales y locales restantes de IRA, la tos persiste por más tiempo, dejando de cumplir su función protectora. Se propone nombrar ese tipo de la tos como la tos posinfecciosa (TPI). La incidencia de desarrollo de TPI después de IRA varía del 11 al 25% y cabe destacar que, sin tratamiento, su duración puede alcanzar las 8 semanas [3]. La base patogénica para la TPI es una combinación de un umbral bajo para la excitación de los receptores de la tos, la hiperexcitación del centro de la tos y la hiperreactividad de los bronquios en condiciones de un proceso inflamatorio local persistente [4–6].

Desde el punto de vista de patogénesis para la terapia adecuada con la administración de medicamentos de la TPI es necesario violar el círculo patológico formado en varios lugares - reducir la excitabilidad de la parte aferente y central del reflejo tusígeno (receptores de la tos y el centro de la tos), normalizar la capacidad de respuesta del aparato bronquial, establecer el control sobre la producción y la viscosidad de la secreción bronquial [6, 7]. Es especialmente importante en la terapia de TPI asegurar que todos los componentes protectores del sistema respiratorio (reflejo de la tos, formación de secreción bronquial, aclaramiento mucociliar y tono bronquial) realicen sus funciones de manera coordinada y completa. Como norma, para lograr múltiples efectos, se propone utilizar medicamentos combinados, la composición de los cuales proporciona no solo un efecto multipropósito, sino también un efecto sinérgico [6].

El objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia del tratamiento de la tos en las IRA en adultos con la administración de medicamentos combinados con un mecanismo del efecto multidireccional. El estudio se realizó de condiciones ambulatorias como un ensayo aleatorio comparativo abierto.

Materiales y métodos

En el estudio participaron 60 pacientes de ambos sexos de 18 a 75 años con IRA, que se desarrolló entre los días 7 y 14 antes de la visita de selección (todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito para participar en el estudio). El criterio principal de inclusión fue la presencia de la tos, que se produjo a más tardar 7 días antes del inicio del estudio y que fue improductiva/poco productiva al momento de selección. Los pacientes con exacerbación o descompensación de enfermedades crónicas (oncológicas; enfermedades que ocurren con el síndrome de bronquitis crónica, signos de neumonía aguda o bronquitis; asma bronquial) no se incluyeron en el estudio. Además, los criterios de no inclusión en el estudio fueron - intolerancia a cualquiera de los componentes de la terapia; la administración de medicamentos prohibidos para uso[1]; participación en otros proyectos clínicos durante 1 mes antes de ser incluido en el presente estudio.

Según la distribución en los grupos, además de la terapia básica de IRA[2], para el tratamiento de la tos los pacientes comenzaron a recibir los medicamentos estudiados Rengalina y Stoptussin. Se administró Rengalina en forma farmacéutica de tabletas (1 tableta contiene 6 mg de 3 tipos de principios activos - anticuerpos a la bradiquinina, histamina y morfina como una mezcla de tres diluciones activas) de acuerdo con el siguiente esquema - 2 tabletas 3 veces al día en los primeros 3 días; a partir del día 4 - 1 tableta 3 veces al día; total para el curso estaban previstas 30 tabletas (en un curso de 7 días) o 51 tabletas (en un curso de 14 días). Stoptussin (tabletas para administración oral, 1 tableta contiene 4 mg de butamirato citrato y 100 mg de guaifenesina) se administró según el esquema - 0.5-1.5 tabletas 3-4 veces al día (dependiendo del peso corporal); en total 14–42 tabletas (en un curso de 7 días) o 28–84 tabletas (en un curso de 14 días) para un curso.

Según el Protocolo, el investigador examinó a los pacientes no menos de 2 veces, al haber incluido los pacientes en el estudio y al séptimo (± 1) día de observación (segunda visita); si fue necesario continuar con la terapia, el médico administró la tercera visita al paciente al día 14 (± 1) de observaciones. En todas las visitas se examinaron a los pacientes y los datos obtenidos, incluso la información detallada sobre los eventos adversos, se registraron en una ficha de registro individual. El desarrollo de la IRA se evaluó teniendo en cuenta la temperatura corporal, la gravedad del estado y dos indicadores integrales que caracterizan el síndrome de intoxicación (PTI - puntaje total de intoxicación[3] con un valor máximo de 24 puntos) y el síndrome catarral (PTSC - puntaje total del síndrome catarral[4] con un valor máximo de 27 puntos). Al evaluar el síndrome de tos, se registraron los siguientes parámetros:

[1] *Según el Protocolo, 15 días previo a la inclusión en el estudio y durante todo el período de participación en el estudio, no se permitió la administración de los siguientes medicamentos – de efectos antihistamínicos, anti espasmos/broncodilatadores, antiinflamatorios; medicamentos de efectos antitusivos centrales y periféricos (con excepción de Rengalina y Stoptussin®); que afecta las propiedades del esputo, el volumen y la cinética de su secreción (mucolíticos, mucoreguladores, mucoquinética, secretolytics, expectorante); que tiene un efecto irritante o supresor en el centro de la tos en el sistema nervioso central, incluso como un efecto secundario; que tiene un reflejo estimulante o supresor del vómito; los inhibidores de la ECA, β bloqueadores.*

[2] *Se permitió incluir los siguientes medicamentos en el complejo base: antipiréticos; para el tratamiento de la rinitis (vasoconstrictores locales y soluciones para la terapia de eliminación local); combinados con efectos antiinflamatorios y antisépticos locales, etc. Según las administraciones medicinales se permitió la administración de medicamentos inmunomoduladores y antibacterianos. La administración de los medicamentos indicados no implicó la exclusión temprana del estudio por parte del paciente.*

[3] *El valor de PTI es la suma de los parámetros de temperatura corporal de la mañana y de la tarde en puntos y las clasificaciones de gravedad en puntos (de 0 a 3) de los siguientes síntomas: debilidad, pérdida de apetito, sudoración, dolor de cabeza, dolor en el abdomen y de los músculos.*

[4] *El valor de PTSC es la suma de puntajes (de 0 a 3) de 9 síntomas: congestión nasal, secreción mucosa-serosa, secreción mucopurulenta, ronquera, dolor de garganta, respiración agitada, estertores secos, estertores húmedos, conjuntivitis.*

el tipo de la tos (improductiva, poco productiva, productiva), la gravedad de la tos durante el tiempo diurno y nocturno[5], el número[6] y la duración[7] de los ataques de tos, así como el parémetro integral - el índice del síndrome de la tos (IST) (la suma de los parámetros indicados, el valor máximo es de 17 puntos).

En la visita final (2da o 3ra visita), el médico investigador evaluó la eficacia y la seguridad de la terapia según la escala de CGI (Clinical global impression scale): desde el valor "4" (eficacia máxima sin efectos secundarios por completo) hasta el valor mínimo "0.25" (ausencia total de mejora en presencia de efectos secundarios); tomando en cuenta la opinión del paciente, se evaluó la eficacia, la tolerancia y la adherencia al tratamiento (de 2 a 5 puntos).

Durante la 1ra visita el paciente recibió un medicamento analizado y una ficha para registrar diariamente la gravedad del síndrome de tos diurna/nocturna en puntos (consultar la Nota 5) y según una escala visual analógica visual (EVA). El paciente entregó la ficha al médico investigador durante la visita final.

Al evaluar la eficacia de los medicamentos utilizados, se compararon los criterios primarios - la proporción de pacientes cuya tos se detuvo en la visita final y el grado de reducción del IST y los parámetros de las ciertas características de la tos en la segunda y tercera visitas en comparación con los valores iniciales (delta[8]). Adicionalmente se analizaron los valores del parámetro de una mejora relativa[9] (MR, la relación del grado de disminución en los parámetros del síndrome de la tos en la segunda y tercera visita en comparación con el valor inicial en la primera visita), los datos de las fichas de los pacientes, la evaluación de la terapia según la escala CGI-EI, así como los parámetros de satisfacción, tolerancia y adherencia al tratamiento por parte del paciente. El grado de seguridad de la terapia se determinó por la frecuencia del desarrollo de reacciones indeseables y el empeoramiento del desarrollo de la enfermedad.

El análisis de los datos obtenidos se realizó utilizando métodos estadísticos paramétricos y no paramétricos, con la representación de la media aritmética (M), la desviación estándar (DE) y los intervalos de confianza (IC 95%); medianas del primer y tercer cuartiles – Me (Q_1; Q_3). La comparación de los datos cuantitativos de dos muestras independientes se realizó mediante la prueba U de Mann - Whitney. Con la finalidad de evaluar la distribución de las características cualitativas en los grupos, se utilizó el análisis de frecuencia. Las diferencias intergrupales al comparar frecuencias se determinaron según el criterio 2 de Pearson y el criterio bilateral de Fisher (dependiendo del valor de las frecuencias comparadas). La magnitud del error del primer tipo (α) se determinó en p=0,05.

Resultados

Todos los participantes del estudio (grupo 1, 30 personas recibieron el tratamiento con Rengalina y grupo 2, 30 personas recibieron el tratamiento con Stoptussin) realizaron 2 visitas al médico investigador. En la tercera visita participaron 12 pacientes (7 del primer grupo y 5 del segundo grupo). Se recolectaron las fichas de todos los participantes del estudio. Uno de los participantes no asistió a la tercera visita (por razones no relacionadas con el estudio), pero entregó la ficha al médico. Por lo tanto, al evaluar la eficacia de la terapia durante la segunda visita, se analizaron los datos de las fichas de todos los 60 pacientes, y al evaluar la eficacia de la terapia durante la tercera visita, se analizaron las fichas de 13 pacientes (8 pacientes del primer grupo y 5 pacientes del segundo grupo). La evaluación de la eficacia se realizó comparando los datos de la primera y segunda visitas, analizando por separado los datos de los pacientes que realizaron la tercera visita. La seguridad se evaluó según los datos de todos los pacientes que recibieron los medicamentos analizados.

Los grupos comparados no tuvieron diferencias significativas en la composición de género y edad, en el momento de iniciar la terapia, en la patología concomitante, en los síntomas clínicos de IRA y la gravedad del síndrome de la tos al momento del inicio de la participación en el estudio (Tablas 1 y 2). Generalmente los participantes comenzaron la terapia contra la tos al día 7-8 a partir del inicio de IRA. El 43-46% de los pacientes en los grupos sufrían de enfermedades crónicas - las enfermedades más comunes son las enfermedades de los sistemas cardiovascular y digestivo.

La mediana de la duración de la tos en ambos grupos fue de 7 días. La tos fue frecuente, entre más de la mitad de los pacientes tenían un carácter improductivo. Durante el día en ambos grupos la tos violó la actividad habitual de los pacientes, por la noche la toz fue más fuerte entre los pacientes del primer grupo.

La segunda visita permitió evaluar los síntomas clínicos 7 días después de la terapia con los medicamentos analizados. En el contexto del tratamiento, en ambos grupos en su conjunto, se observó una dinámica positiva pronunciada. Las medianas de los parámetros de temperatura corporal por la mañana y por la tarde no superaron los valores normales, se registró una condición satisfactoria en la gran mayoría de los participantes del estudio, las características integradas de intoxicación y síndrome catarral tenían valores cero o estaban cerca a cero. En 3 pacientes del segundo grupo se registró un estado de gravedad moderada debido al aumento de la temperatura corporal, intoxicación moderadamente expresada y síndromes catarrales (las medianas de PTI y PTSC de 8 y 7 puntos, respectivamente). Por lo tanto, la gran mayoría de los participantes del estudio en la segunda visita estaban en la etapa de recuperación.

[5] *Los presentes parámetros fueron evaluados en una escala de 6 puntos: 0 puntos - sin tos diurna/nocturna; 1 punto - la tos aparece una vez; 2 puntos – la toz aparece 2-3 veces al día; 3 puntos – la toz frecuente, pero que no afecta la actividad normal/sueño; 4 puntos- la toz frecuente que afecta la actividad normal/sueño; 5 puntos – la tos debilitante persistente.*

[6] *El número de ataques por día se evaluó en una escala de 5 puntos: 0 puntos - sin tos, 1 punto - 2–4 ataques de tos, 2 puntos - 5–9 ataques de tos, 3 puntos - 10–19 ataques de tos, 4 puntos - 20 o más ataques de tos.*

[7] *La duración de los ataques se evaluó en una escala de 3 puntos: 1 punto - menos de 5 seg., 2 puntos - de 5 seg. a 1 min, 3 puntos - más de un minuto.*

[8] *El valor del delta de tos diurna para la tercera visita, por ejemplo, se calcula mediante la fórmula: $Delta_{TD3} = TD_1 - TD_3$ (puntos), donde TD_1 es un indicador de la gravedad de la tos diurna en la primera visita; TD_3 es un indicador de la gravedad de la tos diurna en la tercera visita. El indicador del $delta_{TD3}$ se caracteriza por el grado de disminución de la gravedad de la tos diurna en la tercera visita en comparación con el de la primera visita. El valor delta máximo es igual al valor del indicador en la primera visita; en caso de un aumento de los síntomas, el valor del delta puede ser negativo.*

[9] *El valor de MG de la tos nocturna en la segunda visita, por ejemplo, se calcula mediante la fórmula: $MG_{TN2} = Delta_{TN2}/TN1$ (%), donde $Delta_{TN2}$ es un indicador de la gravedad de la tos nocturna en la segunda visita en comparación con la de la primera visita; TN_1 es un indicador de la gravedad de la tos nocturna en la primera visita. El indicador de MG de una tos nocturna caracteriza el grado de alivio del síntoma, el valor máximo de la MG puede alcanzar el 100% (si el síntoma se detiene por completo).*

Durante la segunda visita el síndrome de la tos también experimentó una dinámica positiva en ambos grupos. La severidad de la tos diurna y nocturna disminuyó en 3.0-3.5 puntos, el número de ataques de tos disminuyó a 2-4 por día, la duración de los ataques también disminuyó significativamente, la mediana del presente parámetro en el grupo 1 alcanzó 0 puntos. El efecto de Rengalina sobre la gravedad de la tos diurna y nocturna, así como sobre la duración de los ataques en su conjunto, se manifestó en mayor medida en comparación con el medicamento de referencia. Los datos del análisis de frecuencia compilaron una curva de dinámica del síndrome de tos en grupos (Tabla 3).

La mitad de los pacientes del primer grupo y un tercio de los pacientes del segundo grupo se deshicieron de la tos diurna, la proporción de los pacientes sin tos nocturna fue aún mayor. La estructura de la frecuencia de los ataques de tos también ha cambiado en comparación con los datos iniciales. En ambos grupos se aumentó la proporción de pacientes con una frecuencia de ataque de no más de 4 por día. En el segundo grupo el 6,7% de los pacientes todavía tenían más de 20 ataques de la tos por día (4 puntos). En el 40% de los pacientes en ambos grupos, los ataques de tos no duraron más de 5 seg., mientras que la proporción de pacientes con tos más prolongada persistió en el segundo grupo y fue en 2.5 veces mayor (el 33% versus el 13% en el primer grupo). En el 46.7% de los pacientes del primer grupo y en el 26.7% del segundo grupo el síndrome de la tos se detuvo por completo. En general el 80% de los pacientes del primer grupo y el 70% de los pacientes del segundo grupo no necesitaron tratamiento adicional después de 7 días de tratamiento, porque la tos desapareció por completo o su gravedad fue mínima (valor de IST: 0-1 punto), sin embargo, el 13% de los pacientes del segundo grupo todavía tenía el valor de IST en el nivel por encima de 10 puntos. Además, se analizó la dinámica del síndrome de la tos dependiendo de la naturaleza de la tos. En el primer grupo de 17 personas que inicialmente tuvieron una tos improductiva, 6 (el 35%) personas detuvieron completamente el síndrome de tos, en 7 (el 41%) personas la tos residual permaneció igual, en 1 paciente la tos se volvió improductiva,
y en 3 personas el síndrome de tos adquirió un carácter productivo, mientras que nadie manifestó un deterioro del estado clínico o un aumento en las manifestaciones del síndrome de tos (IST disminuyó en 1.6-2.2 veces). En el segundo grupo de 20 personas con tos improductiva en 5 personas (el 25%) la tos se detuvo, en 12 personas (el 60%) permaneció la tos improductiva en el contexto de una disminución del IST en el 55%. El esputo apareció en 3 pacientes del segundo grupo, y en 2 personas de las 3, a pesar de una disminución en la gravedad de la tos, se registró un aumento en la temperatura corporal, que requirió implementar una terapia antibacteriana.

En 8 pacientes del primer grupo (el 61%) con la tos inicialmente improductiva, se registró su eliminación completa, y en los 5 pacientes restantes bajo el efecto de la terapia con Rengalina, la salida del esputo se detuvo por completo en medio de una mejora significativa en todos los parámetros del síndrome de la tos (el IST disminuyó en 2.4 veces). En el segundo grupo, en el contexto la terapia se detuvo la tos improductiva solo en 3 pacientes, los 7 pacientes restantes retuvieron o aumentaron la salida del esputo, sin embargo, en uno de los pacientes la transición de la tos a la productiva estuvo acompañada por un empeoramiento del estado clínico (aumento de la fiebre, aumento del síndrome de la tos). La argumentación para formar los subgrupos de los pacientes, la observación de los cuales se continuó durante la tercera visita, se muestran en la Tabla 4. En estos pacientes las manifestaciones de la tos durante la segunda visita todavía estaban en un nivel significativo (el IST durante la segunda visita fue de 6 puntos y mayor).

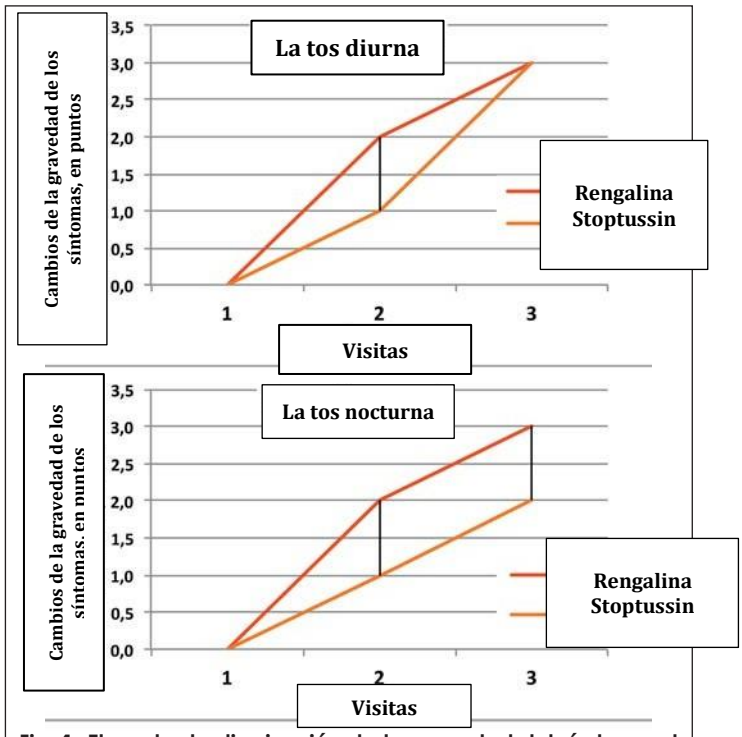


Fig. 1. El grado de disminución de la gravedad del síndrome de tos en la segunda y tercera visita en comparación con el estado inicial (delta) en los pacientes que realizaron 3 visitas

Tabla 1. Parámetros de género y edad de los pacientes, los tiempos de inicio de la terapia en los grupos comparados y la gravedad de síntomas principales de IRA

Grupo	1r grupo	2do grupo
Número de pacientes, n	30	30
Número de hombres, %	40	43
Edad, años, Me (Q_1; Q_3)	40,5 (28,0; 55,0)	35,5 (24,0; 52,0)
Momento de inicio de la administración de los medicamentos analizados a partir de los síntomas de IRA, en días, Me (Q_1; Q_3)	8 (7; 8)	7 (7; 11)
Duración de la administración de los medicamentos analizados, en días, Me (Q_1; Q_3)	7 (7; 9)	7 (7; 8)
Temperatura corporal en la mañana, °C, Me (Q_1; Q_3)	36,6 (36,6; 36,8)	36,6 (36,6; 36,8)

Temperatura corporal por la tarde, °C, Me (Q_1; Q_3)		36,6 (36,6; 36,9)	36,6 (36,6; 37,0)
Evaluación de la gravedad del estado, %	satisfactoria	47	53
	de gravedad moderada	53	47
PTI, en puntos, Me (Q_1; Q_3)		4,0 (3,0; 7,0)	3,0 (1,0; 4,0)
PTSC, en puntos, Me (Q_1; Q_3)		3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (1,0; 5,0)

El síndrome de la tos en pacientes que continuaron la observación en la tercera visita, fue más pronunciado en comparación con los grupos en general. Así, durante la primera visita, las medianas de los índices de tos diurna y nocturna fueron 1 punto más altas en comparación con los indicadores generales del grupo, y las medianas del IST fueron 2-4 puntos más altas (Tablas 2 y 5). En la segunda visita, estos pacientes mostraron una dinámica positiva en ambos subgrupos, sin embargo, ninguno de los parámetros del síndrome de tos alcanzó el nivel de valores grupales, excediéndolos en 2-3 puntos para los indicadores individuales y en 6.5-7.0 puntos en los valores del IST. Según los datos de la tercera visita, en ambos subgrupos las manifestaciones de tos se redujeron significativamente - los ataques individuales que duraron menos de 5 seg. se observaron solo durante el tiempo diurno. En 3 pacientes del primer grupo y en 1 paciente del segundo grupo la tos se detuvo por completo. Por lo tanto, como resultado de una administración de dos semanas de los medicamentos analizados, los valores de los parámetros individuales en estos pacientes alcanzaron niveles de todo el grupo durante la segunda visita.

Más efectivamente el efecto de los medicamentos analizados se puede evaluar utilizando parámetros relativos - deltas y mejora relativa (MR) (Figuras 1 y 2).

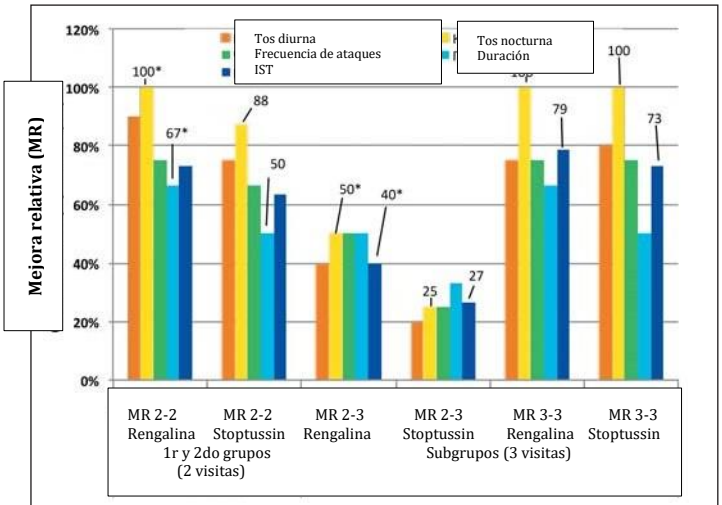


Figura 2. Gravedad de la mejora relativa (MR) en la terapia de la tos en los grupos de los pacientes observados durante la 2da y 3ra visitas. MR – mejora relativa: 2–2 – durante la 2da visita en comparación con la 1ra visita delos pacientes, que asistieron a la 2da visita; 2–3 y 3–3 – durante la 2da y 3ra visitas en comparación con la 1ra visita en los subgrupos de los pacientes, observados durante las tres visitas.
*las diferencias intergrupales son estadísticamente significativas, la prueba de U, p<0,05.

La dinámica de una disminución en las manifestaciones del síndrome de tos (delta del IST, delta de la tos diurna, y etc.) indica que ambos medicamentos durante el curso de la terapia proporcionaron una disminución progresiva en la severidad de los parámetros individuales y de la tos en general (Figura 1 basándose sobre el ejemplo de los parámetros de la tos diurna y nocturna). En el grupo que recibió tratamiento con Rengalina se registraron una dinámica significativa ya durante la segunda visita, mientras que entre los pacientes que recibieron Stoptussin, los parámetros similares se registraron solo durante la tercera visita. La reducción en la gravedad de la tos nocturna y la duración de los ataques en general durante la tercera visita entre los pacientes que recibieron Rengalina, fue en el 30-50% más significativa (p> 0.05).

En la Figura 2 se muestra una disminución en la gravedad de los síntomas (MR) en los grupos en general y en los subgrupos de pacientes que realizaron 3 visitas. El curso de una semana de la administración de Rengalina resultó en el alivio de los síntomas en un 70-100%, en el grupo de referencia el síndrome de la tos disminuyó en un 50-88% (las diferencias entre los grupos fueron significativas en términos de la tos nocturna y el IST (índice del síndrome de la tos), la prueba de U, p<0.05). Entre los pacientes con un estado de salud más grave, ambos medicamentos después de 7 días de tratamiento resultaron en una mejora moderada de los parámetros – el 40-50% en el primer grupo y menos del 30% en el segundo grupo (las diferencias intergrupales en la tos nocturna y el IST son significativas, la prueba de U, p <0.05). Al final del curso de tratamiento de 14 días, los parámetros de la mejora relativa (MR) alcanzaron los niveles generales de los grupos. Por lo tanto, el efecto terapéutico de Rengalina, independientemente de la gravedad del síndrome de la tos, se manifestó en mayor medida y se desarrolló en un tiempo más corto.

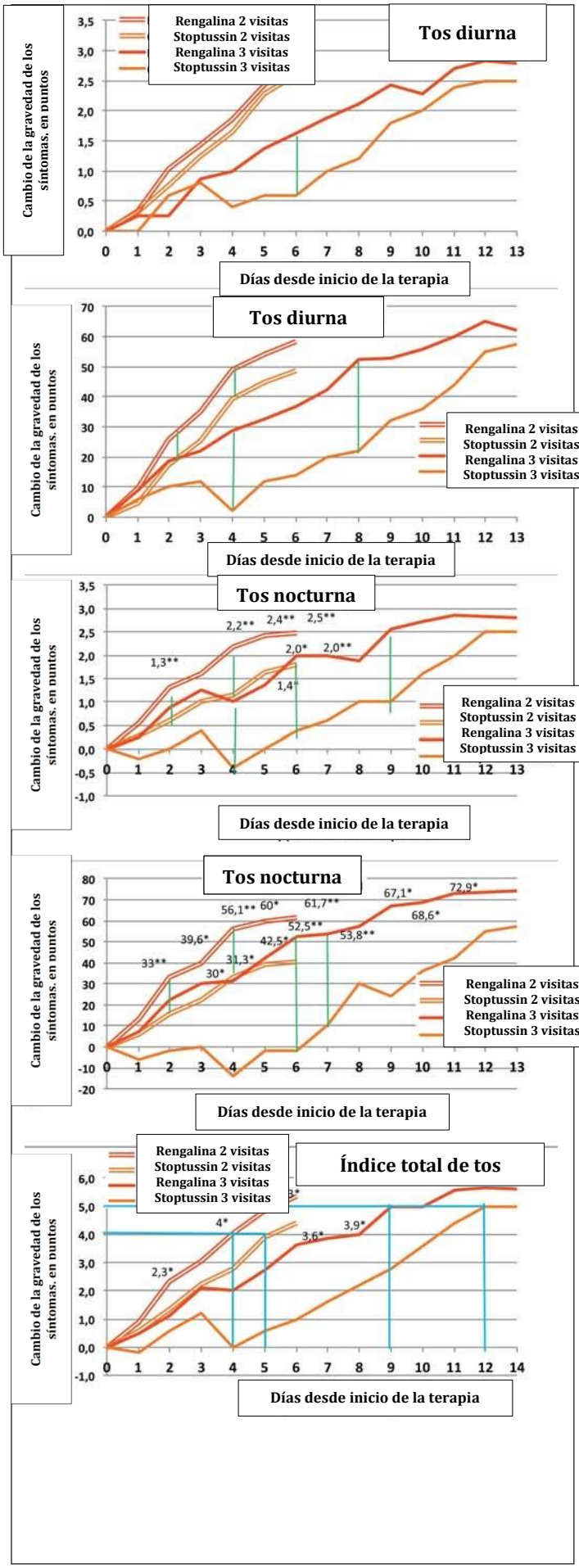
El análisis de los registros en las fichas de los pacientes permitió evaluar la dinámica diaria del síndrome de la tos (Figura 3). En el grupo de Rengalina, en comparación con el segundo grupo, se observó una disminución más pronunciada en todos los parámtros de tos (en 1.5 a 5.0 veces) durante todo el período de tratamiento y los efectos correspondientes se desarrollaron 1 día más temprano durante el tratamiento de 7 días y en 2–4 días más temprano durante el tratamiento de 14 días.

Según los datos del monitoreo realizado durante el estudio, no se registró eventos adversos asociados con la administración de los medicamentos analizados, así como otros medicamentos utilizados en la terapia combinada de IRA, con excepción de los casos, mencionados anteriormente, de fiebre y la negativa de los participantes del estudio a seguir con el tratamiento debido a su ineficiencia (el segundo grupo).

Los parámetros de eficacia, seguridad/tolerabilidad y adherencia al tratamiento se muestran en la Tabla 6.

Tabla 2. Las características del síndrome de tos de los pacientes que realizaron 2 visitas

Criterio, en puntos		1r grupo (n=30)			2do grupo (n=30)		
		Mediana	Cuartilo 25%	Cuartilo 75%	Mediana	Cuartilo 25%	Cuartilo 75%
Gravedad de la tos diurna	1ra visita	4	3	4	4	3	5
	2da visita	0,5	0	2	1	0	2
Gravedad de la tos nocturna	1ra visita	3	2	4	2	1	3
	2da visita	0	0	1	0	0	1
Frecuencia de los ataques de la tos	1ra visita	3	2	4	3	2	4
	2da visita	1	0	1	1	0	2
Duración de los ataques de la tos	1ra visita	2	1	2	2	2	3
	2da visita	0	0	1	1	0	2
Índice del síndrome de la tos	1ra visita	11	9	13	11	8	13
	2da visita	2,5	0	5	3	0	6



El valor promedio de la evaluación de eficacia y seguridad evaluada por los médicos de investigación al efecto de Rengalina fue de 3.7 puntos, mientras que en el 77% de los casos el efecto de Rengalina se calificó con una puntuación máxima de 4 puntos y solo en el 7% de los casos se clasificó la puntuación de 2 puntos. En el grupo de referencia la puntuación de eficacia máxima se aplicó solo en el 47% de los casos (2, p=0.017), en el 23% de los cases la eficacia de la terapia se estimó al nivel de 1.5–2.0 puntos (la prueba de U, p=0.03), y el valor promedio se evaluó al nivel de 3 puntos - fue estadísticamente significativamente inferior en comparación con el primer grupo (la prueba U, p=0.04). Los participantes del estudio evaluaron la eficacia del tratamiento en promedio en 4.6 puntos y 4.3 puntos con una frecuencia de uso de la puntuación máxima (5 puntos) en el 63% y en el 47% en el 1r y 2do grupo respectivamente (p>0,05). El 6% de los participantes del 1r grupo evaluó la calificación satisfactoria (3 puntos) en comparación con el 20% del 2do grupo. La tolerabilidad de los medicamentos utilizados se evaluó de la siguiente manera - en el primer grupo el 96,7% de los pacientes calificó 5 puntos, que es estadísticamente significativamente superior en comparación en el segundo grupo (el 63%) (la prueba de Fisher, p=0,03); no se registraron las calificaciones de 3 y 2 puntos en el primer grupo, mientras que, en el segundo grupo, cada décimo participante calificó la tolerancia como satisfactoria (3 puntos). Los valores promedio de la evaluación de tolerancia en el primer y segundo grupo fueron de 5 puntos y 4.5 puntos respectivamente (la prueba U, p=0.024). La adherencia a la terapia se estimó en un promedio de 4.7 puntos en el primer grupo y de 4.4 puntos en el segundo grupo. Según los datos del análisis de frecuencia, la frecuencia de uso de la puntuación máxima posible fue del 70% en el primer grupo en comparación con el 53% en el segundo grupo.

Discusión

El estudio incluyó pacientes que, en las últimas etapas de IRA, en el contexto de una dinámica positiva clara de las manifestaciones de intoxicación y del síndrome catarral, la queja principal fue la tos improductiva. Tomando en cuenta que la tos persistió en el contexto del alivio de otros síntomas de IRA, la tos se puede evaluar como una tos residual típica posterior a la infección.

Como es evidente de los datos mostrados, los medicamentos comparados fueron efectivos en el tratamiento del síndrome de tos. En la mayoría de los pacientes, la gravedad de la tos en el contexto de los 7 días de tratamiento disminuyó significativamente y no requirió un tratamiento posterior. Los datos del análisis de frecuencia mostraron la ventaja de Rengalina en el efecto terapéutico. En ausencia de diferencias estadísticamente significativas en los parámetros individuales, se observó una dinámica positiva más pronunciada en el primer grupo. La disminución en la gravedad de la tos en el primer grupo fue del 20-40% superior en comparación con el grupo de referencia, y la proporción de participantes que se curó completamente la tos en el primer grupo fue del 47% en comparación con el 27% en el segundo grupo.

Entre los pacientes que necesitaban una terapia contra la tos de 14 días de duración, los efectos de Rengalina y Stoptussin se manifestaron durante el transcurso de la administración de los medicamentos. Al mismo tiempo, los efectos terapéuticos se desarrollaron más rápidamente en el primer grupo – durante la segunda visita, el grado de reducción de la gravedad del síndrome de la tos en el grupo de Rengalina fue en 1.5-2.0 veces superior en comparación con el grupo de Stoptussin. Durante la tercera visita los efectos terapéuticos de Stoptussin en varios parámetros alcanzaron el mismo grado que los efectos terapéuticos de Rengalina. Al mismo tiempo, en el grupo de Rengalina, el delta de la gravedad de la tos nocturna y el delta de la duración de los ataques de tos fueron en 1,5 y 2 veces superior en comparación con el grupo de Stoptussin.

Los resultados del análisis de los registros de las fichas confirman las tendencias determinadas - la actividad terapéutica de Rengalina fue más pronunciada y, según varios criterios, fue estadísticamente significativamente superior al fármaco de referencia, independientemente de la gravedad de la tos y la duración del curso de la terapia. El alivio de la tos con Rengalina tuvo un ritmo más rápido, especialmente en pacientes observados durante 14 días. Las mayores diferencias con un curso de terapia de 7 días se observaron en el segundo y cuarto día, y con un curso de 14 días - en el cuarto, quinto y octavo día de la terapia.

Tabla 3. Datos del análisis de frecuencia de los parámetros del síndrome de tos en la segunda visita

Criterio	Número de pacientes del 1r grupo, % (abs.)					Número de pacientes del 2do grupo, % (abs.)				
	0 punto	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos	0 punto	1 punto	2 puntos	3 puntos	4 puntos
Tos diurna	50 (15)	16,7 (5)	10 (3)	16,7 (5)	6,7 (2)	33,3 (10)	30 (9)	16,7 (5)	3,3 (1)	16,7 (5)
Tos nocturna	66,7 (20)	16,7 (5)	13,3 (4)	3,3 (1)	0	56,7 (17)	23,3 (7)	16,7 (5)	3,3 (1)	0
Frecuencia de ataques	46,7 (14)	33,3 (10)	10 (3)	10 (3)	0	26,7 (8)	46,7 (14)	6,7 (2)	13,3 (4)	6,7 (2)

Criterio	0 punto	1 punto	2 puntos	3 puntos	0 punto	1 punto	2 puntos	3 puntos
Duración de ataques	46,7 (14)	40 (12)	13,3 (4)	0	26,7 (8)	40 (12)	30 (9)	3,3 (1)
Criterio	**0 punto**	**1–5 puntos**	**6–10 puntos**	**>10 puntos**	**0 punto**	**1–5 puntos**	**6–10 puntos**	**>10 puntos**
IST	46,7 (14)	33,3 (10)	20 (6)	0	26,7 (8)	43,3 (13)	16,7 (5)	13,3 (4)

Tabla 4. Grupos de pacientes que necesitan una terapia adicional

	Número de pacientes (grupo)	Valor del IST en la 2da visita, en puntos	Indicaciones para continuar el tratamiento (recomendaciones del médico)	Respuesta del paciente	Causa	Inclusión en subgrupos de 3 observaciones
1r subgrupo	5 (1)	8–10	Seguir	Sí	–	Incluido
	1 (1)	8	Seguir	No	No hace falta	No incluido
	2 (1)	5	Terminar	Seguir	Un buen efecto en 7 días de la terapia	Incluido
2do subgrupo	2 (2)	6	Terminar	–	–	No incluido
	5 (2)	10–12	Seguir	Sí	No se observa efecto en 7 días de la terapia	Incluido
	2 (2)	12–13	Seguir	No	No se observa efecto en 7 días de la terapia	No incluido

Tabla 5. Dinámica del síndrome de tos en pacientes de 3 visitas

Criterio, puntos		1r subgrupo (n=7)			2do subgrupo (n=5)		
		Mediana	Cuartil 25%	Cuartil 75%	Mediana	Cuartil 25%	Cuartil 75%
IST	1ra visita	13	11	15	15	11	15
	2da visita	9	5	9	10	9	11
	3ra visita	3	0	4	3	3	4

Tabla 6. Evaluación de la eficacia y de seguridad de la terapia con Rengalina y Stoptussin

Criterio, puntos	1r grupo (M±SD, 95% CI)	2do grupo (M±SD, 95% CI)
Índice de eficacia CGI	3,7±0,6 (3,5–3,9)*	3,0±1,0 (2,7–3,4)
Eficacia	4,6±0,6 (4,3–4,8)	4,3±0,8 (4,0–4,6)
Tolerancia	5,0±0,2 (4,9–5,0)**	4,5±0,7 (4,3–4,8)
Adherencia	4,7±0,5 (4,5–4,9)	4,4±0,7 (4,2–4,7)

** las diferencias intergrupales son estadísticamente significativas, la prueba U, p=0,016.*
*** las diferencias intergrupales son estadísticamente significativas, la prueba U, p=0,024.*

Se obtuvieron resultados interesantes en el análisis de los efectos terapéuticos dependiendo de la naturaleza de la tos. Inicialmente se ha de destacar que un cambio en la naturaleza de la tos hacia la tos productiva en el contexto de la recuperación después de la IRA puede reflejar las tanto dinámicas positivas, como, por el contrario, indicar un desarrollo patológico del proceso. En los casos típicos, que ocurren en las etapas iniciales de la IRA, la tos no se acompaña de salida de esputo y no cumple con las funciones protectoras. A medida que se desarrolla inflamación en las partes correspondientes del tracto respiratorio, el volumen del esputo aumenta y la tos se vuelve productiva, húmeda, pasando por la etapa de la tos improductiva. Durante la rehabilitación de la mucosa inflamada, la tos experimenta un desarrollo inverso hasta un cese completo. Si el virus se localiza en las partes superiores del tracto respiratorio, la tos durante toda la infección no es productiva. Si la inflamación se extiende a las partes inferiores del tracto respiratorio, en el contexto de la aparición de otros signos de la enfermedad, la tos se intensifica nuevamente y se vuelve productiva en diversos grados, dependiendo del tipo de patógeno.

Por lo tanto, al determinar las tácticas de tratamiento y al elegir los grupos correspondientes de medicamentos, es necesario tomar en cuenta la etapa de IRA, la dinámica del síndrome de tos y los índices de tos. En el caso del desarrollo de una tos post infecciosa (TPI), que a menudo no cumple una función protectora, la estrategia más exitosa es suprimir la actividad excesiva de las unidades del reflejo de la tos, la hiperreactividad bronquial y restaurar el mecanismo de eliminación de productos inflamatorios en forma de esputo residual.

Según los resultados presentados, los medicamentos estudiados tuvieron un efecto terapéutico tanto sobre la tos seca como sobre la tos poco productiva. Al mismo tiempo, en los grupos comparados, se observaron ciertas diferencias en los efectos terapéuticos dependiendo de la naturaleza de la tos. Bajo el efecto de Rengalina, en el 35% de los pacientes con la tos inicialmente improductiva y en el 61% con tos no productiva, la tos se detuvo por completo en la segunda visita. Entre los pacientes restantes del primer grupo, independientemente de la naturaleza de la tos, se observó una disminución significativa de su gravedad. Al final del curso de 7 días de tratamiento con Rengalina, en el 47% de los pacientes del primer grupo, la tos se detuvo por completo, y en total el 80% de los pacientes no necesitaron tratamiento médico adicional. La dinámica positiva del efecto de Rengalina se registró incluso entre los pacientes con aumento de la salida de esputo; ninguno de ellos tuvo un aumento de la tos o un deterioro en el estado general. En el grupo de Stoptussin, la proporción de pacientes para quienes la tos se detuvo por completo en la segunda visita fue del 27% (5 pacientes con la tos improductiva y 3 con esputo con la salida de esputo moderada), en total el 70% de los pacientes no necesitaron continuar el tratamiento. Al mismo tiempo, en 2 pacientes la administración de Stoptussin no proporcionó el efecto terapéutico adecuado, lo que resultó en cesar el tratamiento, y en 2 pacientes con la tos improductiva y en 1 paciente con la tos improductiva se observó un aumento en la salida de esputo con un aumento de la fiebre, lo que requirió la administración de la terapia antibacteriana sistémica. En el grupo de Rengalina no detectó un solo caso de aumento de tos, fiebre u otros síntomas inherentes a complicaciones bacterianas.

En el ejemplo del tratamiento de la tos en la IRA, incluso la TPI, se puede abordar el problema de la relación entre la efectividad y la seguridad del tratamiento farmacológico. El estudio realizado no registró ningún evento adverso, reacciones alérgicas asociadas con el efecto tóxico de los medicamentos comparados. Pero los casos de tratamiento ineficaz, en particular 3 casos de empeoramiento del estado de los pacientes en el caso de la administración de Stoptussin, demuestran claramente que la administración de medicamentos sin tener en cuenta su mecanismo de efecto y la etapa del proceso patológico, por ejemplo, medicamentos que pueden suprimir el reflejo de la tos en el contexto de la salida libre de esputo, pueden resultar en fenómenos iatrogénicos indeseables y afectan negativamente el desarrollo de la enfermedad y el estado del paciente.

Según la patogenia de la enfermedad en un organismo del paciente, se desarrolla un proceso dinámico de transición de la tos de la fase improductiva a la productiva y viceversa. Cada fase, en caso de su gravedad, requiere un tratamiento médico. Además, en diferentes etapas de la terapia, es necesario usar medicamentos que tengan, de hecho, un efecto multidireccional. En el caso de la tos seca, la administración de medicamentos mucoactivos no puede controlar la tos que surgió en el contexto de la irritación de los receptores de la tos con productos inflamatorios en combinación con broncoespasmo e hiperactividad del centro de la tos. Sin embargo, al administrar los medicamentos antitusivos que se indican en este caso, ha de tener en cuenta que la tos puede volverse productiva con bastante rapidez y la administración continua de estos medicamentos evitará la salida del esputo formado. Por otro lado, la administración de medicamentos mucoactivos y agentes diluyentes para el tratamiento de la tos productiva puede causar una formación excesiva de esputo líquido, que, con capacidades de evacuación insuficientes del tracto respiratorio, también empeorará el estado del paciente. Como ya se destacó, la TPI no es una enfermedad independiente. La normalización gradual, pero aún a menudo la producción excesiva de esputo, persiste la inflamación local, provocando una mayor excitabilidad de las unidades del reflejo de la tos, así como la hiperreactividad bronquial crean condiciones para una tos prolongada en ausencia de un patógeno. El papel principal en esta condición juega la inflamación local persistente. Por lo tanto, la TPI como resultado del efecto de una serie de procesos patológicos, requiere un tratamiento con medicamentos con un efecto multipropósito.

Stoptussin contiene butamirato y guaifenesina en su composición y, debido a esto, tiene un efecto antitusivo, mucolítico y expectorante. Existen los datos de que, además de inhibir la actividad del centro de la tos de la médula oblonga, el butamirato puede tener un efecto anestésico sobre los receptores bronquiales, lo que complementa el efecto antitusivo central y contribuye al desarrollo de cierto efecto broncodilatador. Guaifenesina, que afecta las funciones de las glándulas bronquiales y la mucosa, tiene un efecto mucolítico y expectorante. El medicamento se puede administrar en la terapia de la tos seca y la tos productiva con esputo viscoso difícil de salida.

Rengalina merece atención especial no solo por su composición, sino también por las propiedades de liberación activa, por lo que tiene un efecto selectivo modificador directo sobre sus objetivos. Rengalina se creó sobre la base de anticuerpos de liberación activa de bradiquinina, morfina e histamina y realiza su efecto a través de la influencia sobre la actividad y los procesos de la unión de los receptores central y periféricos de bradiquinina (receptores B_1 y B_2), los receptores opioides (en particular, receptores μ) y receptores de histamina (incluidos los receptores H_1) con sus propias moléculas de ligando endógeno (bradiquinina, opiáceos endógenos, histamina).

El medicamento está indicado para el tratamiento de la tos improductiva y productiva en todas las etapas de IRA. Tiene un efecto antiinflamatorio, broncodilatador, descongestionante y analgésico integral, regula de manera flexible la actividad del centro de la tos, controla la inflamación en el tracto respiratorio y ayuda a detener o debilitar la tos, dependiendo de su naturaleza y etapa del proceso de infección. Debido al efecto modificador en la actividad de los receptores para la tos y el centro de la tos, Rengalina reduce significativamente la tos improductiva, y en el caso del tratamiento de la tos productiva, la gravedad del reflejo de la tos permanece en el nivel fisiológico, que, en combinación con el efecto broncodilatador y descongestionante, no viola la evacuación del esputo, sino que, por el contrario, contribuye a la mejor salida del esputo tanto con monoterapia como en combinación con medicamentos mucoactivos.

Según los datos obtenidos en el estudio, la combinación de estas propiedades farmacológicas de Rengalina proporcionó un efecto terapéutico más rápido y más pronunciado en el tratamiento de la TPI. Es especialmente importante que el medicamento Rengalina es efectivo y seguro independientemente de la etapa del proceso infeccioso, la naturaleza de la tos y la combinación de varios factores patológicos subyacentes.

Conclusiones

Para el tratamiento de la tos posinfecciosa que ocurre en adultos en el contexto o después de la IRA, es efectivo administrar medicamentos combinados que, además del efecto antitusivo, tienen varios efectos sobre las estapas de la patogénesis del síndrome de tos.

En laterapia de la tos posinfecciosa, es necesario tener en cuenta su naturaleza y obligatoriamente evaluar el riesgo de una posible violación de la evacuación de esputo con el posterior desarrollo de complicaciones bacterianas.

La administración de Rengalina en el tratamiento de la tos post infecciosa,
debido al efecto antitusivo, broncodilatador y antiinflamatorio pronunciado permite lograr efectos terapéuticos más pronunciados en un tiempo más corto, independientemente de la naturaleza de la tos, sin el desarrollo de efectos indeseables, incluso las complicaciones bacterianas de IRA.

Bibliografía

1. Chuchalin A.G., Abrosimov V.N., La Tos M.: GEOTAR-Media, 2016. 160 p. [Chuchalin A.G., Abrosimov V.N. Kashel'. M.: GEOTAR-Media, 2016. 160 s. (in Russian)].
2. Footitt J., Johnston S.L. Cough and viruses in airways disease: Mechanisms // Pulmonary Pharmacology & Therapeutics. 2009. Vol. 22. P. 108–113.
3. Braman S.S. Postinfectious cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. 2006. Vol. 129 (1 Suppl). P. 138–146.
4. Ryan N.M., Vertigan A.E., Ferguson J. et al. Clinical and physiological features of post-infectious chronic cough associated with H1N1 infection // Respiratory Medicine. 2012. Vol. 106. P. 138–144.
5. Zaccone E.J., Lieu T.M., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-Induced Cough Hypersensitivity in the Guinea Pig Airways. PLoS One. 2016. 11(5): e0155526. http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0155526 (дата обращения: 01.09.2016).
6. Abrosimov V.N. La tos crónica // Terapiya. 2016. № 1(5). P. 4–12 [Abrosimov V.N. Khronicheskiy kashel' // Terapiya. 2016. № 1(5). S. 4–12 (in Russian)].
7. Ovchinnikov A.Yu., Edzhe M.A., Korostelev S.A y et al. Tos post infecciosa: los principales conceptos erróneos y las posibilidades de la terapia moderna // Asunto terapéutico. 2015. No. 1. P. 76–82 [Ovchinnikov A.Yu., Edzhe M.A., Korostelev S.A. i dr. Postinfek- tsionnyy kashel': osnovnyye zabluzhdeniya i vozmozhnosti sovremennoy terapii // Lec- hebnoye delo. 2015. № 1. S. 76–82 (in Russian)].

RENGALINA EN TRATAMIENTO DE LA TOS

Nuevo medicamento innovador para tratar la tos para pacientes mayores de 3 años

- Tratamiento de la tos seca, húmeda y residual en todas las etapas del proceso infeccioso e inflamatorio
- Efecto combinado antiinflamatorio, broncodilatador y antitusivo
- Regulación de los mecanismos reflejos e inflamatorios del desarrollo de la tos

Información para especialistas de salud
OOO "NPF "MATERIA MEDICA HOLDING"
3r Samotechnyi per., ed.9, Moscú, Rusia, 127473
Tel/Fax: (495) 684-43-33

Publicidad