

## РЕЗУЛЬТАТЫ ВСЕРОССИЙСКОЙ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЙ ПРОГРАММЫ ИЗУЧЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ РЕНГАЛИНА В АМБУЛАТОРНОМ ЛЕЧЕНИИ КАШЛЯ (РЕАЛ)

Н.А. ГЕППЕ<sup>1</sup>, А.А. СПАССКИЙ<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет)», г. Москва

<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва

**Цель исследования.** Кашель представляет собой один из наиболее беспокоящих пациентов симптомов острых респираторных инфекций (ОРИ). Лечение кашля требует постоянного совершенствования терапевтических подходов и выбора оптимальных по соотношению эффективности и безопасности лекарственных средств и их комбинаций, которые могут применяться в повседневной клинической практике. С целью изучения амбулаторной практики лечения кашля комбинированным релиз-активным препаратом Ренгалин была проведена на Всероссийская неинтервенционная наблюдательная программа изучения применения РЕНгалина в Амбулаторном Лечении кашля (РЕАЛ). **Материал и методы.** В программе участвовали 34 920 пациентов. Популяция исследования была представлена детьми (47,4%) и взрослыми (43,6%), у 9,0% пациентов возраст указан не был, с диагнозом «острая респираторная инфекция». Заболевание сопровождалось кашлем длительностью не более 3 сут до момента обращения за медицинской помощью. Пациентам был назначен препарат Ренгалин в виде монотерапии или в составе комплексной терапии, объем и длительность которой определялись врачом. **Результаты.** Показано, что устойчивая положительная динамика тяжести кашля и аускультативных признаков вовлечения респираторного тракта отмечалась в среднем на 3±1 день лечения как у детей, так и у взрослых. Трансформация сухого кашля во влажный, независимо от возраста, отмечалась к 4-му дню лечения, сухого или влажного кашля – к 6-му дню лечения. У 64,8% взрослых пациентов и 31,3% детей регистрировали купирование сухого кашля или его трансформацию в остаточный, минуя фазу продуктивного кашля. В программе была показана низкая частота развития каких-либо побочных эффектов у пациентов, принимавших Ренгалин (0,3%). **Выводы.** На основании полученных данных сделано заключение о целесообразности применения комбинированного препарата Ренгалин для лечения кашля, вызванного ОРИ, в условиях повседневной амбулаторной практики, как врачей-терапевтов, так и педиатров.

**Ключевые слова:** острые респираторные инфекции (ОРИ), кашель, дети, менеджмент кашля, Ренгалин.

**Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.**

**Для цитирования:** Геппе Н.А., Спасский А.А. Результаты Всероссийской наблюдательной программы изучения применения РЕНгалина в Амбулаторном Лечении кашля (РЕАЛ). Терапия. 2018;3(21): 134–143

# RESULTADOS DEL PROGRAMA OBSERVACIONAL DE TODO RUSIA PARA EL ESTUDIO DE RENGALIN EN EL TRATAMIENTO AMBULATORIO DE LA TOS (REAL)

N.A. GEPPE<sup>1</sup>, A.A. SPASSKII<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov Primera Universidad Estatal de Medicina de Moscú (Universidad Sechenov), Moscú

<sup>2</sup>N.I. Pirogov RNRMU, Moscú

**Objetivo del trabajo de investigación.** La tos es uno de los síntomas más molestos en pacientes con infecciones respiratorias agudas. El manejo de la tos requiere una mejora constante de los enfoques terapéuticos y la selección de fármacos con un equilibrio óptimo de eficacia y seguridad y sus combinaciones que puedan utilizarse en la práctica clínica diaria. El Programa de observación no intervencionista de toda Rusia para el estudio de Rengalin en el tratamiento ambulatorio de la tos (REAL) se llevó a cabo para investigar la práctica ambulatoria del tratamiento de la tos con el uso de las preparaciones combinadas de liberación activa Rengalin. **Material y métodos.** El programa comprendía 34 920 pacientes. La población de estudio estuvo representada por niños (47,4%) y adultos (43,6%) (9,0% de los pacientes no tenían edad registrada) con diagnóstico de infección respiratoria aguda acompañada de tos por no más de tres días antes de presentarse a la atención médica. Los pacientes recibieron Rengalin como monoterapia o como parte de una terapia compleja con regímenes y duración del tratamiento determinados por el médico tratante. **Resultados.** Tanto los niños como los adultos mostraron una reducción en la severidad de la tos y una mejoría en los hallazgos de la auscultación en un promedio de  $3 \pm 1$  días de tratamiento. Una tos seca se convirtió en tos húmeda al cuarto día de tratamiento, independientemente de la edad de los pacientes; la tos seca o húmeda se convirtió en residual al sexto día de tratamiento. En el 64,8% de los pacientes adultos y el 31,3% de los niños, la tos seca se resolvió o se transformó en tos residual saltándose la fase de tos productiva. El programa mostró una baja incidencia de eventos adversos en pacientes que tomaban Rengalin (0,3%). Los hallazgos de nuestro estudio sugieren que la preparación combinada de Rengalin podría ser utilizada en entornos ambulatorios tanto por internistas como por pediatras en el tratamiento de la tos asociada con infecciones respiratorias agudas.

**Palabras clave:** infecciones respiratorias agudas (IRA), tos, niños, manejo de la tos, Rengalin.

**Los autores declaran no tener conflicto de intereses para este artículo.**

**Para cita:** Geppe N.A., Spasskii A.A. Resultados del Programa de Observacional de toda Rusia para el Estudio de Rengalin en el Manejo Ambulatorio de la Tos (REAL). *Terapia*. 2018;3(21): 134–143 (En ruso)

## RELEVANCIA

La tos es uno de los principales síntomas que más preocupan a los pacientes con infecciones respiratorias agudas (IRA) [10, 13]. Este síntoma puede interrumpir significativamente la actividad diurna y el sueño nocturno, y persistir por más tiempo que otros signos de inflamación [8, 10, 13, 16]. Según la literatura, en aproximadamente el 20% de los niños, la tos aguda en el contexto de las IRA adquiere un carácter prolongado [18]. El tratamiento adecuado de la tos para reducir su duración e intensidad tiene como objetivo no solo combatir el síntoma, sino también prevenir complicaciones y el desarrollo de enfermedades crónicas del sistema respiratorio. Recientemente, junto con el término "tratamiento", los términos "control de la tos", "manejo de la tos" se utilizan cada vez más, lo que implica un uso equilibrado de antitusígenos y agentes optimizadores de la tos (en particular, expectorantes y fármacos mucolíticos) [10, 13]. Como parte del tratamiento de las IRA tanto en niños como en adultos, el uso de varios medicamentos para el tratamiento de la tos puede verse limitado por problemas de posibles interacciones medicamentosas, adherencia a

## PARA AYUDAR AL MÉDICO EN PRÁCTICA

---

la terapia prescrita. En este sentido, en la práctica terapéutica general cotidiana, existe la necesidad de fármacos que alivien la tos, reduzcan su duración y aceleren la recuperación del paciente.

Los criterios enumerados los cumple el medicamento Rengalin (LLC "NPF" Materia Medica Holding"), que contiene anticuerpos contra la bradicinina, la histamina y la morfina en diluciones ultraaltas. El fármaco es de liberación activa, es decir, tiene una actividad especial liberada como resultado del procesamiento tecnológico de los anticuerpos originales y provoca cambios conformacionales en las moléculas objetivo contra las cuales se forman estos anticuerpos [11]. Al modificar la función de los receptores opioides, la activación de los receptores H1 dependiente de la histamina y la activación de los receptores B1 dependiente de la bradicinina, Rengalin reduce selectivamente la excitabilidad del centro de la tos del bulbo raquídeo, tiene un efecto antialérgico, previene el desarrollo de broncoespasmo y también inhibe el flujo de impulsos de dolor periférico debido a una disminución en la liberación de alógenos tisulares y plasmáticos (histamina, bradicinina, prostaglandinas) y su interacción con los receptores [5].

La eficacia y la seguridad de Rengalin se han demostrado en una serie de ensayos clínicos aleatorios comparativos [1, 3, 4, 6, 9]. En particular, se ha demostrado que Rengalin es altamente efectivo para reducir la gravedad y la duración de la tos, la necesidad de una terapia sintomática adicional en adultos y niños, no inferior a los medicamentos antitusivos modernos más comunes [1, 3]. El componente más importante es también el hecho de una buena tolerabilidad del fármaco [1, 3, 4, 6, 9].

Cabe señalar que dentro del estudio de fármacos prescritos para infecciones respiratorias, existen limitaciones a los ensayos clínicos con diseño "tradicional". La principal es la intervención terapéutica, es decir, intervención en la práctica clínica del médico investigador mediante la regulación de exámenes, procedimientos y regímenes de tratamiento en grupos de pacientes limitados por criterios de inclusión y exclusión, lo que restringe la capacidad de evaluar la eficacia y seguridad en la población general. Así, al realizar programas observacionales se crea la posibilidad de máxima aproximación a las condiciones de la práctica clínica real. En 2016-2017, en el territorio de la Federación Rusa, se llevó a cabo el programa observacional retrospectivo no intervencionista de toda Rusia para estudiar el uso de Rengalin en el tratamiento ambulatorio de la tos (REAL), cuyos principales resultados se presentan en este artículo.

### MATERIALES Y MÉTODOS

El objetivo del programa REAL fue estudiar la práctica del uso de Rengalin de forma ambulatoria en pacientes con tos de IRA. El apoyo científico para el programa de pediatría fue proporcionado por la Organización Pública Internacional "Sociedad Respiratoria Pediátrica". El programa ha sido aprobado por el Comité Interdisciplinario Independiente de Revisión Ética de la Investigación Clínica.

El diseño del programa asumió que los datos de los pacientes observados por los médicos en el período de octubre a diciembre de 2016 se transfirieron a tarjetas de registro individuales (TRI), a partir de las cuales se realizó el análisis estadístico. El programa incluía 2 categorías de edad de pacientes: niños de 3 a 18 años (el límite de edad más bajo se debe a las instrucciones registradas para uso médico) y pacientes adultos (mayores de 18 años) con IRA, acompañada de tos con duración desde 12 horas a 3 días, a quienes se les recetó Rengalin. El régimen de la terapia con Rengalin se determinó según las instrucciones para uso médico registradas en Rusia, el médico eligió otros medicamentos de acuerdo con la experiencia individual, los estándares y las recomendaciones clínicas. Las TRI de los pacientes fueron proporcionados por 681 internistas y 778 pediatras ambulatorios. La geografía del programa cubrió más de la mitad de las entidades constitutivas de la Federación Rusa.

Los criterios de eficacia se calcularon por separado para pacientes pediátricos y adultos e incluyeron la duración y la dinámica de la gravedad de la tos desde el comienzo del tratamiento con Rengalin, la dinámica de la naturaleza de la tos, la dinámica de los signos auscultatorios de daño en las vías respiratorias, la frecuencia y naturaleza de los efectos secundarios durante el uso de Rengalin.

La duración de la tos se midió como la diferencia entre la fecha de finalización de la tos (según el médico) y la fecha de inicio de la terapia en días. Los cambios en la gravedad de la tos se evaluaron con base en la escala de gravedad de la tos completada por el médico adaptada de Hsu et al. [15] (*Tabla 1*).

---

## PARA AYUDAR AL MÉDICO EN PRÁCTICA

Tabla 1. Escala de calificación de la gravedad de la tos

Características de la tos	Puntos
Sin tos	0
Episodios únicos (uno o dos) de tos	1
Breves episodios de tos más de dos veces	2
Tos frecuente que no interfiere con las actividades diarias	3
Tos frecuente que reduce la actividad diaria	4
Tos severa que impide las actividades normales	5

Los signos auscultatorios de patología respiratoria se registraron durante un examen físico de acuerdo con su gravedad en una escala convencionalmente aceptada en puntos: 0 - respiración vesicular, 1 - respiración dificultosa, 2 - estertores secos únicos, 3 - estertores secos o húmedos difusos. Los médicos evaluaron la naturaleza de la tos según la práctica clínica aceptada como "seca", "húmeda" o "residual". Se consideró tos "residual" a la que no supera 1 punto en la escala de gravedad, que no perturba las actividades diarias y el sueño, y que persiste después de la resolución de otros síntomas de IRA. El momento de la transformación de varios tipos de tos se estimó como la duración de los períodos de tos de cierta naturaleza desde la primera visita. Dado que el diseño retrospectivo no intervencionista del programa preveía diferentes períodos de visitas al médico, para simplificar la interpretación de los resultados se adoptó una agrupación condicional de días por visitas, correspondiente a los períodos de mayor frecuencia de visitas: días de la terapia del 2 al 4 ( $3 \pm 1$  días) se combinaron en "visita 2", "visita 3" correspondió del día 5 al 7 de terapia ( $6 \pm 1$  días), visitas al médico en los días 8 y posteriores fueron considerados como "visita 4".

Los datos de frecuencia y gravedad de los eventos adversos se analizaron en toda la población de estudio ( $n=34.920$ ), mientras que la eficacia y las características demográficas se evaluaron a partir de los resultados obtenidos en el análisis de 779 TRI, seleccionados al azar. Se utilizó un conjunto de métodos estadísticos para analizar los datos, incluido el análisis de supervivencia (método de Kaplan-Meier) para calcular las tasas de duración, la regresión de Cox con la estimación de la función de supervivencia de Kaplan-Meier para determinar la probabilidad de persistencia de los síntomas, el arranque estadístico para determinar la dinámica de síntomas y métodos estadísticos descriptivos. Los valores numéricos medios se presentan como:  $M \pm \delta$  (media y desviación estándar) o  $M$  [95% IC] (media e intervalo de confianza del 95%). Los cálculos se realizaron en ambientes de software R 3.3.2 y SAS 9.4.

## RESULTADOS DEL ESTUDIO

### Características de la población

De los 779 pacientes incluidos en el análisis, 369 (47,4%) eran niños, 340 (43,6%) eran adultos y en 70 (9,0%) pacientes no se informó la edad. La edad varió de 3 a 17 años en niños (promedio  $8,7 \pm 4,0$  años), de 18 a 83 años en adultos (promedio  $41,9 \pm 15,3$  años). La población pediátrica incluyó 165 (44,7%) niñas, 188 (51,0%) niños, 16 (4,3%) niños sin género; en adultos - 206 (60,6%) mujeres, 131 (38,5%) hombres, en 3 (0,9%) pacientes no se especificó el género (Tabla 2).

Tabla 2. Datos demográficos de los participantes del programa ( $n=779$ )

Género Edad	Niños ( $n=369$ )		Adultos ( $n=340$ )	
	n	%	n	%
Masculino	188	51,0	131	38,5
Femenino	165	44,7	206	60,6
No especificado	16	4,3	3	0,9
Total	369	100,0	340	100,0

## PARA AYUDAR AL MÉDICO EN PRÁCTICA

Los pacientes acudieron al médico el primer o segundo día desde el inicio de la tos (la duración media de la tos en el momento del tratamiento fue de  $1,3 \pm 0,7$  días).

### Análisis de rendimiento

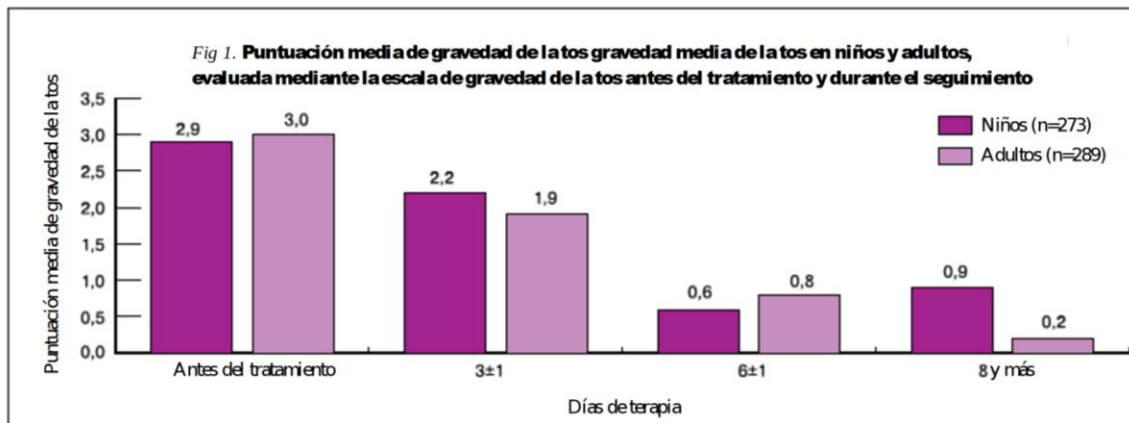
Se analizó la eficacia para una serie de parámetros sobre la base de una muestra de 779 pacientes. A partir de este número, se seleccionaron los TRI que tenían los datos necesarios para un análisis específico.

**Duración de la tos.** De 779 pacientes, 561 pacientes se incluyeron en el análisis de la duración de la tos, y todos los datos necesarios para calcular este indicador se incluyeron en la documentación. La duración media de la tos desde el inicio de Rengalin fue de 7,6 [7,3, 7,8] días en niños y de 6,8 [6,5, 7,1] días en adultos.

**Gravedad de la tos.** Para analizar la gravedad de la tos se dispuso de datos de 562 pacientes (273 niños y 289 adultos), en el TRI de los cuales se ingresó toda la información necesaria. La puntuación media de gravedad de la tos en niños en la primera visita (antes del tratamiento, día 0) fue de  $2,9 \pm 0,9$  puntos, la mediana de la puntuación de gravedad de la tos fue de 3 puntos (según los datos disponibles de 273 pacientes). El día  $3 \pm 1$ , la puntuación media de la gravedad de la tos fue de  $2,2 \pm 1,0$  puntos, la mediana de la gravedad fue de 2 puntos (según los datos de 248 pacientes que visitaron estos días). Para el día  $6 \pm 1$  ( $n=240$ ), la puntuación media de gravedad de la tos fue de  $0,6 \pm 0,9$  puntos, la mediana fue de 0 puntos. A partir del octavo día, el valor medio fue de  $0,9 \pm 1,1$  puntos, la mediana fue de 0,5 puntos ( $n=152$ ).

En adultos en la visita 1 (antes del tratamiento, día 0) la puntuación media de la gravedad de la tos, evaluada por el médico en una escala de gravedad, fue de  $3,0 \pm 1,1$  puntos, la mediana fue de 3 puntos (basado en datos de 289 pacientes). En el día  $3 \pm 1$ , estos indicadores fueron  $1,9 \pm 1,0$  puntos y 2 puntos, respectivamente, en el día  $6 \pm 1$  -  $0,8 \pm 1,0$  puntos y 1 punto. En los días 8 y posteriores, la gravedad de la tos fue de  $0,2 \pm 0,5$  puntos, mediana de 0 puntos.

Por lo tanto, ya en el tercer día de tratamiento, la gravedad promedio de la tos en niños disminuyó 1,3 veces, en adultos, 1,6 veces. En la *fig. 1* muestra la severidad promedio de la tos en niños y adultos a lo largo del programa.

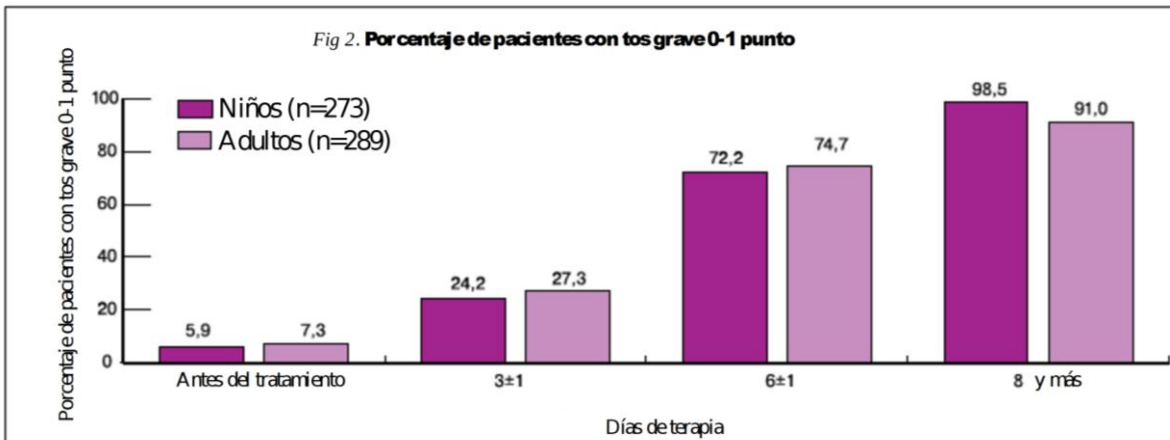


Al analizar el porcentaje acumulado de pacientes con una puntuación de gravedad de tos específica por día de tratamiento, se evaluó el porcentaje de pacientes con puntuaciones de 0 a 1 en una escala de gravedad (sin tos o tos única). Si antes del tratamiento en la población pediátrica se notó 5,9% (en el día  $3 \pm 1$  de tratamiento, se notó una severidad de tos de 0-1 puntos en 66 (24,2%) niños, en el día  $6 \pm 1$  - en 197 (72,2%) niños, en el octavo día y más allá - en 269 (98,5%) niños. Solo en 4 (1,5%) niños, la tos persistió y se requirió una mayor terapia y / o procedimientos de diagnóstico adicionales.

En 21 (7,3%) pacientes adultos, se notó una severidad de tos de 1 punto antes del inicio del tratamiento; luego, se registró una gravedad de tos de 0-1 puntos en los días de tratamiento en visitas aceptadas condicionalmente (días

## PARA AYUDAR AL MÉDICO EN PRÁCTICA

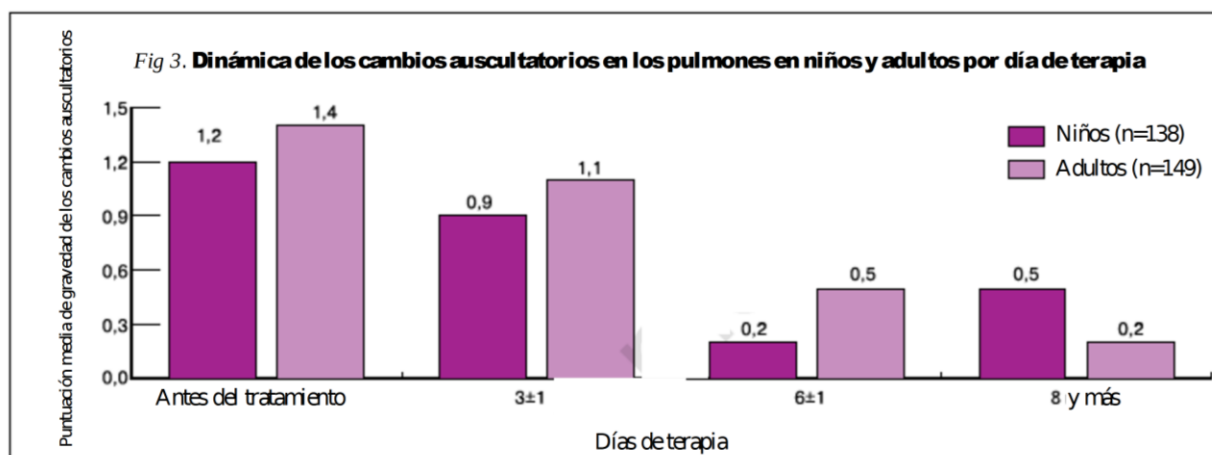
3±1, 6±1, 8 y posteriores) en 79 (27,3%), 216 (74,7%) y 263 (91,0%) pacientes, respectivamente (fig. 2). En 26 (9,0%) pacientes, no hubo disminución de la gravedad a 0-1 puntos.



En total, hubo 29 (10,6 %) niños y 10 (3,5 %) adultos que tuvieron una tos que persistió hasta la última visita (es decir, el médico no anotó la fecha de finalización de la tos y registró una puntuación de gravedad de la tos distinta de 0). En pacientes adultos, todos los casos descritos se asociaron con una tos inicialmente de alta severidad (3-4 puntos en una escala de calificación). La población pediátrica estuvo representada por pacientes con un puntaje de severidad inicial alto (23 niños con un puntaje de severidad inicial de 3-4), pacientes con aumento de la tos a un nivel de 3-4 puntos en la visita 2 (n=4), así como pacientes cuyo estado se consideró en recuperación con episodios persistentes de tos única (n=2).

**Signos auscultatorios.** Para analizar la dinámica de los signos auscultatorios de daño al árbol bronquial, se dispuso de datos de 287 pacientes: 138 niños y 149 adultos. Los médicos atribuyeron a las alteraciones auscultatorias la dificultad para respirar, la presencia de estertores secos o húmedos por encima de la superficie de los pulmones. La duración de la conservación de los signos patológicos auscultatorios promedió 6,7 [6,1, 7,2] días en niños y 7,4 [6,9, 7,9] días en adultos.

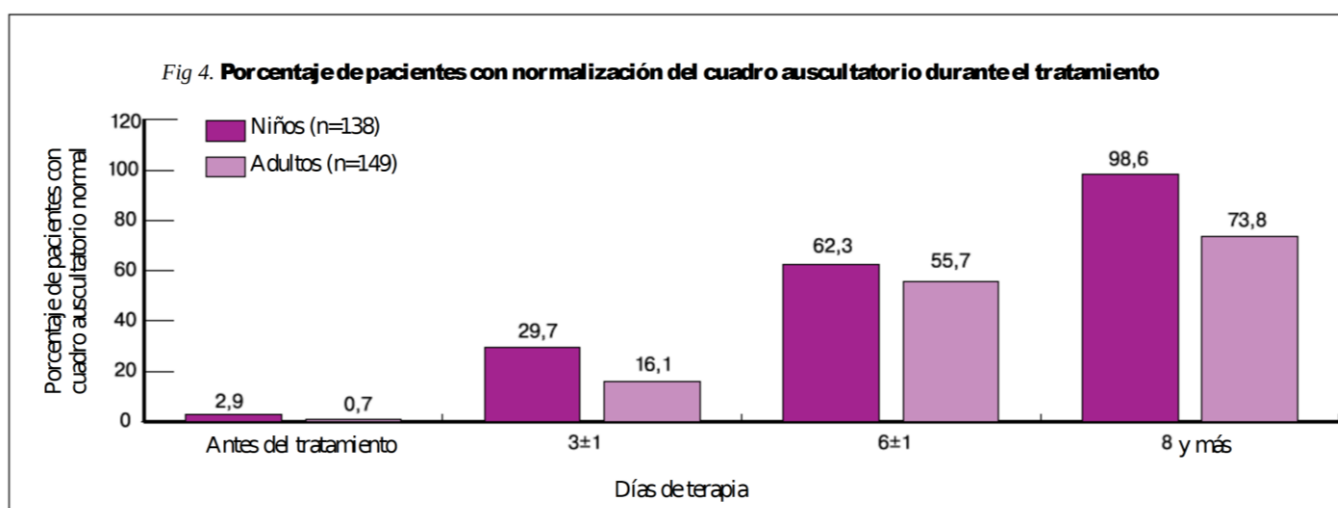
La severidad de los cambios auscultatorios en los pulmones, evaluados en puntos, en la primera visita fue de 1,2±0,5 puntos en niños, 1,4±0,5 puntos en adultos. En los días de terapia 3±1 en niños, este indicador fue de 0,9±0,8 puntos, en adultos - 1,1±0,7 puntos, en los días de terapia 6±1 - 0,2±0,4 puntos y 0,5±0,6 puntos, respectivamente, en los días 8 y más allá—0,5±0,8 puntos y 0,2±0,6 puntos, respectivamente (Fig. 3).



## PARA AYUDAR AL MÉDICO EN PRÁCTICA

En la población pediátrica, en el primer día de terapia, se observaron cambios durante la auscultación pulmonar en 134 (97,1 %) pacientes, se escuchó respiración vesicular en 4 (2,9 %) pacientes. En el día  $3\pm 1$  de terapia, la proporción de pacientes con respiración vesicular fue del 29,7% (n=41), en el día  $6\pm 1$  - 62,3% (n=86), en el día 8 y posteriores - 98,6% (n=136). En 2 (1,5%) niños, la dificultad para respirar se mantuvo hasta el final de la terapia.

En 149 adultos en la primera visita, se detectó cualquier cambio durante la auscultación en 148 (99,3%) casos, se registró respiración vesicular en 1 (0,7%) caso. En el día  $3\pm 1$  de tratamiento, la proporción de pacientes con un cuadro auscultatorio normal fue del 16,1 % (n=24), en el día  $6\pm 1$  - 55,7 % (n=83), en el día 8 en adelante - 73,8 % (n=110). Los cambios auscultatorios, representados principalmente por dificultad para respirar, persistieron hasta el final del tratamiento en 39 (26,2%) pacientes. Los datos se presentan en la *fig. 4*.



**Naturaleza de la tos.** Los datos de 273 niños y 289 pacientes adultos estaban disponibles para el análisis de la tos. En niños en la primera visita, se observó tos seca en 204 (74,7%) casos, tos con esputo, en 69 (25,3%). En adultos, se registró tos seca en 219 (75,8%) pacientes, húmeda, en 70 (24,2%) pacientes.

Un análisis de la duración de varias fases de tos mostró que el tiempo promedio para la transición de tos seca a tos húmeda fue de 3,9 [3,6, 4,2] días en niños y 4,1 [3,5, 4,6] días en adultos (basado en datos de 145 y 85 pacientes, respectivamente, en los que se registró la transformación de tos seca en húmeda). La transformación de tos húmeda en tos residual, que se observó en 205 niños y 146 adultos, se produjo en promedio en 5,8 [5,4, 6,1] y 6,1 [5,7, 6,4] días, respectivamente. Tos seca transformada en tos residual sin el desarrollo de tos húmeda en promedio dentro de 6.2 [5.7, 6.7] días en niños y 6.2 [5.9, 6.5] días en adultos (según datos, respectivamente, 68 y 140 pacientes con transición fija de tos seca a residual).

Se calculó el porcentaje de pacientes en los que la tos seca se transformó en otros tipos o no cambió de carácter. Así, en la población pediátrica se registró tos seca en 204 pacientes antes del tratamiento, de los cuales en 136 (66,6%) pacientes la tos se transformó en húmeda, en 34 (16,7%) pacientes se tornó residual, en 2 (1,0%) pacientes la tos persistió hasta el final del tratamiento sin cambiar su carácter, y en 32 (14,6%) pacientes cesó sin cambiar su carácter. De los 219 pacientes adultos que inicialmente tuvieron tos seca, 76 (34,7%) pacientes tuvieron una transformación de la tos en húmeda, 97 (44,3%) tuvieron tos residual y 1 (0,5%) no tuvo cambios en la tos, persistiendo hasta el final del tratamiento, y en 45 (20,5%) la tos seca desapareció durante la terapia sin cambio de carácter. En consecuencia, se puede señalar que el 64,8% de los adultos y el 31,3% de los niños en curso de tratamiento pasaron la fase de tos productiva.

**Terapia antibiótica concomitante.** Durante la terapia, a 53 (6,8%) pacientes, incluidos 36 niños y 17 adultos, se les recetaron medicamentos antibacterianos (J01). En la mayoría de los casos, se utilizaron penicilinas semisintéticas

## PARA AYUDAR AL MÉDICO EN PRÁCTICA

---

en ambas poblaciones, incluso en combinación con inhibidores de betalactamasas, macrólidos y cefalosporinas. Los médicos recetaron medicamentos antibacterianos según su propia experiencia en el manejo de pacientes con IRA, teniendo en cuenta los datos clínicos de los pacientes, los factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones bacterianas y la presencia de enfermedades concomitantes.

### SEGURIDAD

Durante el programa se analizó la seguridad en todos los pacientes incluidos (n=34.920). Entre ellos, se registraron 107 (0,3%) eventos adversos (EA). Los eventos adversos por parte de los órganos respiratorios y digestivos (27 casos cada uno, "raros" según la clasificación de la OMS, 25,2% en la estructura de los EA identificados), según los médicos, en la mayoría se asociaron con la naturaleza del curso de la IRA: aumento de la tos (n=18), aumento de la producción de esputo (n=5), así como náuseas (n=10), diarrea (n=4), dispepsia (n=4). Las enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo se observaron con menor frecuencia (incluyendo dermatitis alérgica - 6, erupción - 3, urticaria - 5 y el sistema circulatorio - 16 casos cada uno, "raro" según la clasificación de la OMS, 15,0% en la estructura de EA identificados). Menos frecuentes fueron los trastornos generales (fiebre, debilidad) en el curso de la enfermedad, causados por el curso de las IRA (n=9, 8,4% en la estructura de los EA identificados, "raros" según la clasificación de la OMS), anomalías de laboratorio (n=6, "raras" según la clasificación de la OMS) OMS, 5,6% en la estructura de EA identificados), enfermedades del sistema nervioso, enfermedades de la sangre y del sistema linfático, enfermedades infecciosas se registraron con igual frecuencia (3 casos cada uno, "muy raro" según la clasificación de la OMS, 2,8% en la estructura de los EA). En casos aislados se registraron procedimientos quirúrgicos (n=2, "muy raros" según la clasificación de la OMS, 1,9% en la estructura de EA), enfermedades oculares y trastornos del comportamiento (1 caso cada uno, "muy raros" según la OMS clasificación, 0,9% en la estructura del NE). No se identificaron eventos adversos graves durante el período de estudio. Según los investigadores, ninguno de los EA registrados se asoció con el uso de Rengalin. No hubo evidencia de que algún EA requiriera la interrupción de la terapia con Rengalin.

### DISCUSIÓN

En el territorio de la Federación Rusa, se llevó a cabo un programa observacional retrospectivo no intervencionista a gran escala para estudiar el uso de Rengalin en el tratamiento ambulatorio de la tos (REAL), lo que permitió obtener una gran cantidad de datos sobre la práctica existente de usar Rengalin para el tratamiento de la tos en IRA en niños y adultos. El programa involucró a 34.920 pacientes (niños y adultos) con diagnóstico de IRA, acompañada de tos que no duró más de 3 días antes de contactar a un médico, a quienes se les prescribió Rengalin como monoterapia o como parte de una terapia compleja determinada por el médico. La edad media de los pacientes en la población pediátrica fue de  $8,7 \pm 4,0$  años, en la población adulta fue de  $41,9 \pm 15,3$  años.

La duración media de la tos desde el inicio de Rengalin fue de 7,6 [7,3, 7,8] días en niños y de 6,8 [6,5, 7,1] días en adultos. Las características anatómicas y fisiológicas del sistema respiratorio en los niños pueden contribuir a una mayor duración del período de tos en la infancia: mayor capacidad para hipersecretar moco viscoso, eficiencia insuficiente del transporte mucociliar, insuficiencia de los factores locales de defensa inmunitaria, drenaje inadecuado de la tos e inmadurez funcional de los músculos respiratorios [8]. Según investigadores rusos y extranjeros, la tos asociada con las IRA en la infancia tiene una duración promedio de 1 a 3 semanas [7, 14, 17, 19]. Por lo tanto, según un gran metanálisis realizado por M. Thompson et al., dedicado al estudio de la duración de los síntomas de IVRA en niños, la mediana de duración de la tos en los estudios varió de 7,3 días para la tos aguda sin complicaciones a 15 días para la bronquiolitis. [17]. En general, la duración de la tos en las IRA está influenciada por la etiología de la enfermedad subyacente (a menudo ocurre tos prolongada con infecciones causadas por micoplasmas y clamidia, con tos ferina, infección por virus SR), el estado inmunológico del paciente, la presencia de patología (incluida la alérgica) [11, 18].

La gravedad de la tos, evaluada en la escala adecuada, en el momento de la visita al médico en niños fue de  $2,9 \pm 1,9$  puntos, en adultos -  $3,0 \pm 1,1$  puntos. Ya en el día  $3 \pm 1$  de tratamiento, la gravedad media de la tos disminuyó 1,3 veces en niños y 1,6 veces en adultos, y el porcentaje de pacientes con tos de mínima intensidad fue del 24,2 y 27,3%, respectivamente. La literatura describe el momento de resolución de la tos en niños: en 7-17 % al tercer día de tratamiento en el contexto de varias opciones de terapia (M. Thompson et al., 2013), en 13,3 % con  $4 \pm 1$  días de terapia



## PARA AYUDAR AL MÉDICO EN PRÁCTICA

---

con fenspirida (NA. Geppe et al., 2005) [2, 18]. Se puede suponer que la dinámica positiva relativamente rápida de la gravedad de la tos obtenida en este programa es una consecuencia del mecanismo de acción combinado de Rengalin, que también incluye un componente antitusivo.

La dinámica del cuadro auscultatorio en adultos y niños mostró cambios similares. Ya después de un día de tratamiento en algunos pacientes, tanto en la población pediátrica como en la adulta, se notó la desaparición de los fenómenos auscultatorios patológicos. A los  $3 \pm 1$  días de tratamiento, había un 29,7% de estos pacientes en la población pediátrica y un 16,1% entre los adultos. En algunos pacientes adultos, los cambios auscultatorios (respiración agitada) persistieron durante todo el período de observación, incluso después de la desaparición de la tos. Para evaluar la dinámica obtenida de la imagen auscultatoria, se realizó una búsqueda de datos similares en la literatura. Así, en el estudio de G.L. Ignatova et al. se demostró que el porcentaje promedio de pacientes con cambios auscultatorios en el contexto de IRA es del 86% en el día  $4 \pm 1$  de tratamiento con fenspirida [4]. Según los resultados de este programa, al 4º día de tratamiento se determinaron cambios durante la auscultación en el 70,3% de los niños y el 83,9% de los adultos. Por lo tanto, cuando se compara con otros regímenes de tratamiento de las IRA, incluidos los que contienen medicamentos antiinflamatorios, la tendencia observada en la resolución de los cambios auscultatorios en los pulmones puede considerarse favorable, lo que puede ser una consecuencia de los efectos broncodilatadores y antiinflamatorios de Rengalín.

Al analizar la naturaleza de la tos, tanto en niños como en adultos en el primer día de tratamiento, aproximadamente una cuarta parte de los casos representaron tos húmeda, el resto de los pacientes tenían tos seca. Esta proporción cambió fundamentalmente ya en el día  $3 \pm 1$ , cuando se desarrolló tos húmeda en la mitad de los casos, y se notó tos residual en algunos pacientes. En ambas poblaciones, el tiempo promedio de transición de tos seca a residual correspondió al 4º día, tos seca o húmeda a residual - al 6º día. Durante el tratamiento, la tos seca retrocedió (incluyendo la fase de tos residual o sin ella), pasando por alto la fase de tos productiva, en el 64,8% de los pacientes adultos y el 31,3% de los niños. La transformación de una tos seca en húmeda tiene importancia clínica principalmente en la práctica pediátrica como indicador de una adecuada implementación de la respuesta inflamatoria [8]. En adultos, debido al componente exudativo menos pronunciado de la inflamación, la rápida transformación de la tos en residual puede ser más significativa, incluso sin el desarrollo de una fase de tos húmeda, que puede indicar un curso más leve de IRA [10]. La dinámica revelada de la proporción de tos seca, húmeda y residual en varias etapas del proceso infeccioso demuestra los efectos de Rengalin, debido a sus diversos componentes.

Durante el programa, al 6,8% de los pacientes se les prescribieron medicamentos antibacterianos por indicaciones relacionadas con el curso de la enfermedad de base o la presencia de patología concomitante. La necesidad identificada de terapia con antibióticos en pacientes tratados con Rengalin es comparable a la de estudios de diseño similar. Por lo tanto, mientras tomaba fenspirida, se notó la necesidad de antibióticos en el 6,6% de los pacientes, en el contexto de la terapia estándar para las IRA, en el 13,4% [2]. Dichos datos sugieren una disminución en la necesidad de terapia antibiótica en el tratamiento de las IRA con medicamentos antiinflamatorios.

En pacientes que tomaban Rengalin, se registraron EA en el 0,3 % de los casos. Los más comunes fueron los EA del sistema respiratorio (según el médico, presumiblemente asociados con el curso natural de la enfermedad de base: aumento de la tos, aumento del esputo), del sistema digestivo (náuseas, diarrea), de la piel y del tejido subcutáneo (incluyendo dermatitis alérgica, sarpullido, urticaria). De acuerdo con la clasificación de la OMS, los EA observados se clasificaron como raros o muy raros, lo que indica una tolerabilidad favorable del fármaco.

### CONCLUSIÓN

De acuerdo con los resultados del programa observacional retrospectivo no intervencionista de todo Rusia para estudiar el uso del fármaco antitusígeno complejo Rengalin en el tratamiento ambulatorio de la tos (REAL), se demostró que en la mayoría de los pacientes con IRA hay una tendencia positiva de la gravedad de la tos en promedio a partir del 3er día de tratamiento. Al mismo tiempo, tanto en niños como en adultos, se produce una mejoría en el cuadro auscultatorio de la lesión del árbol bronquial. El uso de Rengalin en niños contribuye a la transformación de una tos seca en húmeda. En la mayoría de los adultos, durante el proceso de tratamiento, se nota la transformación de una tos seca en residual o su alivio sin el desarrollo de una tos productiva. La terapia con Rengalin en la práctica clínica diaria de un médico ambulatorio es bien tolerada tanto por pacientes adultos como pediátricos. Por lo tanto, los

## PARA AYUDAR AL MÉDICO EN PRÁCTICA

resultados obtenidos en el programa de observación confirman la viabilidad del uso del fármaco de liberación activa Rengalin en la práctica clínica diaria para el tratamiento de la tos en adultos y niños a partir de los 3 años.

### REFERENCIAS

1. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М., Петров Д.В., Трофимов В.И. Ренгалин – новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями. Антибиотики и химиотерапия, 2015;60:19–26.
2. Геппе Н.А. Применение Эреспала (фенспирида) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность (результаты исследования по программе «ЭЛЬФ»). Вопросы современной педиатрии. 2005;4(2):53–8.
3. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустян А.Н., Пак Т.Е., Бальцеревич Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалэко С.Л., Мельникова И.М., Михайлова Е.В., Перминова О.А., Сабитов А.У., Спиваковский Ю.М., Шамшева О.В., Черная Н.Л. Новые возможности эффективной терапии кашля при острых респираторных инфекциях у детей. Лечащий врач, 2017;10:25–32.
4. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н., Гребнева И.В., Родионова О.В. Острый бронхит: влияние схемы терапии на течение заболевания. РМЖ. Пульмонология, 2016;00:1–6.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ренгалин.
6. Мизерницкий Ю.Л., Мельникова И.М., Козлова Л.А., Доровская Н.Л., Лысанова М.А., Киндякова Е.И., Чистякова Т.Г., Кузнецова Е.А. Эффективность комбинированного препарата сверхмалых доз антител к медиаторам воспаления при сухом кашле у детей с респираторными инфекциями. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения, 2014;14:95–9.
7. Петрова С.И. Кашель в детском возрасте. Вопросы современной педиатрии, 2009; 8(1):16–23.
8. Самсыгина Г.А. Кашель у детей (патофизиология, клиническая интерпретация, лечение). М., 2016. 240 с.
9. Удальцова Е.В., Мельникова И.М., Мизерницкий Ю.Л. Современные аспекты патогенеза и диагностики кашлевого синдрома у детей. Пульмонология детского возраста: проблемы и решения. 2015; Вып. 15:41–57.
10. Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. Издание четвертое, переработанное и дополненное. М., 2016. 150 с.
11. Эпштейн О.И. Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негомеопатию). М., 2017. 48 с.
12. Butler C.C., Hood K., Kelly M.J., Goossens H., Verheij T., Little P., Melbye H., Torres A., Molstad S., Godycki-Cwirko M., Almirall J., Blasi F., Schaberg T., Edwards P., Rautakorpi U.M., Hupkova H., Wood J., Nuttall J., Coenen S. Treatment of acute cough/lower respiratory tract infection by antibiotic class and associated outcomes: a 13 European country observational study in primary care. J. Antimicrob. Chemother. 2010;65(11):2472–8. doi: 10.1093/jac/dkq336.
13. Chang C.C., Platter G.M.R., Brightling C.E., et al. An empiric integrative approach to the management of cough: ACCP evidencebased clinical practice guidelines. Chest. 2006;129(1):222–73.
14. De Blasio F., Dicipinigitis P.V., Rubin B.K., De Danieli G., Lanata L., Zanasi A. An observational study on cough in children: epidemiology, impact on quality of sleep and treatment outcome. Cough. 2012;8(1):1. doi: 10.1186/1745-9974-8-1.
15. Hsu J.Y., Stone R.A., Logan-Sinclair R.B., Worsdell M., Busst C.M., Chung K.F. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. Eur. Respir. J. 1994;7(7):1246–53.
16. Morice A.H., Fontana G.A., Belvisi M.G., Birring S.S., Chung K.F., Dicipinigitis P.V., et al. ERS guidelines on the assessment of cough. Eur. Respir. J. 2007;29(6):1256–76.
17. Thompson M., Vodicka T.A., Blair P.S., Buckley D.I., Heneghan C., Hay A.D.; TARGET Programme Team. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. BMJ. 2013;347:f7027. doi: 10.1136/bmj.f7027.
18. O'Grady K.F., Drescher B.J., Goyal V., Phillips N., Acworth J., Archant J.M., Chang A.B. Chronic cough postacute respiratory illness in children: a cohort study. Arch. Dis. Child. 2017;102(11):1044–8. doi: 10.1136/archdischild-2017-312848. Epub 2017 Aug 16.
19. O'Grady K.F., Grimwood K., Sloots T.P., Whitley D.M., Acworth J.P., Phillips N., Marchant J., Goyal V., Chang A.B. Upper airway viruses and bacteria and clinical outcomes in children with cough. Pediatr. Pulmonol. 2017;52(3):373–81. doi: 10.1002/ppul.23527. Epub 2016 Jul 26.

Поступила/Recibido: 20.04.2018  
Принята в печать/Aceptado: 27.04.2018

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Наталья Анатольевна Геппе**, д.м.н., профессор, зав. кафедрой детских болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России. Адрес: Россия, 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8. Тел.: (499) 246-44-22. E-mail: geppe@mail.ru

**Андрей Александрович Спасский**, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, врач высшей квалификационной категории, лауреат премии Мэрии Москвы, Генеральный секретарь Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ). Тел. (495) 967-99-95. E-mail: mailbox@rnmot.ru

### ACERCA DE LOS AUTORES:

## PARA AYUDAR AL MÉDICO EN PRÁCTICA

---

**Natalya Anatolyevna Geppe**, Doctora en Ciencias Médicas, Profesora, Jefa. Departamento de Enfermedades Infantiles, "Primera Universidad Médica Estatal de Moscú que lleva el nombre de I.I. ELLOS. Sechenov" del Ministerio de Salud de Rusia. Dirección: Rusia, 119991, Moscú, calle. Trubetskaya, no. 8. Tel.: (499) 246-44-22. Correo electrónico: [geppe@mail.ru](mailto:geppe@mail.ru)

**Andrei A. Spasskii**, MD, Profesor del Departamento de Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, N.I. Pirogov RNRMU, Médico de la categoría de calificación más alta, Laureado del Premio del Ayuntamiento de Moscú, Secretario General de la Sociedad Médica Científica Rusa de Internistas (RSMSI). Teléfono: (495) 967-99-95. Correo electrónico: [mailbox@rnmot.ru](mailto:mailbox@rnmot.ru)