

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОКАШЛЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ РЕНГАЛИН У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)

ЗАЙЦЕВ АНДРЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-0934-7313, докт. мед. наук, профессор, заслуженный врач Российской Федерации, главный пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, тел. 8-916-588-32-12, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

ВИЗЕЛЬ АЛЕКСАНДР АНДРЕЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5028-5276, докт. мед. наук, проф., заслуженный врач РТ, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, 49; гл. специалист-пульмонолог МЗ РТ, лауреат Гос. премии РТ в области науки и техники (Казань, Россия), e-mail: lordara@mail.ru

ШАКИРОВА ГУЛЬНАЗ РИНАТОВНА, ORCID ID: 0000-0002-2551-5671, канд. мед. наук, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, 420012, Россия, г. Казань, ул. Бултерова, 49; врач-пульмонолог пульмонологического отделения ГАУЗ «Республиканская клиническая больница» Минздрава Республики Татарстан, 420000, Россия, г. Казань, ул. Оренбургский тракт, 138, Казань, тел.: +7-917-884-30-39, e-mail: adeleashakirova02@mail.ru

КУЛАГИНА ИРИНА ЦАЛИКОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5387-5244, канд. мед. наук, заведующая 20-м пульмонологическим отделением Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко Министрства обороны РФ, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, e-mail: irina-kulagina@mail.ru

ТЕРНОВСКАЯ НИНА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0003-3083-9635, врач-пульмонолог Главного военного клинического госпиталя им. академика Н.Н. Бурденко Министерства обороны РФ, Россия, 105094, Москва, Госпитальная пл., д. 3, тел. 8-903-175-89-29, e-mail: nina.vishna@yandex.ru

Реферат. Введение. Кашель является одним из основных симптомов новой коронавирусной инфекции. Известно, что развитие кашля при SARS-CoV-2 инфекции обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое, не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления, в связи с этим для лечения непродуктивного кашля при COVID-19 должны использоваться противокашлевые препараты. В тоже время, данных о клинической эффективности в купировании сухого кашля у пациентов с COVID-19 недостаточно, что и послужило поводом для проведения программы изучения симптоматической эффективности применения препарата Ренгалин в условиях реальной клинической практики. **Цель** - изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Ренгалин в сравнении со стандартной симптоматической противокашлевой терапией больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. В программу было включено 100 пациентов, из которых 50 участников принимали препарат Ренгалин, 50 пациентов составили 2-ю группу, в которой участники принимали другие препараты в качестве симптоматической противокашлевой терапии. Проводился анализ выраженности кашля по «Шкале тяжести кашля» исходно и в динамике на 4, 8 - е сутки заболевания. Безопасность терапии оценивалась на основании жизненно-важных показателей участников исследования, регистрировались нежелательные явления. **Результаты и их обсуждение.** Применение препарата Ренгалин сопровождалось более выраженным регрессом кашля у пациентов с COVID-19 по сравнению с другими противокашлевыми препаратами. В группе пациентов, принимавших Ренгалин, выраженность дневного кашля на 4-е сутки терапии составила 0.6 ± 0.8 баллов, тогда как во 2-й группе – 1.8 ± 1.1 балла. Выраженность ночного кашля на 4 сутки наблюдения в 1 группе составила 0.1 ± 0.3 , во 2-й – 0.4 ± 0.5 . В группе больных, получавших Ренгалин, количество больных с отсутствием кашля на фоне лечения составило 43 (86%), тогда как во 2-й группе – 27 (54%). На 8-е сутки наблюдения в первой группе все пациенты отметили регресс кашля, во 2 группе – 38 (76%). **Заключение.** Полученные результаты расширяют понимание о физиологии кашля у больных с COVID-19 и позволяют с успехом использовать препарат Ренгалин в клинической практике.

Ключевые слова: кашель, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), противокашлевые препараты.

Для ссылки: Клиническая эффективность противокашлевой терапии препаратом ренгалин у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) / А.А. Зайцев, А.А. Визель, Г.Р. Шакирова, и др. // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т.15, вып.4. – С. 33-43. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(4).33-43.

CLINICAL EFFICACY OF RENGALIN COUGH- SUPPRESSANT THERAPY IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19)

ZAITSEV ANDREY A., ORCID ID: 0000-0002-0934-7313, D. Med. Sci., Prof., Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Pulmonologist of the Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Gospitalnaya sq., 3, tel. 8-916-588-32-12, e-mail: a-zaicev@yandex.ru

VIZEL ALEXANDER A., ORCID ID: 0000-0001-5028-5276, RSCI Author ID:195447; H-index (RSCI) = 24, D. Med. Sci., Prof., Honored Doctor of Tatarstan Republic, Head of the Department of phthisiopulmonology of Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova St., 49; Head pulmonologist of Tatarstan Republic Ministry of Health, State Honoree of Tatarstan Republic in Science and Technics (Kazan, Russia), e-mail: lordara@mail.ru

SHAKIROVA GULNAZ R., ORCID ID: 0000-0002-2551-5671, Candidate of Medical Sciences, assistant professor, Phthisiopulmonology Department, Kazan State Medical University, 420012, Russia, Kazan, Butlerova St., 49; Pulmonologist of the Pulmonology Department of the Republican Clinical Hospital, Russia, 420000, Kazan, Orenburgsky Trakt St., 138, tel. 8-917- 884-30-39, e-mail: adeleashakirova02@mail.ru

KULAGINA IRINA TS., ORCID ID: 0000-0002-5387-5244, Candidate of Medical Sciences, Head of the 20th Pulmonology Department of the Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Gospitalnaya sq., 3, e-mail: irina-kulagina@mail.ru

TERNOVSKAYA NINA A., ORCID ID: 0000-0003-3083-9635, Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after Academician N.N. Burdenko, Russia, 105094, Moscow, Gospitalnaya sq l., 3, tel. 8-903-175-89-29, e-mail: nina.vishna@yandex.ru

Abstract. Introduction. Cough is one of the main symptoms of new coronavirus infection. It is known that cough development in SARS-CoV-2 infection is caused by lung epithelial cells that do not result in marked exudative inflammation, therefore, anti-cough medications should be used to treat non-productive cough in COVID-19. At the same time there is not enough data about clinical effectiveness in relieving dry cough in patients with COVID-19, and that was the reason for conducting program about symptomatic effectiveness of Rengalin in real clinical practice. **Aim.** The goal is to study the clinical efficacy and safety of Rengalin in comparison with standard symptomatic cough-suppressant therapy in COVID-19 patients. Material and methods. The program enrolled 100 patients, 50 of whom received the drug Rengalin and 50 patients formed the group 2, in which participants took other drugs as symptomatic cough-suppressant therapy. Cough severity was analyzed by "Cough severity scale" initially and in dynamics on the 4th, 8th day of the disease. Safety of therapy was assessed on the basis of vital signs of study participants, adverse events were recorded. **Results and discussion.** Use of Rengalin was accompanied by more expressed regression of cough in patients with COVID-19 in comparison with other anti-cough drugs. In the group of patients receiving Rengalin, severity of daytime cough on the 4th day of therapy made 0.6 ± 0.8 points, while in the 2nd group – 1.8 ± 1.1 points. Nocturnal cough on the 4th day of observation in the 1st group was 0.1 ± 0.3 , while in the 2nd group it was 0.4 ± 0.5 . In the group of patients who received Rengalin, the number of patients with absence of cough against the background of treatment was 43 (86%), while in group 2 – 27 (54%). On the 8th day of follow-up in the first group all patients noted regression of cough, in group 2 – 38 (76%). **Conclusion.** The results obtained expand the understanding of the physiology of cough in patients with COVID-19 and allow the successful use of Rengalin in clinical practice.

Keywords: cough, new coronavirus infection (COVID-19), anti-cough medications.

For references: Zaitsev AA, Vizel AA, Shakirova GR, Kulagina ITs, Ternovskaya NA. Clinical efficacy of Rengalin cough-suppressant therapy in patients with new coronavirus infection (COVID-19). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2022.15 (4):33-43. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(4).33-43.

Введение. До настоящего времени практическое здравоохранение находится в режиме готовности к новому подъёму заболеваемости вследствие продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Вновь в странах Европы закрываются границы, вводятся эпидемиологические ограничения и, вероятно, и в нашей стране не удастся этого избежать. Следует признать, что мы уже многое знаем о патогенезе COVID-19, сформированы представления о факторах риска тяжелого процесса, появляются объективные свидетельства эффективности ряда лекарственных стратегий (противовирусная, патогенетическая терапия) [1]. Однако, несмотря на 2-х летний период нашей работы, всеми экспертами и практическими специалистами признается факт, что в плане лечения заболевания остается достаточное количество серьезных проблем [2-3]. Среди них есть и объективные, касающиеся этиотропной противовирусной терапии, так как подобного рода препараты с хорошей клинической эффективностью появились относительно недавно. Есть и не решаемые до сегодняшнего дня крайне серьезные проблемы, связанные с неоправданным назначением антибиотиков у больных с COVID-19. В данном случае, несмотря на очевидные призывы медицинских сообществ [4], указывающих на необходимость сокращения применения антибиотиков при вирусной инфекции, подавляющее число больных, включая амбулаторных пациентов до сих пор получает данную терапию.

Но вот в чем казалось не должно быть никаких сомнений – это в режимах правильной симптоматической терапии. Ведь в данном случае речь идет о применении столь знакомых нам жаропонижающих препаратов и противокашлевых средств. Но и здесь есть очевидные проблемы. Так, наиболее рекомендуемый при вирусных инфекциях парацетамол в нашей стране нередко используется в режимах высокодозной терапии, тогда как его безопасные дозировки у взрослых составляют 1,5 г препарата в сутки.

Другой проблемой является нерациональная тактика лечения кашля у больных с новой коронавирусной инфекцией. Очевидно, что более 60% больных с COVID-19 предъявляют жалобы на кашель [1, 5-8] и получают соответствующее лечение. Более того, в случае поражения легких нередко являются случаи развития пневмоторакса, эпизодов десатурации

на фоне кашля, что диктует необходимость усиления респираторной поддержки. В самом начале пандемии клиническая картина заболевания позволила нам сразу сформировать направления этого лечения – противокашлевые препараты, так как кашель у пациентов с новой коронавирусной инфекцией не сопровождался отделением мокроты [1, 7, 8]. Результаты первых исследований легли в основу раздела в национальных рекомендациях, где именно противокашлевые средства играют основную роль в симптоматической терапии.

Однако, несмотря на это, ведение пациентов как с нетяжелым течением заболевания в амбулаторной практике, так и в условиях стационара начинается с назначения мукоактивных препаратов. Вероятно, негативное влияние, объясняющее столь нерациональную терапию, связано с нерешенными вопросами терминологии процесса, протекающего с поражением легких [2]. Напомним, что термин «пневмония» не отражает клинико-лабораторные и морфологические изменения, наблюдающиеся при новой коронавирусной инфекции и наиболее правильным является диагноз «вирусное поражение легких» [2, 3] без упоминания о пневмонии. Но на сегодняшний день, очевидно, что развитие кашля при SARS-CoV-2 инфекции обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое, как правило, не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления [2]. Под воздействием повреждающего действия вируса эпителиальные клетки дыхательных путей синтезируют и высвобождают множество факторов роста цитокинов, медиаторов воспаления, включая брадикинин и гистамин, которые, в свою очередь, воздействуют на рецепторы и ионные каналы на окончаниях чувствительных нервов в дыхательных путях, вызывая сухой кашель и повышая возбудимость этих нервов к последующему действию раздражителя [7, 9-11]. В этой связи для лечения непродуктивного кашля при COVID-19 должны использоваться противокашлевые препараты [12] – бутамират, леводропропизин, комбинация антител к брадикинину, морфину и гистамину – Ренгалин), а в значительно более редких случаях при наличии мокроты (присоединение бактериальной инфекции) – мукоактивные средства [1, 7, 8].

В тоже время, данных о клинической эффективности в купировании сухого кашля у пациентов с

COVID-19 недостаточно, что и послужило поводом для проведения наблюдательной неинтервенционной программы изучения симптоматической эффективности применения препарата Ренгалин в условиях реальной клинической практики при лечении кашля у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

Цель. Изучение клинической эффективности и безопасности применения препарата Ренгалин в сравнении со стандартной (реальная практика) симптоматической противокашлевой терапией больных новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материалы и методы. В программу включались госпитализированные в инфекционное отделение пациенты 18-75 лет, предъявляющие жалобы на сухой (непродуктивный) кашель на фоне подтвержденной медицинской документацией новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

В программу было включено 100 пациентов, из которых 50 участников принимали препарат Ренгалин по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней – 1 группа, 50 пациентов составили контрольную 2-ю группу, в которой участники принимали другие препараты в качестве симптоматической противокашлевой терапии (реальная клиническая практика – то есть врач самостоятельно принимал решение о назначении противокашлевой терапии). Чаще всего использовались следующие препараты - преноксдиазин – 36.0%, бутамират в различных лекарственных формах – 20%, растительные пастилки от кашля – 10%, бутамират в комбинации с гвайфенезином – 6%.

Для создания групп использовался метод простой рандомизации. Каждому последовательно включенному в исследование участнику присваивался соответствующий порядковый номер: нечетный номер (1, 3, 5 и так далее) составили 1 группу (Ренгалин); четные номера (2, 4, 6 и так далее) вошли во 2 группу.

Проводился анализ выраженности кашля по «Шкале тяжести кашля» (табл. 1) исходно и в динамике на 4, 8 - е сутки заболевания (визит 2 и 3, соответственно), а также оценивалось количество больных с купированным симптомом на 4, 8 - е сутки болезни. Скорость разрешения ночного кашля также проводилась в указанные сроки. Безопасность терапии оценивалась на основании жизненно-важных показателей участников исследования, регистрировались нежелательные явления (НЯ).

Программа выполнялась в соответствии с существующими правилами симптоматической терапии сухого (непродуктивного) кашля и утвержденными инструкциями по применению лекарственных препаратов. В связи с этим препарат назначали согласно зарегистрированным показаниям и отсутствием дополнительных инвазивных методов исследования, в рамках программы осуществлялось только простое информирование больного.

Статистический анализ произведен с помощью пакета SAS 9.4. Непрерывные показатели представлены в виде среднего, стандартного отклонения, минимума и максимума, а также медианы, если это указано явно. Их попарное сравнение осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона в силу ненормального распределения данных. Дискретные величины (например, доля пациентов с отсутствием кашля) представлены

в виде «количество (процент в группе)», их межгрупповые сравнения осуществлены с помощью точного критерия Фишера. Уровень статистической значимости установлен равным 0.05.

Таблица 1

Шкала тяжести кашля

Table 1

Coughing severity scale

Дневной кашель	Баллы
Нет кашля	0
Единичные (один – два) эпизоды кашля	1
Кратковременные эпизоды кашля более двух раз	2
Частый кашель, не влияющий на дневную активность	3
Частый кашель, снижающий дневную активность	4
Тяжелый кашель, при котором невозможна обычная активность	5
Ночной кашель (во время ночного сна)	Баллы
Нет кашля	0
Кашель, не прерывающий сон, или однократное пробуждение из-за кашля	1
Кашель, приводящий к прерыванию сна не более 2 раз	2
Кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз	3
Частое прерывание сна из-за кашля	4
Кашель, не дающий возможности заснуть	5

Результаты и их обсуждение. Исследуемые группы оказались сопоставимы по возрасту, гендерному распределению, наличию сопутствующей патологии. Из числа включенных в исследование было 56 мужчин и 44 женщины. Возраст, включенных в 1-ю группу пациентов, получающих Ренгалин, составил 54.7 ± 16.3 года, во 2-ю – 56.9 ± 15.3 лет. Рост обследуемых пациентов в 1 группе составил 168.4 ± 7.6 см, вес – 78.8 ± 16.0 кг, во 2-й группе – рост 168.8 ± 8.8 см, вес – 82.9 ± 15.1 кг. Напомним, что основными факторами риска прогрессирующего течения COVID-19 являются сопутствующие заболевания – ожирение, сахарный диабет и артериальная гипертензия [1, 3]. Пациентов с ожирением в 1 группе было 8 (16.0%), во второй – 11 (22.0%). Сахарный диабет был диагностирован у 10 (20%) пациентов 1 группы и 6 (12%) в группе 2. При этом сахарный диабет 1 типа наблюдался у больного в 1 группе, тогда как во 2-й все пациенты страдали диабетом 2 типа. Артериальная гипертензия диагностировалась у 24 участников 1 группы (50%) и у 33 во 2-й (66%). У подавляющего числа пациентов с COVID-19 регистрировались различные сопутствующие заболевания: число пациентов с хотя бы одним сопутствующим процессом в 1 группе составило 33 (66%), во 2-й – 39 (78%).

У всех пациентов на момент включения в исследование регистрировалась фебрильная температура тела, кашель, выраженных нарушений функции легких не определялось (все пациенты наблюдались в кожном отделении) – показатель SpO₂ в 1 группе составил 95.8 ± 2.1 %, во 2-й – 95.5 ± 2.0 % (табл. 2).

Clinical characteristics of patients enrolled in the program

Вит. Показатель	Визит	Показатель	Группа 1 (Ренгалин) N = 50	Группа 2 (другие препараты) N = 50
Температура, 0С	1	Среднее ± std откл	38.0 ± 0.6	38.0 ± 0.6
		Медиана	38	38
		Мин - Макс	36 - 39	37 - 40
	2	Среднее ± std откл	36.8 ± 0.4	36.8 ± 0.4
		Медиана	37	37
		Мин - Макс	36 - 38	36 - 39
	3	Среднее ± std откл	36.5 ± 0.2	36.6 ± 0.1
		Медиана	37	37
		Мин - Макс	36 - 37	36 - 37
Систолическое давление, мм рт.ст.	1	Среднее ± std откл	128.7 ± 20.1	128.2 ± 15.9
		Медиана	128	130
		Мин - Макс	100 - 190	95 - 170
	2	Среднее ± std откл	125.1 ± 12.6	125.5 ± 11.7
		Медиана	130	130
		Мин - Макс	100 - 150	100 - 140
	3	Среднее ± std откл	120.9 ± 11.5	122.4 ± 9.4
		Медиана	120	120
		Мин - Макс	100 - 150	100 - 140
Диастолическое давление, мм рт.ст.	1	Среднее ± std откл	81.0 ± 10.3	82.2 ± 11.3
		Медиана	80	83
		Мин - Макс	65 - 110	55 - 105
	2	Среднее ± std откл	79.1 ± 8.6	81.0 ± 7.0
		Медиана	80	80
		Мин - Макс	60 - 90	60 - 90
	3	Среднее ± std откл	77.6 ± 7.6	78.0 ± 6.1
		Медиана	80	80
		Мин - Макс	65 - 95	60 - 90
Сатурация, SpO2 (%)	1	Среднее ± std откл	95.8 ± 2.1	95.5 ± 2.0
		Медиана	96	96
		Мин - Макс	88 - 99	87 - 99
	2	Среднее ± std откл	95.5 ± 1.9	93.5 ± 13.6
		Медиана	95	95
		Мин - Макс	90 - 99	0 - 99
	3	Среднее ± std откл	96.4 ± 1.5	94.0 ± 14.0
		Медиана	96	96
		Мин - Макс	93 - 99	0 - 99
ЧСС, в мин.	1	Среднее ± std откл	86.5 ± 21.3	91.0 ± 15.9
		Медиана	89	89
		Мин - Макс	8 - 116	18 - 130
	2	Среднее ± std откл	78.7 ± 11.7	77.9 ± 15.9
		Медиана	80	81
		Мин - Макс	18 - 107	9 - 100
	3	Среднее ± std откл	74.3 ± 9.8	75.3 ± 10.8
		Медиана	76	76
		Мин - Макс	18 - 87	18 - 98

Вит. Показатель	Визит	Показатель	Группа 1 (Ренгалин) N = 50	Группа 2 (другие препараты) N = 50
Частота дыхания, в мин.	1	Среднее ± std откл	18.0 ± 1.5	18.0 ± 1.8
		Медиана	18	18
		Мин - Макс	16 - 22	16 - 24
	2	Среднее ± std откл	17.6 ± 1.5	17.6 ± 1.4
		Медиана	18	18
		Мин - Макс	16 - 20	16 - 20
	3	Среднее ± std откл	17.2 ± 1.2	17.1 ± 1.1
		Медиана	18	18
		Мин - Макс	16 - 20	16 - 20

Лабораторные показатели участников программы по группам представлены в таблице 3. Обращает на себя внимание высокий уровень С-реактивного белка в начале заболевания – 32.0 ± 19.7 мг/л в 1 группе и 34.7 ± 32.6 мг/л во 2-й, что указывает на выраженность системного воспалительного ответа, инициируемого вирусом SARS-CoV-2. Интересно, что уровень ферритина, который также используется в качестве критерия для назначения патогенетической терапии (глюкокортикостероиды (ГКС), моноклональные антитела) изначально был выше в 1-й группе – 44.1 ± 101.6 нг/мл, во 2-й – 27.6 ± 82.8 нг/мл, на втором визите в группе больных, получавших Ренгалин оказался на уровне 31.2 ± 92.2 нг/мл, тогда как во 2-й группе этот показатель составил – 57.2 ± 105.8 нг/мл. Мы проана-

лизировали методы лечения по группам и оказалось, что частота привлечения ГКС, моноклональных антител была сравнимой.

Примечательно, что уровень прокальцитонина (ПКТ) у всех пациентов при поступлении и в период госпитализации был менее 0,5 нг/мл, что соотносится с результатами ранее опубликованных работ [3] и вновь свидетельствует о нецелесообразности антимикробной терапии у подавляющего числа больных с новой коронавирусной инфекцией.

У всех пациентов выявлялись изменения в легких при компьютерной томографии, характерные для вирусного поражения в рамках COVID-19. Интересно, что выраженность кашля не зависела от объема поражения легочной ткани.

Лабораторные показатели пациентов по группам

Таблица 3

Laboratory indicators of patients by groups

Table 3

Показатель	Визит	Показатель	Группа 1 (Ренгалин) N = 50	Группа 2 (другие препараты) N = 50	T-критерий Стьюдента, P-value	Критерий Вил- коксона, P-value
Гемоглобин, г/л	1	Среднее ± std откл	130.0 ± 24.2	132.5 ± 18.2	0.5638	0.9856
		Медиана	136	134		
		Мин - Макс	46 - 168	77 - 164		
	2	Среднее ± std откл	127.5 ± 21.3	128.6 ± 17.3	0.7887	0.8004
		Медиана	133	130		
		Мин - Макс	69 - 162	77 - 161		
	3	Среднее ± std откл	129.2 ± 20.2	130.5 ± 18.6	0.7401	0.9597
		Медиана	134	132		
		Мин - Макс	69 - 156	72 - 162		
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	1	Среднее ± std откл	6.8 ± 2.3	6.6 ± 1.8	0.6542	0.7950
		Медиана	7	6		
		Мин - Макс	3 - 11	2 - 10		
	2	Среднее ± std откл	7.4 ± 3.1	7.4 ± 3.0	0.9486	0.8062
		Медиана	8	7		
		Мин - Макс	2 - 13	3 - 18		
	3	Среднее ± std откл	7.4 ± 2.5	7.5 ± 2.6	0.8046	0.8881
		Медиана	7	7		
		Мин - Макс	3 - 13	4 - 16		

Показатель	Визит	Показатель	Группа 1 (Рен-галин) N = 50	Группа 2 (другие препараты) N = 50	T-критерий Стьюдента, P-value	Критерий Вилкоксона, P-value
СРБ, мг/л	1	Среднее ± std откл	32.0 ± 19.7	34.7 ± 32.6	0.6194	0.9888
		Медиана	31	29		
		Мин - Макс	1 - 93	2 - 205		
	2	Среднее ± std откл	24.3 ± 19.0	24.3 ± 21.1	0.9936	0.9164
		Медиана	24	23		
		Мин - Макс	0 - 87	0 - 105		
	3	Среднее ± std откл	7.3 ± 7.3	7.1 ± 11.7	0.9304	0.4669
		Медиана	5	5		
		Мин - Макс	0 - 45	0 - 82		
ПКТ, нг/мл	1	Среднее ± std откл	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.1	0.4214	0.8711
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 2	0 - 1		
	2	Среднее ± std откл	0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.1	0.3535	0.5211
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 2	0 - 0		
	3	Среднее ± std откл	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.2886	0.1637
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 0	0 - 0		
Ферритин, нг/мл	1	Среднее ± std откл	44.1 ± 101.6	27.6 ± 82.8	0.3766	0.4192
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 420	0 - 373		
	2	Среднее ± std откл	31.2 ± 92.2	57.2 ± 105.8	0.1949	0.0573
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 420	0 - 373		
	3	Среднее ± std откл	13.1 ± 64.7	19.8 ± 65.6	0.6072	0.2669
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 338	0 - 301		
АСТ, Ед/л	1	Среднее ± std откл	24.8 ± 12.5	27.4 ± 17.2	0.3952	0.5377
		Медиана	20	22		
		Мин - Макс	8 - 71	0 - 94		
	2	Среднее ± std откл	23.5 ± 14.2	21.9 ± 12.6	0.5529	0.6872
		Медиана	21	20		
		Мин - Макс	0 - 75	0 - 71		
	3	Среднее ± std откл	26.0 ± 15.7	29.7 ± 24.7	0.3843	0.4623
		Медиана	24	27		
		Мин - Макс	0 - 85	0 - 178		
АЛТ, Ед/л	1	Среднее ± std откл	23.0 ± 11.8	26.2 ± 17.3	0.2832	0.3796
		Медиана	21	22		
		Мин - Макс	7 - 73	0 - 102		
	2	Среднее ± std откл	22.3 ± 12.0	24.8 ± 16.6	0.3900	0.6769
		Медиана	21	21		
		Мин - Макс	0 - 66	0 - 102		
	3	Среднее ± std откл	31.7 ± 22.1	42.9 ± 51.0	0.1616	0.1917
		Медиана	26	30		
		Мин - Макс	0 - 124	0 - 319		

Показатель	Визит	Показатель	Группа 1 (Ренгалин) N = 50	Группа 2 (другие препараты) N = 50	T-критерий Стьюдента, P-value	Критерий Вилкоксона, P-value
Д-димер, нг/мл	1	Среднее ± std откл	0.4 ± 0.5	0.4 ± 0.9	0.7254	0.3639
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 2	0 - 5		
	2	Среднее ± std откл	0.4 ± 0.5	0.5 ± 0.9	0.4339	0.8556
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 2	0 - 5		
	3	Среднее ± std откл	0.2 ± 0.2	0.2 ± 0.3	0.8779	0.6163
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 1	0 - 1		
ИЛ-6, пг/мл	1	Среднее ± std откл	2.6 ± 8.3	2.6 ± 9.0		
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 41	0 - 39		
	2	Среднее ± std откл	0.3 ± 2.1	0.0 ± 0.0		
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 15	0 - 0		
	3	Среднее ± std откл	0.3 ± 2.1	0.0 ± 0.0		
		Медиана	0	0		
		Мин - Макс	0 - 15	0 - 0		

В исследование включались только пациенты с жалобами на непродуктивный (сухой) кашель, выраженность которого составила по шкале тяжести кашля 2.9 ± 1.0 баллов в 1 группе (Ренгалин), 2.8 ± 0.9 баллов во 2-й группе, что требовало назначения симптоматической противокашлевой терапии (табл. 4).

В группе 2 применялись различные противокашлевые препараты (реальная клиническая практика) – чаще всего использовались: преноксдиазин – 36.0%, бутамират в различных лекарственных формах – 20%, растительные пастилки от кашля – 10%, бутамират в комбинации с гвайфенезином – 6% и другие препараты, включая мукоактивные средства в 28%.

На визите 2 (4-е сутки) отмечено значимое уменьшение выраженности, как дневного, так и ночного кашля у подавляющего числа пациентов. При этом выраженность дневного кашля на 4-е сутки терапии

в группе 1 (пациенты, принимавшие ренгалин) составила 0.6 ± 0.8, тогда как во 2-й группе – 1.8 ± 1.1 (p < 0.0001). Выраженность ночного кашля на 4 сутки наблюдения в 1 группе составила 0.1 ± 0.3, во 2-й – 0.4 ± 0.5 (p = 0.0038). Суммарно, учитывая и дневной и ночной кашель, выраженность симптома на визите 2 в 1 группе составила 0.7 ± 1.1, тогда как во второй группе этот показатель был равен 2.2 ± 1.5 (p < 0.0001). Таким образом, применение Ренгалина сопровождалось более выраженным регрессом кашля у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (табл. 4).

На визите 3 (8-е сутки) выраженность дневного кашля в 1 группе составила 0.1 ± 0.3, во второй – 0.7 ± 1.0 балла (p = 0.0004); ночной кашель – 1 группа 0, во 2-й группе – 0.1 ± 0.2 балла (p = 0.0822), что также указывает на эффективность противокашлевой терапии, более значимой в случае применения Ренгалина.

Динамика тяжести кашля у пациентов с COVID-19 по визитам

Таблица 4

Table 4

Dynamics of cough severity in patients with COVID-19 by visit

Характеристика	Визит	Группа 1 (ренгалин) N = 50	Группа 2 (другие препараты) N = 50	Критерий Вилкоксона, P-value
Дневной кашель	Визит 1	2.9 ± 1.0 2 - 5	2.8 ± 0.9 2 - 5	0.759
	Визит 2	0.6 ± 0.8 0 - 3	1.8 ± 1.1 0 - 4	<.0001
	Визит 3	0.1 ± 0.3 0 - 1	0.7 ± 1.0 0 - 3	0.0004
Ночной кашель	Визит 1	1.0 ± 0.5 0 - 3	0.9 ± 0.5 0 - 2	0.8094
	Визит 2	0.1 ± 0.3 0 - 1	0.4 ± 0.5 0 - 2	0.0038
	Визит 3	0.0 ± 0.0 0 - 0	0.1 ± 0.2 0 - 1	0.0822

Характеристика	Визит	Группа 1 (ренгалин) N = 50	Группа 2 (другие препараты) N = 50	Критерий Вилкоксона, P-value
Суммарно	Визит 1	3.8 ± 1.3 2 - 8	3.7 ± 1.1 2 - 6	0.8902
	Визит 2	0.7 ± 1.1 0 - 4	2.2 ± 1.5 0 - 5	<.0001
	Визит 3	0.1 ± 0.3 0 - 1	0.7 ± 1.1 0 - 3	0.0004

Примечание. Данные представлены в виде «среднее ± std. откл, минимум – максимум».

Повизитные сравнения с помощью критерия Вилкоксона (рис. 1 – 3) показали более значимые различия по тяжести дневного кашля на 2 и 3 визитах в 1 группе. По тяжести ночного кашля группы значительно различались лишь на 2 визите (4-е сутки), что связано с практически полным разрешением симптома в обеих группах к 3 визиту. Суммарная динамика выраженности кашля повторяет таковую для дневного кашля – более эффективное лечение с использованием Ренгалина. Формальное применение дисперсионного анализа для оценки динамики кашля «в целом» показало значимость взаимодействия факторов «Визит» и «Препарат» как для дневного, так и для ночного кашля, что указывает на продемонстрированные различия в динамике показателя. На графиках отображены средние и соответствующие им доверительные интервалы.

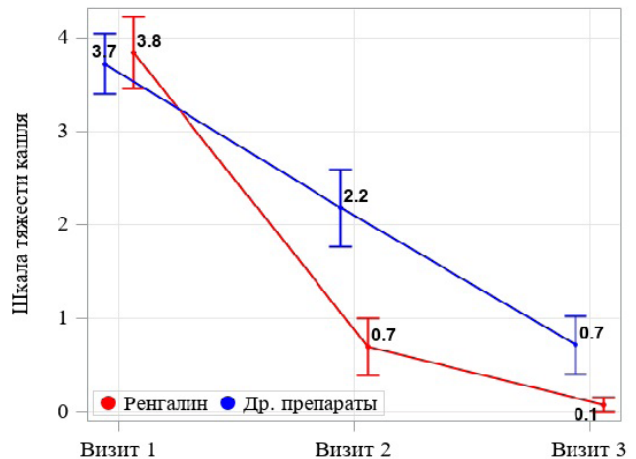


Рис. 3. Динамика тяжести кашля суммарно по группам
Fig. 3. Cough severity dynamics cumulatively by groups

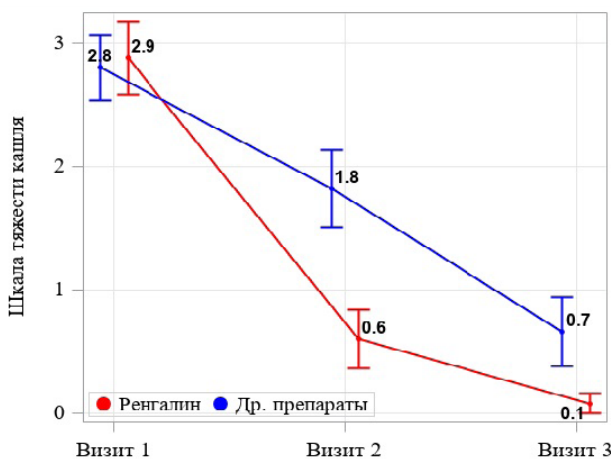


Рис. 1. Динамика тяжести дневного кашля по группам
Fig. 1. Dynamics of daily cough severity by groups

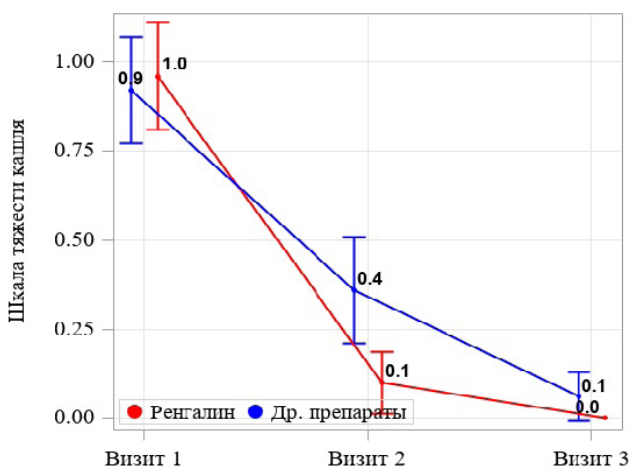


Рис. 2. Динамика тяжести ночного кашля по группам
Fig. 2. Dynamics of nocturnal cough severity by groups

В ходе проведенного анализа по показателю «доля пациентов с отсутствием жалоб на кашель» на визите 2 (4-е сутки) и 3 (8-сутки) были получены значимые различия в количестве пациентов с отсутствием дневного кашля в группе 1 (табл. 5).

На визите 2 количество пациентов с отсутствием кашля в 1 группе составило 43 (86%), тогда как во 2-й группе – 27 (54%). На визите 3 (8-е сутки наблюдения) в первой группе все пациенты отметили регресс кашля, во 2 группе – 38 (76%) пациентов (то есть 12 больных продолжили прием противокашлевых препаратов).

Таблица 5
Доля пациентов с отсутствием кашля (0-1 балла по «Шкале тяжести кашля») **Table 5**

Proportion of patients with no cough (0-1 point «Coughing severity scale»)

Время суток	Визит	Группа 1 (Ренгалин) N = 50	Группа 2 (другие препараты) N = 50	Точный критерий Фишера, P-value
День	Визит 1	0 (0%)	0 (0%)	-
	Визит 2	43 (86%)	27 (54%)	0.000887
	Визит 3	50 (100%)	38 (76%)	0.000231
Ночь	Визит 1	46 (92%)	45 (90%)	1
	Визит 2	50 (100%)	49 (98%)	1
	Визит 3	50 (100%)	50 (100%)	-
Суммарно	Визит 1	0 (0%)	0 (0%)	-
	Визит 2	42 (84%)	24 (48%)	0.000267
	Визит 3	50 (100%)	38 (76%)	0.000231

На рисунке 4 в графическом отражении присутствует кашля (0-1 балл по «Шкале тяжести кашля»). представлена доля пациентов с наличием/от-

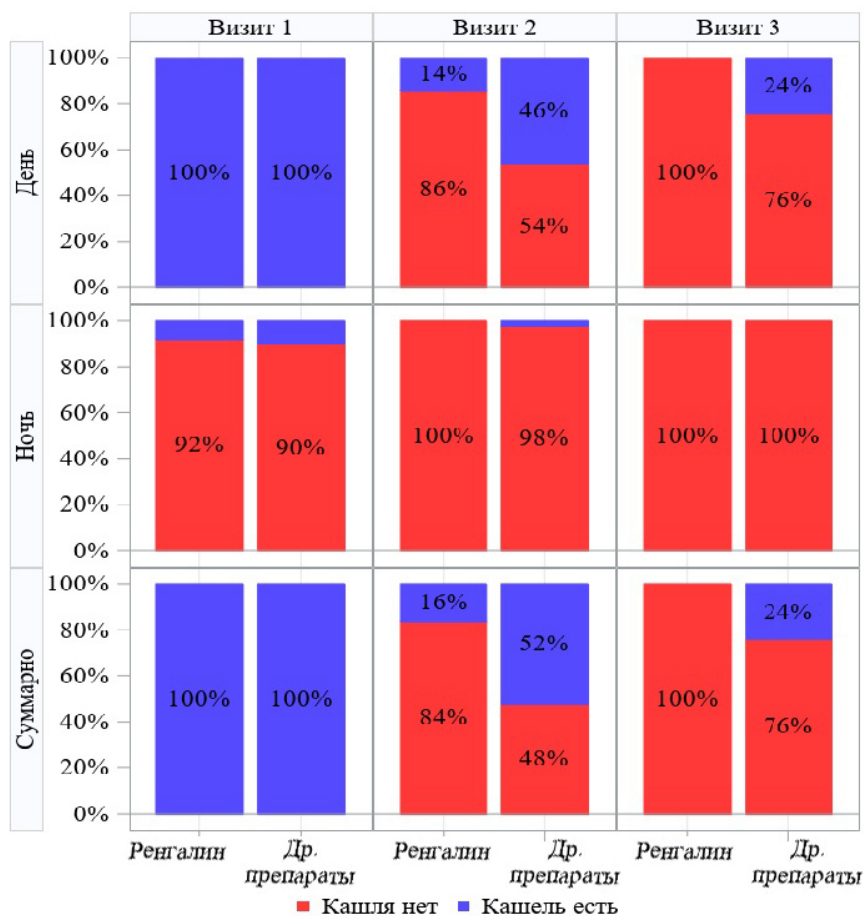


Рис. 4. Доля пациентов с наличием/отсутствием кашля (0-1 балл по «Шкале тяжести кашля») Fig. 4. Proportion of patients with or without cough (0-1 point «Coughing severity scale»)

Важно, что продуктивный кашель (с отхождением слизистой или гнойной мокроты) не был зарегистрирован ни у одного из пациентов ни на одном из визитов!, что очевидно, подтверждает ранее опубликованные наблюдения о преимущественно непродуктивном (сухом) характере кашля у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [7, 12].

Динамика других симптомов на фоне проводимой терапии представлена в таблице 6. Напомним, что выраженность одышки оценивалась по шкале, где 0 – Нет

или при выраженной физической нагрузке, 1 – при быстрой ходьбе по ровной поверхности или при обычном темпе ходьбы в невысокую горку, 2 – требует замедления ходьбы, 3 – необходимость остановиться при ходьбе на 100 метров или подъеме на 1 этаж, 4 – затруднение при минимальном движении (одевание, самообслуживание). Выраженность такого проявления, как общая слабость, также оценивалась на визитах согласно субъективным данным, предоставляемых пациентом: 0 – нет, 1 – слабо выраженная, 2 – умеренно выраженная, 3 – выраженная.

Таблица 6
Динамика других клинических симптомов (одышка, общая слабость) у пациентов с COVID-19 в ходе лечения
Table 6
Dynamics of other clinical symptoms (dyspnea, general weakness) in patients with COVID-19 during treatment

Симптом	Визит	Показатель	Группа 1 (Ренгалин) N = 50	Группа 2 (другие препараты) N = 50	Критерий Вилкоксона, P-value
Одышка	1	Среднее ± std откл	0.5 ± 0.9	0.5 ± 0.8	0.6415
		Мин - Макс	0 - 3	0 - 3	
	2	Среднее ± std откл	0.3 ± 0.7	0.2 ± 0.5	0.4222
		Мин - Макс	0 - 3	0 - 2	
	3	Среднее ± std откл	0.1 ± 0.4	0.2 ± 0.5	0.7364
		Мин - Макс	0 - 2	0 - 2	

Общая слабость	1	Среднее \pm std откл	2.2 \pm 0.5	2.2 \pm 0.6	0.9966
		Мин - Макс	1 - 3	0 - 3	
	2	Среднее \pm std откл	1.5 \pm 0.6	1.5 \pm 0.6	0.7838
		Мин - Макс	0 - 2	0 - 2	
	3	Среднее \pm std откл	0.7 \pm 0.5	0.7 \pm 0.5	0.5385
		Мин - Макс	0 - 2	0 - 2	

У пациентов с COVID-19 регистрировались различные нежелательные явления на фоне проводимой терапии. Чаще всего наблюдалось повышение активности печеночных трансаминаз, повышение уровня глюкозы в крови и повышение артериального давления. Однако все наблюдались у пациентов, которые получали глюкокортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон) и в более редких случаях антимикробные препараты (2 и 5 больных в 1 и 2 группах, соответственно). По мнению врачей нежелательных явлений, связанных с противокашлевой терапией, не отмечено.

Таким образом, согласно полученным результатам, непродуктивный кашель беспокоил значительное количество пациентов с новой коронавирусной инфекцией, при этом его выраженность по шкале тяжести кашля (2-5 баллов), требующая приема противокашлевых средств, регистрировалась также широко – порядка 70% больных нуждались в данной симптоматической терапии. В группе 1 на момент включения в программу выраженность кашля составила 2.9 ± 1.0 баллов, в группе 2 – 2.8 ± 0.9 баллов.

Чрезвычайно важно, что на протяжении всего периода наблюдения за пациентами продуктивный кашель (с отхождением слизистой или гнойной мокроты) не был зарегистрирован ни у одного больного, что подтверждает ранее опубликованные наблюдения о преимущественно непродуктивном (сухом) характере кашля у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [7, 12] и правильность выбранной стратегии для симптоматической терапии – противокашлевые препараты [1, 7, 8, 12].

В России и странах СНГ зарегистрирован препарат Ренгалин, содержащий технологически обработанные антитела к гистамину, морфину и брадикинину в высоких разведениях. В ряде клинических исследований препарат продемонстрировал хорошую эффективность, сравнимую с действием кодеинсодержащих препаратов [13]. Известны результаты плацебо-контролируемого исследования, где было показано значимое уменьшение продолжительности кашля у больных с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и лучшая эффективность Ренгалина согласно шкале тяжести кашля по сравнению с плацебо [14]. Весьма интересными в этом плане представляются результаты работы, показавшей эффективность данного лекарственного средства в купировании постинфекционного кашля [15], где авторами был сделан вывод о том, что использование Ренгалина обеспечивало более быстрый и выраженный терапевтический эффект при лечении по сравнению с альтернативным режимом противокашлевой терапии.

Стоит заметить, что пандемия новой коронавирусной инфекции до настоящего времени характеризуется целым рядом проблем в вопросах лечения, среди которых и неоправданная антимикробная терапия, и нерациональная тактика применения противокашлевых препаратов. Первые публикации, посвященные кашлю при COVID-19, продемонстрировали эффективность и целесообразность применения именно противокаш-

левых средств для купирования кашля при COVID-19, что и послужило популяризацией выбранного направления на страницах национальных рекомендаций [1, 7, 12]. В числе рекомендуемых средств упоминались бутамират, леводропропизин, комбинация антител к брадикинину, морфину и гистамину – Ренгалин). В тоже время практические специалисты заинтересованы в получении объективных данных об эффективности данных средств в купировании кашля при новой коронавирусной инфекции. На сегодняшний день доступны результаты работ, подтвердивших эффективность и безопасность применения леводропропизина у больных с COVID-19 [16-17]. В нашем исследовании применение препарата Ренгалин сопровождалось более выраженным регрессом кашля у пациентов с новой коронавирусной инфекцией по сравнению с другими противокашлевыми препаратами. Так, в группе пациентов, принимавших Ренгалин, выраженность дневного кашля на 4-е сутки терапии составила 0.6 ± 0.8 баллов, тогда как во 2-й группе – 1.8 ± 1.1 балла ($p < 0.0001$). Выраженность ночного кашля на 4 сутки наблюдения в 1 группе составила 0.1 ± 0.3 , во 2-й – 0.4 ± 0.5 ($p = 0.0038$). Суммарно, учитывая дневной и ночной кашель, выраженность симптома на визите 2 в 1 группе составила 0.7 ± 1.1 , тогда как во второй группе этот показатель был равен 2.2 ± 1.5 ($p < 0.0001$). Значимые различия наблюдались в количестве пациентов с отсутствием жалоб на кашель на визитах 2 (4-е сутки) и 3 (8-сутки). В группе Ренгалина количество больных с отсутствием кашля на фоне лечения (визит 2) составило 43 (86%), тогда как во 2-й группе – 27 (54%). На 8-е сутки наблюдения в первой группе все пациенты отметили регресс кашля, во 2 группе – 38 (76%).

Заключение. Очевидно, что полученные результаты, с одной стороны, расширяют наше понимание о физиологии кашля у больных с COVID-19, а с другой, позволяют с успехом использовать противокашлевой препарат Ренгалин в клинической практике.

Прозрачность исследования. Программа проводилась при поддержке фармацевтической компании ООО «НПФ Материя Медика Холдинг». Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Протокол программы был одобрен локальным этическим комитетом центра.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы получили грант на проведение программы.

Список литературы / References.

1. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации. – 2022. - Версия 15 (22.02.2022). [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) [Prevention, diagnosis and treatment

- of a new coronavirus infection (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendacii [Temporary guidelines]. 2022; 15. (In Russ.).
2. Зайцев А.А. Письмо в редакцию // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. - № 22(2). – С.84-86. [Zaitsev AA. Pis'mo v redakciyu [Letter to the editor]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2020; 22(2):84-86. (In Russ.)]. DOI: 10.36488/ctac.2020.2.84-86
 3. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л., и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19 // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2020. – Т. 22. № 2. - С.88-91. [Zaitsev AA, Goluhova EZ, Mamalyga ML, et al. Effektivnost' pul's-terapii metilprednizolonom u pacientov s COVID-19 [Efficacy of pulse therapy with methylprednisolone in patients with COVID-19]. Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya himioterapiya [Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy]. 2020; 22(2): 88-91. (In Russ.)]. DOI: 10.36488/ctac.2020.2.88-91
 4. Зайцев А.А., Яковлев С.В., Козлов Р.С., и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // Терапевтический архив. – 2020. - Т. 92, № 11. С.4. [Zaitsev AA, Yakovlev SV, Kozlov RS, et al. O primenении antibakterial'noi terapii u pacientov s novoi koronavirusnoi infekciei COVID-19 [The use of antibiotic therapy in patients with the new coronavirus infection COVID-19]. Terapevticheskij arhiv [The Therapeutic Archive]. 2020; 92(11): 4. (In Russ.)].
 5. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. BMJ. 2020; 369:m1461. DOI: 10.1136/bmj.m1461
 6. Lovato A, Filippis C. Clinical Presentation of COVID-19: A Systematic Review Focusing on Upper Airway Symptoms. Ear, Nose & Throat J. 2020; 99(5): 569-576. DOI: 10.1177/0145561320920762
 7. Оковитый С. В., Суханов Д. С., Зайцев А. А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии (обзор) // Пульмонология. - 2022. - Т. 32. № 2. - С.232-238. [Okovityj SV, Suhanov DS, Zajcev AA. Kashaľ pri novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19): racional'nye podhody k farmakoterapii (obzor) [Cough in a new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy (review)]. Pul'monologiya [Pulmonology]. 2022; Т. 32(2): 232-238. (In Russ.)].
 8. Авдеев С.Н., Адамян Л.В., Алексеева Е.И., и др. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Временные методические рекомендации. -2021. - Версия 13.1 (17.11.2021). [Avdeev SN, Adamyan LV, Alekseeva EI, et al. Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii (COVID-19) // Vremennye metodicheskie rekomendacii [Prevention, diagnosis and treatment of a new coronavirus infection (COVID-19) // Temporary guidelines]. 2021; 13.1. (In Russ.)].
 9. Zaccane EJ, Lieu T, Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. PLoS One. 2016; 11(5): e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526
 10. Deng Z, Zhou W, Sun J. et al IFN-γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. Am J Respir Crit Care Med. 2018; 198(7): 868-879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC
 11. Patil MJ, Ru F, Sun H. et al Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. J Physiol. 2020; 598(23): 5541-5554. DOI: 10.1113/JP280276
 12. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., и др. Кашель: Методические рекомендации для врачей // М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко. - 2021. [Zajcev AA, Okovityj SV, Miroshnichenko NA, Kryukov EV. Kashaľ': Metodicheskie rekomendacii dlya vrachej [Cough: Guidelines for Physicians]. GVKG im. N.N.Burdenko. 2021. (In Russ.)].
 13. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М. и др. Ренгалин - новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями // Антибиотики и Химиотерапия. – 2015. - 60(1-2). – С.19-26. [Akopov AL, Aleksandrova EB, Il'kovich MM, et al. Rengalin - novyj effektivnyj i bezopasnyj preparat v lechenii kashlya. Rezul'taty mnogocentrovogo sravnitel'nogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya u bol'nyh s ostrymi respiratornymi infekcijami [Regaline - a new effective and safe drug in the treatment of cough. Results of a multicenter comparative clinical trial in patients with acute respiratory infections]. Antibiotiki i Himioterapiya [Antibiotics and Chemotherapy]. 2015; 60(1-2): 19-26. (In Russ.)].
 14. Хамитов Р.Ф., Илькович М.М., Акопов А.Л. и др. Результаты многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности применения Ренгалина для лечения кашля при острой респираторной инфекции у взрослых пациентов // Терапия. - 2019. - Т. 5. No 1 (27). - С.125–140. [Hamitov RF, Il'kovich MM, Akopov AL. et al. Rezul'taty mnogocentrovogo randomizirovannogo dvojnogo slepogo placebo-kontroliruemogo issledovaniya effektivnosti i bezopasnosti primeneniya Rengalina dlya lecheniya kashlya pri ostroi respiratornoj infekcii u vzroslyh pacientov [Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the efficacy and safety of Rengalin for the treatment of cough in acute respiratory infection in adult patients]. Terapiya [Therapy]. 2019; 5(27): 125–140. (In Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2019.1.125-140
 15. Вершинина М.В., Нечаева Г.И. Сравнительная эффективность терапии инфекционного и постинфекционного кашля при острых респираторных инфекциях у взрослых // ПМЖ. - 2016. - Т. 24. No 16. - С.1073–1081. [Vershinina MV, Nechaeva GI. Sravnitel'naya effektivnost' terapii infekcionnogo i postinfekcionnogo kashlya pri ostryh respiratornyh infekcijah u vzroslyh [Comparative effectiveness of therapy of infectious and post-infectious cough in acute respiratory infections in adults]. 2016. Т. 24(16): 1073–1081. (In Russ.)].
 16. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения // Практическая пульмонология. – 2020. - №2. - С.78-86. [Zaitsev AA. Kashaľ': problemy i resheniya [Cough: problems and solutions]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]. 2020; 2: 78-86. (In Russ.)].
 17. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности левопронта в лечении непродуктивного кашля // Практическая пульмонология. -2021. - №2. – С.65-74. [Budnevskij AV, Ovsvannikov ES, Fejgel'man SN. Issledovanie effektivnosti levopronta v lechenii neproduktivnogo kashlya [Study of Levopront efficacy in the treatment of non-productive cough]. Prakticheskaya pul'monologiya [Practical pulmonology]. 2021; 2: 65-64. (In Russ.)].