

Новые лечебные технологии в терапии кашля: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования

Е.А. Полякова^{1,2}, С.Е. Ушакова³, С.В. Оковитый⁴, А.А. Зайцев^{5,6}, М.И. Багаева⁷

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Ивановский государственный медицинский университет» Минздрава России, Иваново, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)» Минобрнауки России, Москва, Россия;

⁶ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия;

⁷АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Аннотация

Цель. Изучить эффективность и безопасность применения препарата Эладис® в сравнении с плацебо у пациентов с непродуктивным кашлем.

Материалы и методы. В клиническое исследование III фазы включены 250 пациентов в возрасте 18–65 лет с непродуктивным кашлем на фоне острой респираторной вирусной инфекции с поражением верхних дыхательных путей или острого бронхита. Пациенты рандомизированы на 2 группы по 125 человек: группа 1 получала Эладис® (таблетки 40 мг), группа 2 – плацебо, соответствующее препарату. Исследуемые препараты применяли по 1 таблетке 2 раза в сутки на протяжении 7–14 дней. После завершения лечения осуществляли последующее наблюдение за пациентами (день 7±2), в ходе которого оценивали влияние терапии на частоту приступов кашля, частоту и выраженность дневного и ночного кашля, тяжесть кашля, сроки клинического излечения кашля, а также влияние на выраженность основных симптомов острой респираторной вирусной инфекции.

Результаты и заключение. Результаты проведенного исследования демонстрируют общую эффективность и статистически значимое превосходство препарата Эладис® над плацебо: выявлены достоверные различия между исследуемыми группами в отношении доли пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на ≥50% к дню 5 ($p < 0,0001$). Клиническое излечение кашля в группе препарата Эладис® наступало на 2 сут раньше. Отмечены снижение частоты приступов кашля и уменьшение его тяжести более чем на 3,5 балла уже к дню 5 лечения. Все приведенные результаты продемонстрированы на фоне высокой безопасности препарата.

Ключевые слова: кашель, кашлевая гиперчувствительность, острая респираторная вирусная инфекция, противокашлевая терапия, Эладис

Для цитирования: Полякова Е.А., Ушакова С.Е., Оковитый С.В., Зайцев А.А., Багаева М.И. Новые лечебные технологии в терапии кашля: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования. Терапевтический архив. 2024;96(6):614–621. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202804

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Введение

В настоящее время кашель – одна из самых распространенных жалоб пациентов в амбулаторной практике и наиболее частая причина обращения за медицинской помощью [1]. Известно, что заболеваемость острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) среди взрослых составляет 2–3 эпизода в год, а большинство больных предьявляют жалобы на кашель [1–3]. Хронический ка-

шель (ХК) также является серьезной проблемой для практического здравоохранения различных стран мира в связи с тем, что число страдающих им достигает 10% общей популяции [1, 4–6].

По продолжительности кашель бывает острым, подострым или ХК, а также выделяют непродуктивный кашель – НПК, продуктивный кашель – ПК (с отделением секрета из нижних дыхательных путей – ДП) [1, 7]. В случае

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Багаева Мадина Ибрагимовна – мед. советник АО «Валента Фарм». E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com

✉ Madina I. Bagaeva. E-mail: madina.bagaeva@valentapharm.com; ORCID: 0000-0002-4577-1832

Полякова Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии ФГБОУ ВО «Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова», вед. науч. сотр. Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»

Ekaterina A. Polyakova. ORCID: 0000-0002-3231-6152

Ушакова Светлана Евгеньевна – д-р мед. наук, доц., зав. каф. поликлинической терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Ивановский ГМУ»

Svetlana E. Ushakova. ORCID: 0000-0002-8903-0948

Оковитый Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. фармакологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО СПбХФУ

Sergey V. Okovityy. ORCID: 0000-0003-4294-5531

Зайцев Андрей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии (с курсом аллергологии) ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ», проф. каф. госпитальной терапии N² ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Andrey A. Zaytsev. ORCID: 0000-0002-0934-7313

New medical technologies in cough therapy: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial

Ekaterina A. Polyakova^{1,2}, Svetlana E. Ushakova³, Sergey V. Okovityy⁴, Andrey A. Zaytsev^{5,6}, Madina I. Bagaeva⁷

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

³Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia;

⁴Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Russian Biotechnological University, Moscow, Russia;

⁶Russian University of Medicine, Moscow, Russia;

⁷Valenta Pharm Pharmaceutical Company, JSC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To study the efficacy and safety of Eladis® in comparison with placebo in patients with non-productive cough.

Materials and methods. A phase III clinical trial enrolled 250 patients aged 18–65 years with acute respiratory viral infection with upper respiratory tract involvement or acute bronchitis. Patients were randomized into 2 groups of 125 subjects: group 1 received Eladis® (40 mg tablets), group 2 received a matching placebo. The patients received the study drugs 1 tablet BID for 7–14 days. After the treatment, patients were followed up (day 7±2) to assess the effect of therapy on the frequency of coughing attacks, the frequency and severity of daytime and nocturnal cough, the severity of cough, the duration of clinical cough cure, and the effect on the severity of the main acute respiratory viral infection symptoms.

Results and conclusion. The results of the study demonstrate the overall efficacy and statistically significant superiority of Eladis® over placebo: there were significant differences between the study groups in the proportion of patients who decreased the coughing attack frequency by ≥50% by day 5 ($p < 0.0001$). In addition, the clinical cure of cough in the Eladis® group occurred 2 days earlier: the median time was 6 days, vs 8 days in placebo group. There was a decrease in the frequency of cough attacks and a decrease in its severity by more than 3.5 points by day 5 of treatment. All the effects were associated with high safety of the drug.

Keywords: cough, cough hypersensitivity, acute respiratory viral infections, antitussive therapy, Eladis

For citation: Polyakova EA, Ushakova SE, Okovityy SV, Zaytsev AA, Bagaeva MI. New medical technologies in cough therapy: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):614–621. DOI: 10.26442/00403660.2024.06.202804

ПК данный рефлекс является защитным механизмом организма, способствующим очищению ДП от патологически измененного секрета [1]. В числе таких клинических ситуаций упоминаются пневмония, обострение хронического бронхита (ХБ) или хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Напротив, при ОРВИ характерно поражение верхних ДП (эпителия полости носа, параназальных синусов) с развитием ринореи [1–3, 8] и НПК. В рассматриваемом случае, на наш взгляд, наиболее уместен термин «неэффективный кашель», отражающий цель терапии – назначение препаратов, снижающих его выраженность, т.е. противокашлевых средств (ПКС) [1, 3].

Следует отметить, что за последние десятилетия биологические и клинические представления о механизмах кашля и возможностях его терапии претерпели ряд изменений. Если в формировании острого кашля ведущую роль единогласно отводят возбудителям респираторных инфекций, то представление об этиологии и патофизиологии ХК менялось от десятилетия к десятилетию. В 2014–2015 гг. сформирована парадигма кашлевой гиперчувствительности (КГ), согласно которой ХК является результатом низкого порога возбудимости кашлевых рецепторов. В развитии КГ важное значение отводится С-волокам, реагирующим на химическое раздражение и провоспалительные медиаторы, а также Ад-кашлевым рецепторам, реагирующим на механическое раздражение [9].

Большое значение в формировании КГ придается рецепторам, представляющим собой катионные каналы транзитного рецепторного потенциала (Transient Receptor Potential channels – TRP). К ним относятся ваниллоидные рецепторы 1-го типа (TRPV1) и анкириновые рецепторы 1-го типа (TRPA1), которые нередко солокализируются и, помимо стимуляции воспалительными медиаторами и вирусами, способны реагировать на низкий уровень кислотности, высокую температуру, холод, различного рода

химические раздражители [1, 10, 11]. Экспрессия таких кашлевых рецепторов, в том числе TRPV1 и TRPA1, может повышаться на фоне ОРВИ, что делает их перспективной мишенью фармакотерапии управления кашлем [12].

Острые и хронические воспалительные заболевания ДП нередко характеризуются чрезмерной тканевой экспрессией цитокинов и хемокинов. Зачастую хемотаксическая активность цитокинов зависит от модифицированного N-конца полипептида, как, например, у моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (monocyte chemoattractant protein 1 – MCP-1, CCL2). Такая модификация, происходящая под влиянием Гольджи-резидентной глутаминилциклазы человека, повышает устойчивость хемокинов семейства MCP к N-концевой деградации аминопептидазами, облегчает активацию рецептора и передачу сигнала [12]. Под влиянием хемокинов семейства MCP активируется хемотаксис моноцитов, увеличивается миграция эозинофилов в ткань легкого и активируются дегрануляции тучных клеток, что способствует развитию воспаления. Кроме того, MCP-1 увеличивает содержание 2 основных муцинов ДП – MUC5AC и MUC5B, гиперпродукция которых способна нарушать нормальную работу цилиарного аппарата [13]. Соответственно, фармакологическое воздействие, направленное на снижение образования хемокинов данной группы, способно контролировать воспаление при различных острых и хронических процессах [14].

Перспективным в данном направлении может стать новый препарат Эладис® (N-[2-(1H-Имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо-δ-лактам (XC8), производитель – АО «Валента Фарм», Россия), действующий против хемокинов в результате ингибирования Гольджи-резидентной глутаминилциклазы человека и регулирующий периферическое звено кашлевого рефлекса, реализуемого с участием анкириновых рецепторов TRPA1. Уникальность механизма действия препарата обеспечивает возможность его приме-

нения в комплексной терапии с традиционными ПКС и муколитиками, например с супрессорами кашлевого центра, необходимость в которых может возникать в острейший период заболевания.

Препарат Эладис® является оригинальным лекарственным средством с многолетним этапом разработки. Программа доклинических исследований включала серию *in vitro* и *in vivo* фармакологических исследований, исследования фармакокинетики и токсичности препарата. Кроме того, завершены клинические исследования нескольких фаз, включая исследование безопасности и переносимости у здоровых добровольцев, исследование по влиянию приема пищи на биодоступность препарата, исследование эффективности и безопасности у пациентов с различными респираторными заболеваниями, включая оценку курса применения в течение 12 нед (идентификаторы на портале clinicaltrials.gov: NCT03441373, NCT03450434, NCT04674137, NCT03441815, NCT05294250).

В 2021 г. проведено двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05269329) II фазы, по результатам которого выявлено превосходство лечения препаратом Эладис® в суточной дозе 80 мг (40 мг 2 раза в сутки) по сравнению с группами Эладис® в суточных дозах 20 мг (10 мг 2 раза в сутки), 40 мг (20 мг 2 раза в сутки) и плацебо. При этом сравнительный анализ (СА) нежелательных явлений (НЯ) продемонстрировал безопасность исследуемого препарата, сопоставимую с плацебо, во всех режимах дозирования. Соответственно, для дальнейшего изучения препарата в регистрационном исследовании фазы III выбран режим дозирования 40 мг 2 раза в сутки.

Цель клинического исследования фазы III – изучить эффективность и безопасность применения Эладис® в сравнении с плацебо у пациентов с кашлем на фоне ОРВИ или острого бронхита (ОБ).

Материалы и методы

Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Эладис® (в форме таблеток 40 мг, покрытых пленочной оболочкой) у пациентов с НПК (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05273619) выполнили в 2022 г. на базе 6 клинических центров Российской Федерации. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по надлежащей клинической практике [ICH E6(R2) от 09.11.2016] и регламентировано действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации. До начала исследования получено разрешение на его проведение, выданное Минздравом России (№234 от 05.04.2022). Все документы исследования прошли надлежащую этическую экспертизу.

В исследование включены мужчины и женщины в возрасте 18–65 лет с НПК на фоне ОРВИ (коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра J00–J06) или ОБ (коды по Международной классификации болезней 10-го пересмотра J20, J21), которые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Клинические проявления заболевания должны были начаться не ранее чем за 3 дня до скрининга, а сами симптомы должны были включать наличие НПК (≥ 10 приступов кашля за последние 24 ч до визита скрининга и рандоми-

зации) с оценкой в 3–4 балла по разделу «дневной кашель» (ДК) и 2–4 балла по разделу «ночной кашель» (НК) Шкалы оценки ДК и НК, а также с оценкой тяжести кашля пациентом ≥ 4 баллов по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ) [14–17].

Шкала оценки ДК и НК представляла собой 6-балльную шкалу, основанную на частоте и выраженности кашлевых толчков. По данной шкале баллы распределяются от 0 до 5: 0 – нет кашля ни днем, ни ночью; 1 – единичные кашлевые толчки, ночью кашель наблюдается; 2 – редкий кашель в течение дня и кашель, возникающий ночью, но не чаще 2 раз; 3 – частый кашель, не влияющий на дневную активность, и кашель, приводящий к прерыванию сна более 2 раз за ночь; 4 – частый кашель, снижающий дневную активность и часто прерывающий сон; 5 – тяжелый кашель, не дающий возможности вести обычную активную жизнь и уснуть ночью [14–17].

Оценка тяжести кашля по ЦРШ 0 баллов означала отсутствие кашля, 10 – самый мучительный кашель, который можно представить [14]. Под приступом кашля понимали ≥ 3 кашлевых толчков подряд без дополнительного вдоха между ними.

Выраженность основных симптомов ОРВИ (общей утомляемости, боли в горле, заложенности носа, ринореи, миалгии, головной боли – ГБ) оценивали по 4-балльной шкале, где 0 – отсутствие симптома, 1 – легкая степень, 2 – средняя, 3 – тяжелая [17, 18].

У всех пациентов на момент включения в исследование должны были отсутствовать показания к терапии по причине инфекции, вызванной β -гемолитическим стрептококком группы А. В исследование также не включали больных, имевших хотя бы один из критериев, таких как: острый obstructивный ларингит или подозрение на его наличие, признаки стеноза гортани; обострение ХБ или ХОБЛ; бронхиальная астма, туберкулез, эмфизема (в том числе в анамнезе); пневмония или подозрение на ее наличие; состояние после интубации; аллергический ринит; серьезные сердечно-сосудистые заболевания, а также другие тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания.

Кроме того, включению не подлежали пациенты с температурой тела более 39°C, наличием положительного результата лабораторного исследования на SARS-CoV-2 и/или эпидемических признаков новой коронавирусной инфекции.

В качестве исследуемой терапии применяли Эладис® (таблетки 40 мг) и плацебо, визуально соответствующее препарату, по 1 таблетке 2 раза в сутки (80 мг/сут). Исследуемый препарат/плацебо принимали независимо от приема пищи с интервалом 12 ± 2 ч. Длительность терапии составляла 7–14 дней амбулаторно. После дня 7 и до дня 14 лечения отмена препарата/плацебо была возможна в случае наступления клинического излечения кашля, под которым понимали наличие ≤ 1 балла по разделам ДК и НК Шкалы оценки ДК и НК в течение не менее 3 дней подряд.

Разрешалось применение симптоматической терапии [ацетилцистеина – АЦЦ (при наличии вязкой мокроты, 200 мг 3 раза в сутки), ибупрофена или парацетамола (в качестве жаропонижающих агентов)], за исключением ПКС, мукоактивных средств, спазмолитических и/или бронхолитических, противовирусных препаратов, блокаторов H_1 -гистаминовых рецепторов, глюкокортикоидов системного или местного действия, блокаторов лейкотриеновых рецепторов, препаратов хромоглицевой кислоты, средств, стимулирующих или подавляющих рвотный реф-

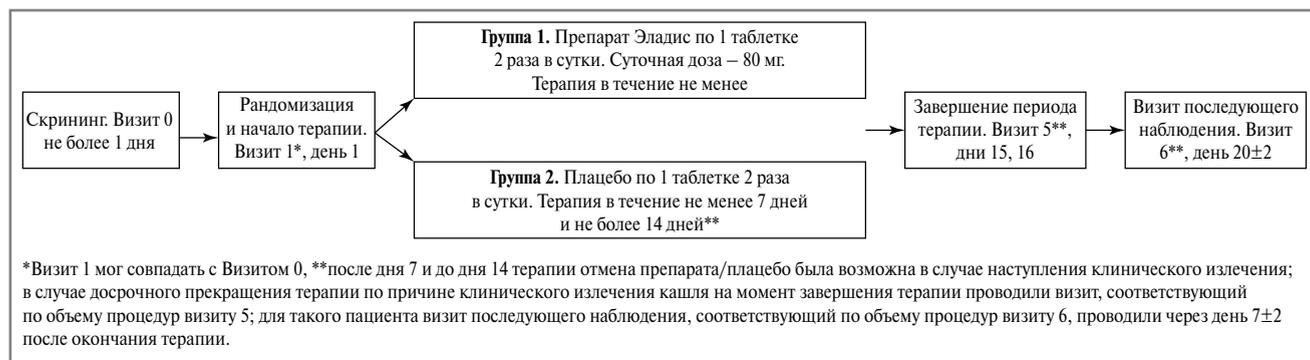


Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design.

лекс, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, β -адреноблокаторов, системных антибактериальных средств, нестероидных противовоспалительных препаратов системного действия, иммуностропных средств, физиотерапии ЛОР-органов, перкуссионного массажа грудной клетки. Необходимость назначения средств фармакотерапии или процедур исключения являлась критерием досрочного выведения пациента из исследования.

Исследование состояло из следующих периодов: скрининг (длительность – не более 1 дня), рандомизация (проводили в день 1), лечение (длительностью 7–14 дней), последующее наблюдение (день 7±2 после завершения периода лечения). Оценку жизненно важных показателей проводили на каждом визите, а образцы крови и мочи для общего (клинического) анализа крови (ОАК), биохимического анализа крови (БАК) и общего анализа мочи (ОАМ) отбирали на визитах 0 и 5. Параметры безопасности, состояние участников исследования, их связь с терапией оценивали на предмет возникновения НЯ на протяжении всего исследования. Дизайн исследования представлен на **рис. 1**.

В ходе исследования оценивали влияние терапии на частоту приступов кашля, частоту и выраженность ДК и НК, тяжесть кашля, сроки клинического излечения кашля, а также влияние на выраженность основных симптомов ОРВИ. Основная оценка эффективности основана на частоте приступов кашля, т.к. оценка частоты кашля является «золотым стандартом» объективной оценки противокашлевой терапии. На основании полученных данных рассчитывали долю пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к дню 5 относительно визита 1.

Глобальную оценку эффективности терапии проводили, используя категориальную шкалу, где 1 – отсутствие эффективности (отсутствие улучшения кашля или ухудшение, например бактериальное осложнение ОРВИ), 2 – низкая эффективность (незначительное улучшение кашля), 3 – удовлетворительная эффективность (умеренное улучшение кашля), 4 – высокая эффективность (значительное улучшение кашля), 5 – очень высокая эффективность (полное излечение кашля). Оценку проводили на основании данных дневника и опроса пациента. Подобная оценка эффективности терапии является широко применяемым инструментом для оценки изменения статуса заболевания [19].

Информацию об исходных данных по параметрам «частота приступов кашля», «частота и выраженность ДК и НК», «тяжесть кашля», «выраженность основных симптомов ОРВИ» собирали на визитах 0 и 1 путем опроса пациента. Все последующие оценки по данным параметрам соби-

рали на основании его дневника. На каждом визите данные дневника переносили в электронную индивидуальную регистрационную карту. В дневнике пациент фиксировал оценки в соответствии с алгоритмом, приведенным в **табл. 1**.

Первичной конечной точкой (ПКТ) являлось снижение частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к дню 5 относительно визита 1 (в оценку вошли данные за 24 ч до дней 1 и 5).

В перечень вторичных конечных точек (ВКТ) входили: частота приступов кашля к дням 5, 8, 11 и 15 после визита 1 (в оценку вошли данные за 24 ч до дней 5, 8, 11 и 15 соответственно); время (дни) от визита 1 до достижения клинического излечения кашля; доля пациентов с наличием ≤ 1 балла по разделам ДК и НК Шкалы оценки ДК и НК к дням 5, 8, 11 и 15 после визита 1; изменение (балл) тяжести кашля по ЦРШ к дням 5, 8, 11 и 15 по сравнению с визитом 1 (в оценку вошли данные за 24 ч до дней 5, 8, 11 и 15); доля пациентов, которым назначен АЦЦ; доля пациентов с полным разрешением всех симптомов ОРВИ к дням 4, 7, 10 и 14 (под полным разрешением всех симптомов понимается достижение по каждому симптому 0 баллов по Шкале оценки основных симптомов ОРВИ); доля пациентов с «очень высокой» и «высокой» эффективностью на визитах 2–5; доля пациентов с каждой категорией глобальной оценки врачом-исследователем эффективности терапии на визитах 2–5.

Первичный анализ эффективности основан на популяции всех рандомизированных пациентов (intention-to-treat – ИТТ-популяция). Дополнительно анализ проведен в популяции пациентов, завершивших исследование согласно протоколу (per protocol – РР-популяция). Популяция безопасности состояла из всех пациентов, которые приняли хотя бы одну дозу препаратов исследования.

Для статистического анализа использовали сертифицированное статистическое программное обеспечение StatSoft Statistica 13.0. Проверку распределения данных на нормальность проводили по критерию Шапиро–Уилка. Межгрупповые различия оценивали при помощи критерия Манна–Уитни (для ординальных показателей или для интервальных показателей с распределением, отличающимся от нормального) или критерия хи-квадрата (для качественных признаков). Уровни статистической значимости различий и доверительные интервалы (ДИ) рассчитывали как двусторонние. По умолчанию уровень значимости принят за 0,05.

Для «временных» показателей, представляющих собой время до наступления интересующего события (time-to-event) построены графики времени до наступления события с использованием метода Каплана–Мейера, для сравнения групп применяли критерий Кокса–Ментела.

Таблица 1. Алгоритм оценки пациентом параметров кашля**Table 1.** Algorithm for patient assessment of cough parameters

Параметр	Оцениваемый период	Время регистрации данных в дневнике пациента
Частота приступов кашля	За сутки, предшествующие регистрации данных	1 раз в день утром (с 06:00 до 12:00 ч)
Частота и выраженность ДК, оцениваемые по Шкале оценки ДК и НК	Оценку проводили с 06:00 до 22:00 ч текущего дня	1 раз в день вечером (с 22:00 до 24:00 ч)
Частота и выраженность НК, оцениваемые по Шкале оценки ДК и НК	Оценку проводили с 22:00 до 06:00 ч (за ночь, предшествующую регистрации данных)	1 раз в день утром (с 06:00 до 12:00 ч)
Тяжесть кашля по ЦРШ	Оценку проводили за сутки, предшествующие регистрации данных	1 раз в день утром (с 06:00 до 12:00 ч)
Выраженность основных симптомов ОРВИ, оцениваемых по 4-балльной шкале	Оценку проводили за текущий день	1 раз в день вечером (с 18:00 ч до 24:00)

Для анализа ПКТ использовали межгрупповое сравнение долей при помощи критерия хи-квадрата. Представлена разница в долях между группами и 95% двусторонний ДИ для разницы в долях, рассчитанный по методу Ньюкомба–Вилсона.

Доказательством гипотезы превосходства терапии препаратом Эладис® являлось установление статистически значимого различия в долях пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к дню 5 относительно визита 1, между группой терапии препаратом Эладис® и группой плацебо. В этом случае может быть обоснованным и достаточно консервативным предположение об ожидаемом различии между группами в 15% при частоте ответа в группе плацебо 25%. Следовательно, для обнаружения 15% различия (80% мощность исследования) и с учетом возможного выбывания пациентов в ходе исследования требовался набор по 125 человек в группу.

Результаты и обсуждение

В исследование отобраны 252 пациента, из которых рандомизированы 250 человек, 2 больных исключены в связи с соответствием критериям исключения. Всех пациентов распределили на 2 группы: группа 1 ($n=125$) получала препарат Эладис®, группа 2 ($n=125$) – плацебо.

В группу 1 рандомизировали 86 (68,80%) женщин и 39 (31,20%) мужчин (средний возраст – $38,30 \pm 12,01$ года, индекс массы тела – $24,80 \pm 3,62$ кг/м²), в группу 2 – 77 (61,60%) женщин и 48 (38,40%) мужчин (средний возраст – $40,01 \pm 12,06$ года, индекс массы тела – $24,81 \pm 3,35$ кг/м²). В результате СА демографических и антропометрических данных пациентов группы препарата Эладис® и группы плацебо на скрининге не выявлено статистически значимых различий, что свидетельствует об однородности сравниваемых групп по данным показателям.

У 78 (31,20%) пациентов, включенных в исследование, выявили сопутствующие заболевания. В группе 1 частота больных с сопутствующими заболеваниями/состояниями составила 30 (24,00%), в группе 2 (плацебо) – 48 (38,40%); $p=0,00012$. В связи с тем что пациенты соответствовали критериям включения и не попадали под критерии исключения, а также принимая во внимание, что зарегистрированные сопутствующие заболевания не оказывали влияния на течение основного заболевания и оценку симптомов, выявленные различия можно признать клинически не значимыми в рамках данного исследования.

Во время проведения исследования по причине необходимости назначения запрещенной терапии и нарушений протокола исключены еще 5 пациентов. Соответственно, ИТТ-популяция, как и популяция безопасности, составила 250 пациентов, а РР-популяция – 244 человека. В силу несущественности различий в оценке эффективности между популяциями ИТТ и РР, следующие результаты представлены по данным, полученным в ИТТ-популяции.

При анализе ПКТ в отношении доли пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к дню 5, выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами ($p<0,0001$): в группе Эладис® показатель составил 72,80% (91/125) против 44,00% (55/125) в группе плацебо. Разница в долях достигла 28,80% (95% ДИ 16,10–40,27%); **рис. 2**.

В отношении ВКТ также выявлены преимущества препарата Эладис®. Так, в результате СА частоты приступов кашля выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами к дням 5 ($p=0,0059$), 8 ($p=0,0001$) и 11 ($p=0,0013$): среднее значение частоты приступов кашля в группе препарата Эладис® в день 5 составило $6,86 \pm 7,34$, в день 8 – $2,30 \pm 4,71$, в день 11 – $1,15 \pm 4,23$, тогда как в группе плацебо – $8,03 \pm 4,92$, $3,62 \pm 4,27$ и $1,46 \pm 2,86$ соответственно (**табл. 2**). Выявлены статистически значимые различия по времени достижения клинического излечения кашля между группами препарата Эладис® и плацебо ($p<0,0001$): медиана времени от визита 1 до достижения клинического излечения кашля в группе препарата Эладис® составила 6 дней, в группе плацебо – 8 (**рис. 3**).

В отношении доли пациентов с наличием ≤ 1 балла по параметрам ДК и НК статистически значимые различия между группами препарата Эладис® и плацебо выявлены к дням 8 ($p<0,0001$) и 11 ($p=0,0126$): к дню 8 в группе препарата Эладис® доля пациентов составила 81,60% (102/125), в группе плацебо – 56,80% (71/125), тогда как к дню 11 в группе препарата Эладис® – 92,80% (116/125), в группе плацебо – 82,40% (103/125).

Межгрупповые различия в изменении тяжести кашля по ЦРШ становились статистически значимыми уже к дню 5 ($p<0,0001$): среднее значение изменения тяжести кашля ($Mean \pm SD$) в группе препарата Эладис® в день 5 составило $-3,60 \pm 1,55$ балла, в день 8 – $-5,26 \pm 1,60$ балла, тогда как в группе плацебо в день 5 – $-2,84 \pm 1,66$ балла, в день 8 – $-4,64 \pm 1,77$ балла (**табл. 2**).

По показателю «доля пациентов, которым назначен АЦЦ в связи с появлением ПК», также выявлены стати-

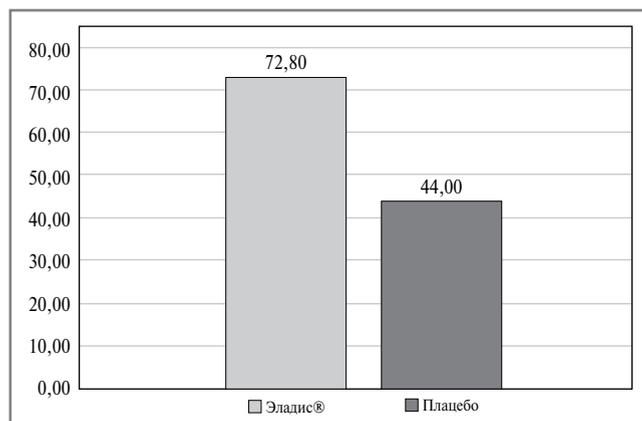


Рис. 2. Доли пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к дню 5, %.

Fig. 2. Proportion of patients achieving $\geq 50\%$ reduction in coughing attacks by Day 5.

стически значимые различия между группами ($p=0,0354$): в группе препарата Эладис® эта доля составила 13,60% (17/125), а в группе плацебо – 24,00% (30/125).

Относительно разрешения симптомов ОРВИ также наблюдалось превосходство препарата Эладис®: к дню 7 в группе Эладис® эта доля составляла 62,40% (78/125), в группе плацебо – 51,20% (64/125), тогда как к дню 10 в группе Эладис® – 87,20% (109/125), в группе плацебо – 75,20% (94/125); $p=0,0152$.

Согласно глобальной оценке эффективности доля пациентов с «очень высокой» и «высокой» эффективностью к визиту 2 составила 8,00% (10/125) в группе Эладис® и 1,60% (2/125) в группе плацебо ($p=0,0341$). К визиту 3 данные показатели стали равны 87,20% (109/125) и 63,20% (79/125) соответственно ($p<0,0001$). К визиту 5 доля пациентов с «очень высокой» и «высокой» эффективностью составила 98,40% (123/125) в обеих группах.

Оценки доли пациентов с каждой категорией глобальной оценки эффективности врачом-исследователем показали статистически значимые межгрупповые различия уже на визите 2: в группе Эладис® доля пациентов с «высокой» эффективностью составила 8,00% (10/125), с «удовлетворительной» – 48,00% (60/125), с «низкой» – 36,00% (45/125), с «отсутствием» эффективности – 8,00% (10/125), тогда как в группе плацебо доля пациентов с «высокой» эффективностью составила 1,60% (2/125), с «удовлетворительной» – 35,20% (44/125), с «низкой» – 36,80% (46/125), с «отсутствием» эффективности – 26,40% (33/125).

В результате СА НЯ по их степени тяжести, причинно-следственной связи с исследуемым препаратом/плацебо и частотой исходов не выявлено межгрупповых различий. Доля пациентов с зарегистрированными НЯ в течение всего периода исследования составила 6,00% (15/250). Всего у 15 пациентов отмечено 15 НЯ. В группе исследуемого препарата НЯ возникло у 6,40% (8/125) пациентов, в группе плацебо – у 5,60% (7/125); табл. 3.

Существенных межгрупповых различий в характеристиках НЯ не наблюдали. Все зарегистрированные в ходе исследования НЯ были легкой степени тяжести, серьезные НЯ отсутствовали. Причинно-следственная связь с терапией в группе препарата Эладис® была расценена как «сомнительная» в 50,00% (4/8) случаев, в группе плацебо – в 42,86% (3/7). В обеих исследуемых группах выздоровление без последствий отмечали в 100% случаев. Отрицательной

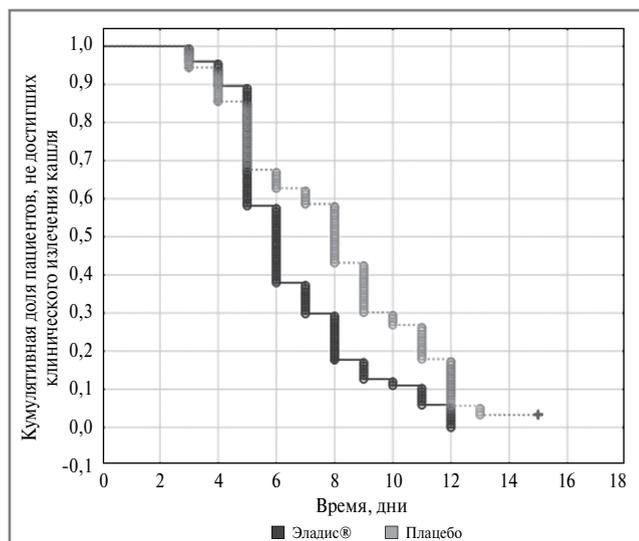


Рис. 3. Динамика достижения клинического излечения кашля у пациентов из групп препарата Эладис® и плацебо (метод Каплана–Мейера).

Fig. 3. Achieving of clinical cure of cough in patients in Eladis® and placebo groups (Kaplan–Meier method).

динамики по результатам оценки жизненно важных функций, электрокардиографии, ОАК, БАК и ОАМ не выявили.

Таким образом, в результате проведенного анализа установлено, что при уровне безопасности, сопоставимом с плацебо, терапия препаратом Эладис® в дозе 80 мг/сут превосходила по эффективности плацебо как по ПКТ, так и по каждой из 8 ВКТ. Применение препарата приводило к снижению частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ у 72,80% пациентов уже к дню 5 лечения, сокращению времени до клинического излечения кашля на 2 суток, уменьшению тяжести кашля более чем на 3,5 балла, уменьшению выраженности симптомов ОРВИ и потребности в назначении муколитиков, в частности АЦЦ. Кроме того, оценка эффективности терапии в подавляющем большинстве (98,40%) случаев соответствовала показателям «очень высокой» и «высокой».

Приведенные клинические данные и фармакологическая характеристика препарата Эладис® подтверждают эффективность и безопасность нового лекарственного средства, расширяющего арсенал лечения НПК не только на фоне ОРВИ и ОБ, но и в перспективе для управления постинфекционным кашлем и ХК на любом этапе течения болезни.

Выводы

Терапия препаратом Эладис®:

- 1) сокращает время до клинического излечения кашля на 2 суток: медиана времени до клинического излечения кашля в группе препарата Эладис® составила 6 дней против 8 дней в группе плацебо;
- 2) снижает частоту приступов кашля на 50% и более, уменьшает его тяжесть более чем на 3,5 балла уже к 5-му дню лечения;
- 3) уменьшает выраженность симптомов ОРВИ, таких как общая утомляемость, боль в горле, заложенность носа, ринорея, миалгия, ГБ;
- 4) демонстрирует высокую безопасность и обеспечивает «выздоровление без последствий» в 100,00% случаев, в частности не обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных функций, ЭКГ, ОАК, БАК и ОАМ.

Таблица 2. Динамика частоты и тяжести приступов кашля
Table 2. Change over time of the frequency and severity of cough attacks

Показатель	Временная точка (день от визита 1)			
	5	8	11	15
<i>Частота приступов кашля (среднее ± стандартное отклонение)</i>				
Эладис®, 80 мг/сут	6,86±7,34	2,30±4,71	1,15±4,23	0,74±4,07
Плацебо	8,03±4,92*	3,62±4,27**	1,46±2,86***	0,47±1,86
<i>Изменение (балл) тяжести кашля по ЦРШ к дням 5, 8, 11 и 15 по сравнению с визитом 1 (среднее ± стандартное отклонение)</i>				
Эладис®, 80 мг/сут	-3,60±1,55	-5,26±1,60	-5,86±1,54	6,09±1,60
Плацебо	-2,84±1,66****	-4,64±1,77*****	-5,56±1,63	-6,05±1,58

* $p=0,0059$, ** $p=0,0001$, *** $p=0,0013$, **** $p<0,0001$, ***** $p=0,004$.

Таблица 3. НЯ, зарегистрированные в исследовании
Table 3. AEs reported in the study

НЯ	Количество НЯ	
	Эладис®, 80 мг/сут ($n=125$)	плацебо ($n=125$)
Гематома вследствие травмы	0	1
ГБ	2	0
Головокружение	0	1
Диарея	1	1
Диспепсия	2	0
Конъюнктивит	1	0
Тошнота	2	3
Укус членистоногого	0	1
Итого	8	7

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Материал подготовлен при финансовой поддержке АО «Валента Фарм». При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was supported by Valenta Pharm Pharmaceutical Company, JSC. During the preparation of the manuscript, the authors maintained their independence of opinion.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Эладис® (в форме таблеток 40 мг, покрытых пленочной оболочкой) у пациентов с НПК (идентификатор clinicaltrials.gov NCT05273619) выполнили в 2022 г. на базе 6 клинических центров Российской Федерации. Исследование проведено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, трехсторонним соглашением по надлежащей клинической практике [ICH E6(R2) от 09.11.2016] и регламентировано действующим законодательством Евразийского экономического союза и Российской Федерации. До начала исследования получено разрешение на его проведение, выданное Минздравом России (№234 от 05.04.2022). Все документы исследования прошли надлежащую этическую экспертизу.

Ethics approval. A double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized clinical study to evaluate the efficacy and safety of Eladis® (in the form of 40 mg film-coated tablets) in patients with NPC (clinicaltrials.gov identifier NCT05273619) was performed in 2022 at 6 clinical centers Russian Federation. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, the tripartite agreement on good clinical practice [ICH E6(R2) dated November 9, 2016] and is regulated by the current legislation of the Eurasian Economic Union and the Russian Federation. Before the start of the study, permission to conduct it was obtained, issued by the Ministry of Health of Russia (No. 234 of 04/05/2022). All study documents underwent appropriate ethical review.

Список сокращений

АЦЦ – ацетилцистеин
 БАК – биохимический анализ крови
 ВКТ – вторичная конечная точка
 ГБ – головная боль
 ДИ – доверительный интервал
 ДК – дневной кашель
 ДП – дыхательные пути
 КГ – кашлевая гиперчувствительность
 НК – ночной кашель
 НПК – непродуктивный кашель
 НЯ – нежелательное явление
 ОАК – общий (клинический) анализ крови
 ОАМ – общий анализ мочи
 ОБ – острый бронхит
 ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция
 ПК – продуктивный кашель

ПКС – противокашлевые средства
 ПКТ – первичная конечная точка
 СА – сравнительный анализ
 ХБ – хронический бронхит
 ХК – хронический кашель
 ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких
 ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала
 ITT-популяция (intention-to-treat) – популяция всех рандомизированных пациентов
 MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – моноцитарный хемотрактантный протеин 1
 TRP (Transient Receptor Potential) – транзитный рецепторный потенциал
 TRPA1 – анкириновые рецепторы 1-го типа
 PP-популяция (per protocol) – популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zaitsev A.A., Okovityi S.V., Kriukov E.V. Кашель: практическое пособие для врачей. М.: Медиа-Сфера, 2015 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kriukov EV. *Kashel': prakticheskoe posobie dlia vrachei*. Moscow: Media-Sfera, 2015 (in Russian)].
- Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98.pdf>. Ссылка активна на 22.04.2024 [Ostrye respiratornye virusnye infektsii (ORVI) u vzroslykh: klinicheskie rekomendatsii. 2021. Available at: <https://www.rnmot.ru/public/uploads/RNMOT/clinical/2021/%D0%9A%D0%A0%20%D0%9E%D0%A0%D0%92%D0%98.pdf>. Accessed: 22.04.2024 (in Russian)].
- Zaitsev A.A., Sinopalnikov A.I. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 [Zaitsev AA, Sinopalnikov AI. *Ratsional'naiia farmakoterapiia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii*. *Consilium Medicum*. 2008;10(10):80-6 (in Russian)].
- Bali V, Adriano A, Byrne A, et al. Understanding the economic burden of chronic cough: a systematic literature review. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):416. DOI:10.1186/s12890-023-02709-9
- Lee JH, Kang SY, Yoo Y, et al. Epidemiology of adult chronic cough: disease burden, regional issues, and recent findings. *Asia Pac Allergy*. 2021;11(4):e38. DOI:10.5415/apallergy.2021.11.e38
- On PC. Overview of chronic cough. *Am J Manag Care*. 2022;28(Suppl. 9):S152-8. DOI:10.37765/ajmc.2022.89243
- Чучалин А.Г., Абросимов В.Н. Кашель. М.: Человек и лекарство, 2014 [Chuchalin AG, Abrosimov VN. *Kashel'*. Moscow: Chelovek i lekarstvo, 2014 (in Russian)].
- Zaitsev A.A., Klochov O.I., Gorelov A.V. Острые респираторные вирусные инфекции: перспективы противовирусной терапии. *Вестник семейной медицины*. 2009;5:4-10 [Zaitsev AA, Klochkov OI, Gorelov AV. *Ostrye respiratornye virusnye infektsii: perspektivy protivovirusnoi terapii*. *Vestnik semeinoi meditsiny*. 2009;5:4-10 (in Russian)].
- Chung KF, McGarvey L, Song WJ, et al. Cough hypersensitivity and chronic cough. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):45. DOI:10.1038/s41572-022-00370-w
- Чикина С.Ю. Кашель: некоторые аспекты патогенеза и терапевтические подходы. *Медицинский совет*. 2022;16(18):90-4 [Chikina SYu. *Cough: some aspects of pathogenesis and therapeutic approaches*. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2022;16(18):90-4 (in Russian)]. DOI:10.21518/2079-701X-2022-16-18-90-94
- Будневский А.В., Овсянников Е.С., Шкатова Я.С., Резова Н.В. Кашель: эволюция взглядов и современные подходы к объективной оценке. *Терапевтический архив*. 2019; 91(3):71-5 [Budnevskiy AV, Ovsyannikov ES, Shkatova YS, Rezova NV. *Cough: the evolution of views and modern approaches to an objective assessment*. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2019;91(3):71-5 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2019.03.000111
- Cynis H, Hoffmann T, Friedrich D, et al. The isoenzyme of glutaminyl cyclase is an important regulator of monocyte infiltration under inflammatory conditions. *EMBO Mol Med*. 2011;3(9):545-58. DOI:10.1002/emmm.201100158
- Song WJ, Chang YS, Morice AH. Changing the paradigm for cough: does 'cough hypersensitivity' aid our understanding? *Asia Pac Allergy*. 2014;4(1):3-13. DOI:10.5415/apallergy.2014.4.1.3
- Coimbra JRM, Moreira PI, Santos AE, Salvador JAR. Therapeutic potential of glutaminyl cyclases: Current status and emerging trends. *Drug Discov Today*. 2023;28(10):103644. DOI:10.1016/j.drudis.2023.103644
- Abdullah H, Heaney LG, Cosby SL, McGarvey LP. Rhinovirus upregulates transient receptor potential channels in a human neuronal cell line: implications for respiratory virus-induced cough reflex sensitivity. *Thorax*. 2014;69(1):46-54. DOI:10.1136/thoraxjnl-2013-203894
- Monzon ME, Forteza RM, Casalino-Matsuda SM. MCP-1/CCR2B-dependent loop upregulates MUC5AC and MUC5B in human airway epithelium. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2011;300(2):L204-15. DOI:10.1152/ajplung.00292.2010
- Селюк М.Н., Козачок Н.Н., Селюк О.В. Современные алгоритмы диагностики и лечения кашля. *Семейная медицина*. 2013;2:87-9 [Seliuk MN, Kozachok NN, Seliuk OV. *Sovremennye algoritmy diagnostiki i lecheniia kashlia*. *Semeinaia meditsina*. 2013;2:87-91 (in Russian)].
- Hsu JY, Stone RA, Logan-Sinclair RB, et al. Coughing frequency in patients with persistent cough: assessment using a 24 hour ambulatory recorder. *Eur Respir J*. 1994;7(7):1246-53. DOI:10.1183/09031936.94.07071246
- Spinou A, Birring SS. An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints? *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl. 7):S728-34. DOI:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.10.08

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.05.2024



OMNIDOCTOR.RU