

Новая стратегия контроля непродуктивного кашля: механизмы, эффективность, безопасность

О.В. Калюжин^{✉1}, А.Г. Малявин²

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Кашель, являясь защитным рефлексом, при патологических состояниях, в частности при острой респираторной вирусной инфекции, остром бронхите, астме, может приобретать избыточный или гиперчувствительный характер, значительно ухудшая качество жизни пациентов. Современные методы лечения часто направлены лишь на симптоматическое подавление кашля, тогда как воздействие на его патогенетические механизмы, включая MCP-зависимое (Monocytic Chemotactic Protein – моноцитарный хемотаксический протеин) воспаление, остается малоизученным. В статье проанализирован инновационный противокашлевый препарат Эладис[®], разработанный для влияния на хемокин-зависимые звенья формирования кашлевой сенситизации.

Цель. Провести систематический анализ опубликованных экспериментальных и клинических данных о механизмах действия, клинической эффективности и безопасности нового противокашлевого препарата Эладис[®] (N-[2-(1H-имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо-дельта-лакт-ам), ингибирующего MCP-зависимое воспаление, на основе результатов экспериментальных и клинических исследований (I–III фазы).

Материалы и методы. В обзоре обобщены экспериментальные данные *in vitro* и *in vivo*, продемонстрировавшие селективное подавление TRPA1-зависимого кашля через ингибирование Гольджи-резидентной глутаминилциклазы. Включены клинические исследования: I фаза – оценены фармакокинетика и безопасность у здоровых добровольцев ($n=32$); II фаза – рассмотрено влияние на функцию легких у пациентов с частично контролируемой астмой ($n=250$); III фаза – проведено рандомизированное плацебо-контролируемое исследование при острой респираторной вирусной инфекции и остром бронхите ($n=250$).

Заключение. Эладис[®] представляет собой перспективный противокашлевый препарат с уникальным механизмом действия, направленным на MCP-зависимое воспаление через ингибирование Гольджи-резидентной глутаминилциклазы. Доказана его эффективность в лечении острого непродуктивного кашля у больных острой респираторной инфекцией, выявлен терапевтический потенциал при хронических респираторных заболеваниях. Дальнейшие исследования могут расширить показания к применению этого препарата.

Ключевые слова: кашель, острая респираторная инфекция, Эладис, MCP-зависимое воспаление, Гольджи-резидентная глутаминилциклаза, хемокины семейства MCP, TRPA-каналы

Для цитирования: Калюжин О.В., Малявин А.Г. Новая стратегия контроля непродуктивного кашля: механизмы, эффективность, безопасность. Терапевтический архив. 2025;97(4):386–392. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203222

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2025 г.

REVIEW

A novel strategy for the management of non-productive cough: mechanisms, efficacy, safety. A review

Oleg V. Kalyuzhin^{✉1}, Andrey G. Malyavin²

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

Abstract

Cough, as a protective reflex, can become hypersensitive under pathological conditions (e.g. acute respiratory viral infections, acute bronchitis, asthma), significantly impairing patients' quality of life. Modern therapeutic approaches often focus solely on symptomatic cough suppression, while targeting its pathogenetic mechanisms, including MCP-dependent inflammation, remains understudied. The article examines the innovative antitussive drug Eladis[®], designed to target chemokine-dependent mechanisms involved in the development of cough sensitization.

Aim. To conduct a systematic analysis of published data on the mechanisms of action, clinical efficacy, and safety of Eladis[®], a novel antitussive drug that inhibits MCP-dependent inflammation, based on experimental and clinical trial results (phases I–III).

Materials and methods. The review synthesizes experimental data from *in vitro* and *in vivo* studies (guinea pigs), demonstrating selective suppression of TRPA1-dependent cough via inhibition of Golgi-resident glutamyl cyclase. Clinical trials included: phase I: pharmacokinetics and safety assessment in healthy volunteers ($n=32$); phase II: evaluation of lung function in patients with partially controlled asthma ($n=250$); phase III: randomized placebo-controlled study in acute respiratory viral infections and acute bronchitis ($n=250$).

Conclusion. Eladis[®] is a promising antitussive drug with a unique mechanism targeting MCP-dependent inflammation. It is effective for acute non-productive cough and offers new therapeutic potential for chronic respiratory diseases. Further research may expand its clinical applications.

Keywords: cough, acute respiratory infection, Eladis, MCP-dependent inflammation, golgi-resident glutamyl cyclase, MCP-chemokines, TRPA-channels

For citation: Kalyuzhin OV, Malyavin AG. A novel strategy for the management of non-productive cough: mechanisms, efficacy, safety. A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2025;97(4):386–392. DOI: 10.26442/00403660.2025.04.203222

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Калюжин Олег Витальевич – д-р мед. наук, проф. каф. клинической иммунологии и аллергологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: kalyuzhin@list.ru

✉ Oleg V. Kalyuzhin. E-mail: kalyuzhin@list.ru; ORCID: 0000-0003-3628-2436

Малявин Андрей Георгиевич – д-р мед. наук, проф. каф. фтизиатрии Научно-образовательного института клинической медицины им. Н.А. Семашко ФГБОУ ВО «Российский университет медицины»

Andrey G. Malyavin. ORCID: 0000-0002-6128-5914

Введение

В настоящее время при разработке методов лечения многих заболеваний человека большое внимание уделяется стратегии регуляции ответных реакций организма на дестабилизирующие, в том числе инфекционные, воздействия. Например, доказана действенность такой стратегии в контроле вирусного воспаления у больных острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), гриппом и новой коронавирусной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, за счет которого удастся не только снизить выраженность и сокращать длительность симптомов заболевания, но и сдерживать репликацию возбудителей [1]. Если недостаточность защитных реакций против патогенов и других инородных агентов приводит к экзогенному поражению макроорганизма, то избыточность или дисбаланс протективного ответа часто лежит в основе эндогенного повреждения [2].

Кашель является ярким примером филогенетически сформированного защитного механизма млекопитающих, в том числе человека, который направлен на элиминацию патогенных микроорганизмов или других аэрогенных чужеродных субстанций, а также избыточного секрета или аспирата для восстановления воздушной проводимости респираторного тракта. Данный естественный механизм, наряду с мукоцилиарным клиренсом, бронхоконстрикцией и фагоцитозом, призван обеспечить должное функционирование дыхательных путей (ДП) при дестабилизирующих воздействиях [3].

Кашель может быть произвольным действием или спонтанным рефлексом. В последнем случае в нем участвуют рецепторы, афферентный путь, центр обработки информации, эфферентный путь и эффекторы. Кашлевые рецепторы расположены по всему бронхиальному дереву, ротоглотке, в меньшей степени – в других областях: ухе, околоносовых пазухах, плевре, диафрагме, перикарде и пищеводе. От этих сенсоров афферентные импульсы передаются по чувствительным волокнам блуждающего нерва в кашлевый центр продолговатого мозга для обработки. Затем эфферентные сигналы поступают по двигательным волокнам блуждающего, диафрагмальных и других спинномозговых нервов и достигают эффекторных дыхательных и голосовых мышц [4]. Конечным результатом рефлекторного пути является реализация трех фаз кашля: инспираторной, компрессионной и экспираторной [5].

Представляя собой эволюционно закрепленную защитную реакцию, кашель вместе с тем является одним из главных проявлений острых и хронических заболеваний ДП, которое определяет качество жизни пациентов, поэтому поиск эффективных и безопасных средств контроля кашля представляется крайне актуальным [6, 7].

Хемокины, в частности принадлежащие семейству CC, или MCP (Monocytic Chemotactic Protein – моноцитарный хемотаксический протеин), играют важную роль не только в инициации и поддержании воспаления, но и в патогенезе кашля, как острого инфекционного, (пост)инфекционного, так и хронического [8–10]. Хемокин-зависимые биологические каскады определяют характер взаимодействия чувствительных нервных волокон, клеток иммунной системы, эпителиальных и гладкомышечных клеток, структур респираторного тракта, вовлеченных в реализацию кашля как защитного рефлекса, а также формирование ларингеальной гиперреактивности и кашлевой гиперчувствительности, лежащих в основе непродуктивного («патологического») кашля. Соответственно, воздействие на механизмы MCP-зависимого воспаления открывает принципиально

новые возможности для создания препаратов, направленных на лечение кашля [11].

В этом плане привлекает внимание инновационный противокашлевый препарат N-[2-(1H-имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо-дельта-лактам (Эладис®), вышедший в 2024 г. на фармацевтический рынок России. Фармакологическое действие данного препарата связано с подавлением выработки ряда хемокинов и индуцированных ими биологических каскадов, лежащих в основе патогенеза кашля и воспаления в ДП [12]. Недавно опубликованы положительные результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного исследования препарата Эладис® III фазы у амбулаторных пациентов с ОРВИ или острым бронхитом (ОБ) с непродуктивным кашлем [13]. Именно эти заболевания отражены в показаниях к применению приведенного лекарственного препарата (ЛП), утвержденных Минздравом России. Вместе с тем механизмы действия, а также данные других экспериментальных и клинических исследований препарата говорят о перспективах его внедрения в лечение более широкого круга патологических состояний, в том числе хронических заболеваний легких [11, 12].

Цель исследования – проанализировать основные результаты опубликованных работ по экспериментальному и клиническому изучению механизмов действия, эффективности и безопасности препарата Эладис®.

Экспериментальное исследование механизмов противокашлевого действия препарата Эладис® на моделях *in vivo* и *in vitro*: факты и гипотезы

Для уточнения молекулярных механизмов действия препарата Эладис® J. Romanova и соавт. (2022 г.) оценили влияние этого фармакологического вещества на кашель, вызванный агонистами катионных каналов с транзитным рецепторным потенциалом (TRP), в том числе анкиринового (TRPA1) и ванилоидного (TRPV1), у морских свинок [13, 14]. Кроме того, на модели *in vitro* с помощью флуоресцентного считывающего устройства определяли, обладает ли препарат активностью в отношении TRPA1, TRPV1, а также меластатинового TRP (TRPM8), пуринорецептора P2X2 и кислотно-чувствительного ионного канала человека 3 (hASIC3) [15]. Выбор приведенных рецепторов как мишеней экспериментального изучения возможных механизмов противокашлевой активности препарата Эладис® не случаен. Именно эти кашлевые сенсоры и опосредованные ими сигнальные пути рассматриваются в настоящее время как перспективные мишени новых терапевтических подходов в лечении различных клинических вариантов кашля [16].

Эладис® при пероральном введении морским свинкам в диапазоне доз 1,4–14 мг/кг подавлял кашель, вызванный однократной ингаляцией лимонной кислоты – агониста TRPA1 [17]. При использовании тестируемого препарата в оптимальной для данной модели дозировке (5,6 мг/кг) частота кашлевых толчков сокращалась в 3 раза. На модели острого кашля, вызванного одновременной ингаляцией лимонной кислоты и интерферона γ (ИФН- γ), обладающего способностью потенцировать TRPA1-зависимые кашлевые механизмы [18], препарат в еще более широком диапазоне доз (0,7–14 мг/кг) ингибировал кашель, а в дозах 1,4–5,6 мг/кг снижал число кашлевых толчков примерно в 4 раза.

Кроме того, исследуемое фармакологическое вещество дозозависимо подавляло хронический кашель на моделях с повторными ингаляциями морским свинкам лимонной

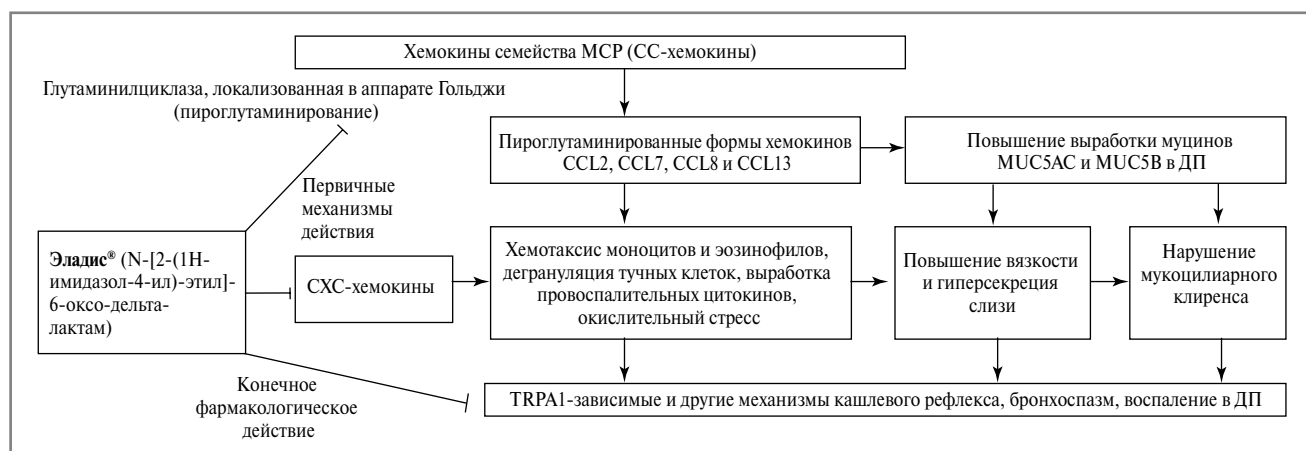


Рис. 1. Механизмы фармакологического действия препарата Эладис®. Воспроизведено на основе модифицированных данных [15].

Fig. 1. Mechanisms of pharmacological action of Eladis®. Reproduced on the basis of modified data [15].

кислоты (до 80%) или коричневого альдегида (до 60%) – еще одного агониста TRPA1 [19]. При этом эффективность препарата Эладис® была сопоставимой с таковой бутамирата – референсного противокашлевого препарата центрального действия, обладающего дополнительной противовоспалительной и антихолинергической активностью. Эладис® существенно не влиял на кашель, вызванный капсаицином – агонистом TRPV1. Не обнаружено прямой агонистической/антагонистической активности исследуемого препарата в отношении TRPA1, TRPV1, TRPM8, P2X2 или hASIC3.

Авторы сделали вывод о том, что Эладис® подавляет механизмы кашля, вызванного активацией ионных каналов TRPA1, но не TRPV1 [20].

Выраженная эффективность препарата Эладис® на модели кашля, потенцированного ингаляциями провоспалительного цитокина ИФН-γ, позволяет предположить, что в противокашлевое действие препарата вовлечены механизмы контроля воспалительных каскадов, связанных со способностью препарата блокировать функцию глутаминилциклазы, локализованной в аппарате Гольджи [13, 21].

За счет подавления функции Гольджи-резидентной глутаминилциклазы – фермента, который катализирует пироглутаминирование СС-хемокинов семейства MCP, Эладис® предотвращает образование их активных форм. Пироглутаминированные хемокины, такие как CCL2, CCL7 и CCL8, обладают повышенной стабильностью и аффинностью к рецепторам, что усиливает их провоспалительные свойства [8]. Эти хемокины в свою очередь способствуют активации TRPA1-каналов на сенсорных нейронах ДП напрямую или через стимуляцию иммунных клеток (например, тучных клеток и эозинофилов), которые высвобождают медиаторы (например, простагландины и аденозинтрифосфат), активирующие TRPA1 [16, 22]. TRPA1 играет ключевую роль в передаче кашлевого сигнала, особенно при воспалительных состояниях, что подтверждено исследованиями на моделях *in vivo* и *in vitro* [16]. Так, I. Mukhopadhyay и соавт. (2014 г.) продемонстрировали, что ингибирование TRPA1 снижает гиперчувствительность кашлевых рецепторов, что делает этот канал перспективной мишенью для противокашлевой терапии [16].

Соответственно, препарат *per se* действует не на звенья рефлекторной дуги кашля как защитного механизма, а на одну из важных причин формирования кашлевой сенситизации (рис. 1).

Таким образом, это фармакологическое вещество, подавляя пироглутаминирование MCP-хемокинов, снижает их провоспалительную активность, что косвенно модулирует экспрессию и чувствительность TRPA1.

Вероятно, в противокашлевое действие препарата Эладис® вносит вклад и подавление ИФН-γ/CXCL10-сигналинга, что подтверждается результатами клинического исследования [11].

Клиническое исследование I фазы: безопасность, фармакокинетика и фармакодинамика препарата Эладис® у клинически здоровых добровольцев

В рамках рандомизированного плацебо-контролируемого исследования I фазы А. Renner и соавт. (2019 г.) оценили безопасность перорального приема препарата, его фармакокинетические и фармакодинамические свойства [21]. В группы, получавшие Эладис® или плацебо соответственно, случайным образом распределены 32 здоровых добровольца в соотношении 3:1. Препарат исследовали в 3 дозах: 10 мг (*n*=6), 50 мг (*n*=6) и 200 мг (*n*=16). Плацебо принимали 8 субъектов. Таблетки препарата и плацебо имели идентичный внешний вид, форму и цвет, а также одинаковую маркировку и упаковку.

Участники получали одну дозу препарата/плацебо в 1-е сутки и после 6-дневного перерыва по одной дозе ежедневно в течение 14 сут (с 8-го по 21-й дни исследования). В 1-й день и на 8–21-е сутки у субъектов отбирали образцы крови для анализа фармакокинетики непосредственно перед приемом исследуемого препарата, а также через 20 и 40 мин и через 1, 2, 4, 8 и 24 ч после такового. Последующие визиты запланировали на 29 и 36-й дни. Дополнительные образцы крови отбирали на 1, 2, 8 и 22-й дни для оценки числа эозинофилов в периферической крови. Оценку безопасности (лабораторные и электрокардиографическое исследование, физикальное обследование) проводили во время скрининга, на протяжении всего периода приема препарата/плацебо и последующего наблюдения.

Серьезных побочных эффектов не выявили. Все участники исследования завершили его в соответствии с протоколом. Количество зарегистрированных нежелательных явлений (НЯ), в том числе тех, которые по времени проявления можно было связать с приемом исследуемого препарата, а также число НЯ в кластерах по системно-органным

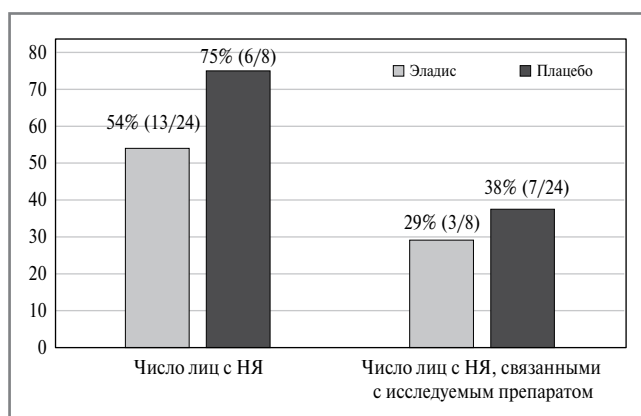


Рис. 2. Доля участников (%), получавших Эладис® или плацебо, у которых зарегистрированы НЯ.

*Представлены данные в объединенной выборке ($n=24$) из 3 групп участников, принимавших Эладис® в дозах 10, 50 и 200 мг.

Fig. 2. Number of participants receiving Eladis® or placebo who experienced AEs. *Data are presented in a pooled sample ($n=24$) from 3 groups of participants taking Eladis® at doses of 10, 50 and 200 mg.

классам (SOC) и предпочтительному термину (PT) Медицинского словаря терминов для регуляторной деятельности (MedDRA) существенно не различались между группами участников, получавших препарат в разных дозах или плацебо. Не установлено существенных межгрупповых различий по числу лиц, у которых развивались НЯ, в том числе при дополнительной статистической обработке результатов исследования с объединением 3 групп участников, принимавших препарат в разных дозах, в единую выборку ($n=24$) для сравнения с группой плацебо (рис. 2).

Клинически значимых сдвигов в биохимических и гематологических анализах крови, а также в результатах электрокардиографического исследования у участников, получавших как плацебо, так и препарат, не выявили.

Фармакокинетический анализ показал, что средние концентрации препарата в плазме крови после однократного (1-й день) и многократного (21-й день) приема сопоставимы. Средняя максимальная концентрация составила от 114 нг/мл (при приеме препарата Эладис® в дозе 10 мг) до 1993 нг/мл (при приеме препарата в дозе 200 мг) после однократного введения и в пределах 115–2089 нг/мл после многократного введения соответственно. Среднее время достижения максимальной концентрации составило 0,68–1,01 ч после однократного приема и 0,67–0,98 ч после введения последней дозы при курсовом приеме. Не выявлено признаков накопления фармакологического вещества (кумуляции) после многократного введения препарата Эладис®. На основании приведенных данных сделан вывод о безопасности и хорошей переносимости препарата [11].

Клиническое исследование II фазы: эффективность и безопасность препарата Эладис® в лечении пациентов с частично контролируемой БА

О перспективах расширения сферы клинического применения препарата говорят результаты оценки действенности препарата у пациентов с бронхиальной астмой (БА) в рамках клинического исследования II фазы [11]. Данные двойного слепого рандомизированного многоцентрового

исследования, проведенного на базах 12 медицинских центров в России, представляются весьма информативными как для оценки профиля безопасности препарата, в том числе при длительном применении, так и в контексте уточнения механизмов действия препарата.

В исследование были включены некурящие пациенты 18–65 лет с подтвержденным диагнозом БА, классифицируемой по GINA (минимум 12 мес до скрининга), частично контролируемой, получающие постоянную терапию низкими дозами комбинации ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) с длительно действующими β_2 -агонистами либо только ИГКС (ступени 2–3 по GINA 2015). Участники должны были иметь объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) 60–80% от должного и подтвержденную обратимую бронхиальную обструкцию. Ключевыми критериями не включения стали курение (>10 пачко-лет или отказ <1 года), тяжелые обострения за 3 мес, хроническая обструктивная болезнь легких/другие легочные патологии, острые инфекции, прием системных кортикостероидов, иммуносупрессантов или антигистаминных препаратов. Не включали пациентов с аутоиммунными, онкологическими, сердечно-сосудистыми или почечными заболеваниями, гепатитом/ВИЧ, а также беременных женщин. Дополнительные ограничения касались участия в других исследованиях и непереносимости препарата Эладис®. Данные критерии позволили отобрать пациентов с астмой средней тяжести, резистентной к стандартной терапии, но не требующей биопрепаратов или системных кортикостероидов.

Включенные пациенты были случайным образом распределены в четыре группы по 30 человек для приема препарата Эладис® (в дозах 2, 10 и 100 мг/сут) или плацебо 1 раз в день в течение 12 нед в дополнение к низким дозам ИГКС с длительно действующими β_2 -агонистами или без последних.

Первичная конечная точка (ПКТ) оценки эффективности определена как статистически значимое различие в изменении ОФВ₁ (в процентах от должного значения) на 12-й неделе от исходного уровня на 0-й неделе в сравнении с таковым в группе плацебо.

Указанная ПКТ не достигнута ни для одной из групп пациентов, получавших препарат. Вместе с тем прием препарата в разовой дозе 100 мг приводил к статистически и клинически значимому улучшению ОФВ₁ по сравнению с исходным уровнем (+7,4% от должного значения; $p<0,001$).

В рамках выдвинутой гипотезы о том, что эффективность препарата Эладис® может зависеть от исходного содержания эозинофилов и ИФН- γ в крови, авторы провели апостериорный анализ результатов исследования в кластерах пациентов, различающихся по этим критериям. В фокусе дополнительного анализа также были концентрации хемокинов: CCL2, известного как хемоаттрактант эозинофилов, и CXCL10 – белка, индуцируемого ИФН- γ .

У пациентов с числом эозинофилов в периферической крови более 300 клеток/мкл, получавших плацебо, существенного изменения ОФВ₁ с 0-й по 12-ю неделю не выявили. Прием плацебо не вызывал статистически значимых сдвигов концентрации CCL2 в сыворотке крови у пациентов как с высоким, так и с нормальным количеством эозинофилов в крови. На фоне приема препарата в дозе 100 мг у пациентов с БА с эозинофилией наблюдали статистически значимое увеличение ОФВ₁ по сравнению как с исходным уровнем (+11,33% от должного значения), так и с плацебо. У пациентов с числом эозинофилов в периферической крови менее 300 клеток/мкл препарат не вызывал значимого

улучшения этого показателя. У всех пациентов, получавших Эладис® в дозе 100 мг, выявили снижение содержания CXCL2 в сыворотке крови от исходного уровня, при этом у пациентов с эозинофилией среднее изменение концентрации указанного хемокина (-111 пг/мл) статистически значимо различалось с таковым в группе плацебо.

У пациентов с уровнем ИФН-γ в сыворотке крови выше 100 пг/мл на фоне приема плацебо наблюдали снижение $ОФВ_1$, что свидетельствовало о резистентности таких пациентов к терапии ИГКС с/без длительно действующими/действующими β_2 -агонистов. У больных астмой, получавших плацебо, концентрация CXCL10 в сыворотке крови практически не изменялась. Лечение препаратом Эладис® в дозе 100 мг пациентов с БА с высоким уровнем ИФН-γ приводило к статистически значимому повышению $ОФВ_1$ (+0,25 л, +8,69% от должного значения). Прием препарата у этих пациентов сопровождался существенным снижением CXCL10 (-353,9 пг/мл). Соответственно, курсовое применение препарата Эладис® приводило к снижению резистентности к терапии ИГКС у больных астмой с повышенным уровнем ИФН-γ. Снижение уровня CXCL10, индуцируемого ИФН-γ, может способствовать уменьшению кашлевой гиперчувствительности за счет подавления воспалительной инфильтрации и снижения сенситизации кашлевых рецепторов. CXCL10, как провоспалительный хемокин, усиливает миграцию иммунных клеток (например, Т-лимфоцитов) в ДП, что поддерживает локальное воспаление и повышает чувствительность нейрональных структур, участвующих в реализации кашлевого механизма [23].

Наиболее выраженное повышение $ОФВ_1$ на фоне приема исследуемого препарата в дозе 100 мг наблюдали у пациентов с сочетанием эозинофилии и высокой концентрации ИФН-γ в сыворотке крови.

В работе не установлено статистически значимых различий между группами по числу НЯ и доле пациентов, у которых они выявлены.

Данное исследование продемонстрировало, что Эладис® может стать пероральной альтернативой для пациентов со среднетяжелой астмой, особенно с эозинофильным и/или ИФН-γ-ассоциированным фенотипом, не отвечающих на ИГКС.

Препарат продемонстрировал безопасность и эффективность в улучшении функции легких у специфических подгрупп, что требует подтверждения в дальнейших исследованиях [11].

Клиническое исследование III фазы: эффективность и безопасность препарата Эладис® у пациентов с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ или ОБ

В двойном слепом плацебо-контролируемом многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы подтверждена состоятельность новой стратегии лечения непродуктивного кашля у амбулаторных пациентов с ОРВИ с поражением верхних ДП или ОБ [12]. В клиническое исследование, выполненное в 2022 г. на базе 6 клинических центров в России, рекрутировали 250 пациентов в возрасте 18–65 лет с ОРВИ или ОБ с клиническими проявлениями заболевания, начавшимися не ранее чем за 3 дня до скрининга и обязательно включающими непродуктивный кашель, с повышением температуры тела не более 39°C, отрицательными результатами лабораторного исследования на SARS-CoV-2 и отсутствием эпидемических признаков новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Больных рандомизировали на 2 группы по

125 человек, сопоставимые по демографическим и антропометрическим характеристикам. В 1-й группе пациенты получали препарат Эладис® по 1 таблетке 40 мг 2 раза в сутки на протяжении 7–14 дней, во 2-й группе – плацебо, визуально соответствующее исследуемому препарату, в том же режиме.

Для оценки кашля применяли комплексную систему критериев, включающую как количественные, так и качественные показатели: частота приступов кашля, шкала оценки дневного и ночного кашля, тяжесть кашля по цифровой рейтинговой шкале. Для определения частоты кашля пациенты ежедневно фиксировали количество приступов в специальном дневнике, отмечая их частоту за предыдущие 24 ч. Данные собирали в строго определенные временные точки: на 1-й день (базальный уровень перед началом терапии), а затем на 5, 8, 11 и 15-й дни лечения.

Для стандартизированной оценки выраженности кашля применяли 6-балльную шкалу, которая позволяла дифференцированно характеризовать симптомы в зависимости от времени суток: дневной кашель и ночной кашель. Данный инструмент обеспечивал комплексную оценку влияния кашля на повседневную активность и качество сна пациентов. Тяжесть кашля оценивали по цифровой рейтинговой шкале, с помощью которой проводили количественное измерение интенсивности кашлевого симптома и стандартизацию субъективных жалоб пациентов.

Снижение частоты приступов на 50% и более к 5-му дню лечения по сравнению с исходным уровнем выбрано ПКТ. Данный критерий отражал не только статистическую, но и клиническую значимость улучшения, т.к. сокращение приступов вдвое свидетельствовало о выраженном противокашлевом действии препарата.

Выявлено более чем полуторакратное и при этом статистически значимое ($p < 0,0001$) превосходство препарата Эладис® над плацебо по ПКТ: доля пациентов, у которых частота приступов кашля снизилась не менее чем на 50% к 5-му дню терапии, в группе препарата составила 72,8% (91/125), тогда как в группе плацебо – 44% (55/125).

Эффективность исследуемого препарата и его превосходство над плацебо математически подтверждали и по вторичным КТ. Так, под влиянием препарата Эладис® клиническое излечение (полное исчезновение) кашля наступало на 2 сут раньше. Средняя суточная частота приступов кашля к 5, 8 и 11-му дням от начала лечения была существенно ниже у пациентов, принимавших исследуемый препарат, в сравнении с таковыми, получавшими плацебо. Тяжесть кашля по 10-балльной цифровой рейтинговой шкале к 5 и 8-му дням от начала лечения в группе, получавшей препарат, снижалась на 3,6 и 5,26 балла соответственно, а в группе, получавшей плацебо, – на 2,84 и 4,64. Препарат Эладис® почти вдвое снижал потребность в назначении ацетилцистеина по поводу появления продуктивного кашля, в 5 раз увеличивал число пациентов с глобальной оценкой эффективности лечения как «высокая» и «очень высокая» к 5-м суткам терапии, а к 8 и 11-му дням существенно повышал долю пациентов, у которых параметры дневного и ночного кашля по 6-балльной шкале, основанной на частоте и выраженности кашлевых толчков, снижались до 1 балла и ниже.

Важным результатом работы стало выявление эффективности препарата Эладис® в ускорении регресса и других ключевых симптомов ОРВИ: к 7-му дню в группе пациентов, которые принимали Эладис, доля лиц с полным разрешением клинических проявлений заболевания была 62,4%. Статистически значимое преимущество по этому

критерию сохранялось и к 10-му дню от старта лечения и составляло 87,2%.

Положительные результаты оценки эффективности продемонстрированы на фоне высокой безопасности препарата: межгрупповых различий по количеству НЯ не выявлено.

Проведенное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы продемонстрировало убедительные доказательства эффективности и безопасности препарата Эладис® в терапии непродуктивного кашля при ОРВИ и ОБ.

Обсуждение

Результаты проведенных клинических исследований II и III фазы, подкрепленные данными экспериментальных работ, говорят о высокой эффективности и безопасности препарата Эладис® как инновационного препарата для лечения кашля. Препарат снижает уровни активных МСР-хемокинов, что приводит к уменьшению миграции эозинофилов, дегрануляции тучных клеток и воспалительной сенситизации кашлевых рецепторов. У пациентов с ОРВИ/ОБ достигнуто сокращение частоты кашля на 50% к 5-му дню (72,8% vs 44% в группе плацебо; $p < 0,0001$). При астме с эозинофилией отмечены улучшение ОФВ₁ на 11,33% и снижение маркеров воспаления (CCL2, CXCL10) [11–14]. Обращает на себя внимание, что антихемокиновые механизмы действия препарата проявлялись в клиническом исследовании в виде не только купирования непродуктивного кашля у пациентов с ОРВИ или ОБ, но и ускорения регресса других симптомов этих заболеваний, что подтверждает рациональность стратегии контроля хемокин-опосредованных воспалительных каскадов для решения комплексных клинических задач и реализации различных фармакологических эффектов.

Не менее интересны данные о способности препарата Эладис® снижать резистентность к лечению ИГКС у пациентов с БА, особенно в кластерах больных с высоким уровнем эозинофилов и ИФН- γ , что ассоциировано с уменьшением в сыворотке крови концентрации провоспалительных хемокинов – CCL2 и CXCL10. О перспективах использования приведенного ЛП в лечении постинфекционного кашля и хронических заболеваний легких свидетельствуют и данные экспериментальной работы на моделях сефадекс-индуцированного воспаления легких и овальбумин-индуцированной астмы *in vivo*, в рамках которой продемонстрировано противоастматическое действие препарата Эладис®, сопоставимое с таковым будесонида, и выявлена его способность подавлять миграцию эозинофилов в ДП и дегрануляцию тучных клеток.

Эффективный контроль кашля является непростой задачей комплексного лечения многих заболеваний респираторного тракта, решение которой требует учета многофакторной природы этого сложного рефлекторного акта. Представленные в обзоре материалы интересны не только в контексте информирования практикующих врачей о появлении инновационного противокашлевого препарата, разрешенного к клиническому применению у пациентов с ОРВИ и ОБ. Приведенные данные предопределяют новое направление разработки препаратов для контроля кашля, механизм действия которых связан не с непосредственным воздействием на центральные и/или периферические звенья рефлекторной дуги и не с изменением количества и

физико-химических свойств секрета ДП, а с подавлением выработки/созревания провоспалительных хемокинов, в том числе принадлежащих семейству МСР, инициирующих и поддерживающих избыточный кашлевый рефлекс. Такие средства априори могут стать важными компонентами комплексного лечения острых и хронических заболеваний ДП. Разработка и выведение на фармацевтический рынок препарата Эладис®, прошедшего необходимые доклинические и клинические исследования, доказавшие его безопасность и эффективность, представляют собой значительное достижение в этой области.

Заключение

Обзор подтверждает, что Эладис® – первый препарат, таргетно воздействующий на МСР-опосредованные механизмы кашля. Доказана его эффективность в лечении острого инфекционного непродуктивного кашля у больных ОРВИ/ОБ. Выявленный терапевтический потенциал препарата при хронических воспалительных заболеваниях ДП, в частности при астме, говорит о целесообразности дальнейших исследований для расширения показаний к его применению.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии личных, профессиональных или финансовых отношений, которые могли бы быть расценены как конфликт интересов в рамках данного исследования. Независимость научной оценки, интерпретации данных и подготовки рукописи сохранялась на всех этапах работы, включая этап финансирования проекта со стороны компании АО «Валента Фарм».

Disclosure of interest. The authors declare that there are no personal, professional, or financial relationships that could be perceived as a conflict of interest within the scope of this study. The independence of scientific evaluation, data interpretation, and manuscript preparation was upheld throughout all stages of the work, including the project funding phase provided by the company "Valenta Pharm".

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 компании АО «Валента Фарм». Спонсор не участвовал в сборе, анализе данных, интерпретации результатов. При подготовке рукописи авторы сохранили независимость мнений.

Funding source. The study was prepared with financial support from "Valenta Pharm". The sponsor had no involvement in data collection, analysis, or interpretation of results. The authors maintained independence of opinions during manuscript preparation.

Список сокращений

БА – бронхиальная астма

ДП – дыхательные пути

ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды

ИФН-γ – интерферон γ

ЛП – лекарственный препарат

НЯ – нежелательное явление

ОБ – острый бронхит

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду

ПКТ – первичная конечная точка

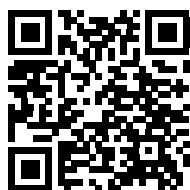
MCP (Monocytic Chemotactic Protein) – моноцитарный хемотаксический протеин

TRP (Transient Receptor Potential) – транзитный рецепторный потенциал

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Драккина О.М., Горелов А.В., Авдеев С.Н., и др. Совет экспертов «Контроль над вирус-индуцированным воспалением дыхательных путей». *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2024;13(3):166-75 [Drapkina OM, Gorelov AV, Avdeev SN, et al. Expert council "Control of virus-induced respiratory tract inflammation". *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2024;13(3):166-75 (in Russian)]. DOI:10.33029/2305-3496-2024-13-3-166-175
2. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):100-8 [Karaulov AV, Kalyuzhin OV. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2013;85(11):100-8 (in Russian)].
3. Canning BJ, Chang AB, Bolser DC, et al. CHEST Expert Cough Panel. Anatomy and neurophysiology of cough: CHEST Guideline and Expert Panel report. *Chest*. 2014;146(6):1633-48. DOI:10.1378/chest.14-1481
4. Andrani F, Aiello M, Bertorelli G, et al. Cough, a vital reflex. Mechanisms, determinants and measurements. *Acta Biomed*. 2019;89(4):477-80. DOI:10.23750/abm.v89i4.6182
5. Foti Randazzese S, Toscano F, Gambadauro A, et al. Neuromodulators in Acute and Chronic Cough in Children: An Update from the Literature. *Int J Mol Sci*. 2024;25(20):11229. DOI:10.3390/ijms252011229
6. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Крюков Е.В. Кашель. Практическое пособие для врачей. М.: Медиа-Сфера, 2015 [Zaitsev AA, Okovityi SV, Kriukov EV. Kашel'. Prakticheskoe posobie dlia vrachei. Moscow: Media-Sfera, 2015 (in Russian)].
7. Геппе Н.А., Малахов А.Б., Зайцева О.В., и др. Спорные и нерешенные вопросы в терапии кашля у детей в амбулаторной практике. *Педиатрия. Consilium Medicum*. 2017;4:40-5 [Geppe NA, Malakhov AB, Zaitseva OV, et al. Controversial and unresolved issues in the treatment of cough in children in outpatient practice. *Pediatrics. Consilium Medicum*. 2017;4:40-5 (in Russian)].
8. Cynis H, Hoffmann T, Friedrich D, et al. The isoenzyme of glutamyl cyclase is an important regulator of monocyte infiltration under inflammatory conditions. *EMBO Mol Med*. 2011;3(9):545-58. DOI:10.1002/emmm.201100158
9. Clementi N, Ghosh S, De Santis M, et al. Viral Respiratory Pathogens and Lung Injury. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3):e00103-20. DOI:10.1128/CMR.00103-20
10. Henrot P, Prevel R, Berger P, Dupin I. Chemokines in COPD: From Implication to Therapeutic Use. *Int J Mol Sci*. 2019;20(11):2785. DOI:10.3390/ijms20112785
11. Romanova J, Chikina E, Rydlovskaya A, et al. New Anti-Chemokine Oral Drug XC8 in the Treatment of Asthma Patients with Poor Response to Corticosteroids: Results of a Phase 2A Randomized Controlled Clinical Trial. *Pulm Ther*. 2020;6(2):351-69. DOI:10.1007/s41030-020-00134-5
12. Полякова Е.А., Ушакова С.Е., Оковитый С.В., и др. Новые лечебные технологии в терапии кашля: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого многоцентрового рандомизированного клинического исследования. *Терапевтический архив*. 2024;96(6):614-21 [Polyakova EA, Ushakova SE, Okovityi SV, et al. New medical technologies in cough therapy: results of a double-blind randomized placebo-controlled multicenter clinical trial. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2024;96(6):614-21 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2024.06.202804
13. Romanova J, Rydlovskaya A, Mochalov S, et al. The Effect of Anti-Chemokine Oral Drug XC8 on Cough Triggered by The Agonists of TRPA1 But Not TRPV1 Channels in Guinea Pigs. *Pulm Ther*. 2022;8(1):105-22. DOI:10.1007/s41030-022-00183-y
14. Ferko B, Romanova J, Rydlovskaya AV, et al. A Novel Oral Glutarimide Derivative XC8 Suppresses Sephadex-Induced Lung Inflammation in Rats and Ovalbumin-induced Acute and Chronic Asthma in Guinea Pigs. *Curr Pharm Biotechnol*. 2019;20(2):146-56. DOI:10.2174/1389201020666190215103505
15. Guilleminault L, Grassin-Delye S, Mazzone SB. Drugs Targeting Cough Receptors: New Therapeutic Options in Refractory or Unexplained Chronic Cough. *Drugs*. 2024;84(7):763-77. DOI:10.1007/s40265-024-02047-y
16. Mukhopadhyay I, Kulkarni A, Aranake S, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 receptor activation in vitro and in vivo by pro-tussive agents: GRC 17536 as a promising anti-tussive therapeutic. *PLoS One*. 2014;9(5):e97005. DOI:10.1371/journal.pone.0097005
17. 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):868-79. DOI:10.1164/rccm.201709-1813OC
18. Nassenstein C, Kwong K, Taylor-Clark T, et al. Expression and function of the ion channel TRPA1 in vagal afferent nerves innervating mouse lungs. *J Physiol*. 2008;586(6):1595-604. DOI:10.1113/jphysiol.2007.148379
19. Couto M, de Diego A, Perpiñá M, et al. Cough reflex testing with inhaled capsaicin and TRPV1 activation in asthma and comorbid conditions. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(5):289-301.
20. Deng Z, Ding W, Li F, et al. Pulmonary IFN-γ Causes Lymphocytic Inflammation and Cough Hypersensitivity by Increasing the Number of IFN-γ-Secreting T Lymphocytes. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2022;14(6):653-73. DOI:10.4168/aaair.2022.14.6.653
21. Renner A, Romanova J, Ferko B, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of a novel anti-asthmatic drug, XC8, in healthy probands. *Pulm Pharmacol Ther*. 2019;59:101852. DOI:10.1016/j.pupt.2019.101852
22. Mukhopadhyay I, Kulkarni A, Aranake S, et al. Transient receptor potential ankyrin 1 receptor activation in vitro and in vivo by pro-tussive agents: GRC 17536 as a promising anti-tussive therapeutic. *PLoS One*. 2014;9(5):e97005. DOI:10.1371/journal.pone.0097005
23. Gauthier M, Chakraborty K, Oriss TB, et al. Severe asthma in humans and mouse model suggests a CXCL10 signature underlies corticosteroid-resistant Th1 bias. *JCI insight*. 2017;2(13):e94580. DOI:10.1172/jci.insight.94580

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.03.2025



OMNIDOCTOR.RU