

Оценка эффективности и безопасности различных доз препарата Эладис® в терапии кашля на фоне острой респираторной вирусной инфекции

Е. Д. ВОЛЬНАЯ¹, С. В. ТЕПЛЫХ², В. В. ПОПОВА³, О. А. ВАСИЛЕВСКАЯ⁴,
Е. А. ПОЛЯКОВА⁵, С. Е. УШАКОВА⁶, В. Б. ШУНЬКОВ⁷, А. А. ГЛОБЕНКО⁸,
А. В. КАПАШИН⁸, *М. А. ПАСЬКО⁸

¹ ЗАО «ЮНИМЕД-С», Москва, Россия

² ООО «Профессорская клиника», Пермь, Россия

³ ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБОУ ВО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, Россия

⁵ ФГБОУ ВО Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

⁶ ФГБОУ ВО Ивановский государственный медицинский университет Минздрава России, Иваново, Россия

⁷ ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия

⁸ АО «Валента Фарм», Москва, Россия

Резюме

Цель. Обоснование оптимального режима дозирования в отношении эффективности и безопасности применения препарата Эладис®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в сравнении с плацебо у пациентов с непродуктивным кашлем на фоне острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ). **Материал и методы.** Было проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование в котором принял участие 141 пациент с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ. Участников исследования рандомизировали в 4 группы. Пациенты из первой группы принимали препарат Эладис® по 1 таблетке 2 раза в день (суточная доза 20 мг), пациенты из второй группы — препарат Эладис® по 2 таблетки 2 раза в день (суточная доза 40 мг), пациенты из третьей группы — препарат Эладис® по 4 таблетки 2 раза в сутки (суточная доза 80 мг). Пациенты из четвёртой группы получали таблетки плацебо в количествах, соответствующих первым трём группам. Для этого внутри 4-й группы было выделено 3 подгруппы по 12 человек. Длительность терапии составляла 7–14 дней. Оценка эффективности терапии проводилась на основании наблюдения за частотой приступов кашля, изменения значений по шкалам дневного и ночного кашля, цифровой рейтинговой шкале (ЦРШ), а также учитывалось время до клинического излечения кашля и симптомов ОРВИ. Безопасность приёма исследуемого препарата оценивали на основании наблюдения за основными параметрами жизнедеятельности, оценки лабораторных показателей и данных электрокардиограммы (ЭКГ). При этом оценивали количество и тяжесть нежелательных явлений (НЯ), а также серьёзных нежелательных явлений (СНЯ). **Результаты.** Анализ данных по первичной конечной точке (снижение частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к 5-му дню относительно визита 1) показал превосходство препарата Эладис® над плацебо в суточной дозе 80 мг ($p=0,00003$). При этом доля пациентов, достигших первичной конечной точки к 5-му дню, получавших Эладис® в дозе 80 мг в сутки составила 71,43%, а в объединённой группе плацебо — 22,22%. **Заключение.** Оценка различных режимов дозирования препарата Эладис® показала, что суточная доза препарата 80 мг является оптимальной для лечения непродуктивного кашля у пациентов на фоне ОРВИ, так она обеспечивает наибольшую эффективность при сопоставимом профиле безопасности с другими исследованными дозами.

Ключевые слова: кашель; ОРВИ; Эладис®

Для цитирования: Вольная Е. Д., Теплых С. В., Попова В. В., Василевская О. А., Полякова Е. А., Ушакова С. Е., Шуньков В. Б., Глобенко А. А., Капашин А. В., Пасько М. А. Оценка эффективности и безопасности различных доз препарата Эладис® в терапии кашля на фоне острой респираторной вирусной инфекции. *Антибиотики и химиотерапия*. 2024; 69 (5–6): 35–42. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-35-42>. EDN: DVHBTY.

Evaluation of Efficacy and Safety of Different Doses of Eladis® in the Therapy of Cough Against Acute Respiratory Viral Infection

ELENA D. VOLNAYA¹, SVETLANA V. TEPLYKH², VARVARA V. POPOVA³,
OLGA A. VASILEVSKAYA⁴, EKATERINA A. POLYAKOVA⁵,

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com



*Correspondence to:
E-mail: Maksim.Pasko@valentapharm.com

EDN: DVHBTY



¹ UNIMED-S, CJSC, Moscow, Russia

² «Professor Clinic», LLC, Perm, Russia

³ Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁴ Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia

⁵ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

⁶ Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia

⁷ Saint Petersburg Clinical Hospital «RZD-Medicine», Saint Petersburg, Russia

⁸ Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia

Abstract

Aim. Justification of the optimal dosage regimen regarding the efficacy and safety of Eladis[®], film-coated tablets, 10 mg (Valenta Pharm JSC, Russia) in comparison with placebo in patients with non-productive cough due to acute respiratory viral infection (ARVI). **Material and methods.** A double-blind placebo-controlled randomized multicenter study was conducted in which 141 patients with non-productive cough on the background of acute respiratory viral infection took part. The study participants were randomized into 4 groups. Patients from the first group took 1 tablet of Eladis[®] 2 times a day (daily dose of 20 mg); patients from the second group took 2 tablets of Eladis[®] 2 times a day (daily dose of 40 mg); patients from the third group took 4 tablets of Eladis[®] 2 times a day (daily dose of 80 mg). Patients in the fourth group received placebo tablets in quantities corresponding to the first three groups. For this purpose, 3 subgroups of 12 people were allocated within group 4. The duration of therapy was 7–14 days. The effectiveness of therapy was assessed based on monitoring the frequency of cough attacks, changes in values on the day and night cough scales, a digital rating scale (DRS), and the time to achieve clinical cure of cough and ARVI symptoms was also taken into account. The safety of the studied drug was assessed based on monitoring of vital signs, laboratory parameters, and electrocardiogram (ECG) data. The number and severity of adverse events (AEs) and serious adverse events (SAEs) were assessed. **Results.** Analysis of data on the primary endpoint (reduction of cough attack frequency by $\geq 50\%$ by the 5th day relative to the 1st visit) showed the superiority of Eladis[®] over placebo at a daily dose of 80 mg ($P=0.00003$). At the same time, the proportion of patients who reached the primary endpoint by day 5 when receiving Eladis[®] at a dose of 80 mg per day was 71.43%, while in the combined placebo group it was 22.22%. **Conclusion.** Evaluation of various dosage regimens of Eladis[®] has shown that a daily dose of 80 mg is optimal for the treatment of non-productive cough in patients with ARVIs, as it provides the greatest effectiveness with a safety profile comparable to other studied doses.

Keywords: cough; acute respiratory viral infections; Eladis[®]

For citation: Volnaya E. D., Teplykh S. V., Popova V. V., Vasilevskaya O. A., Polyakova E. A., Ushakova S. E., Shunkov V. B., Globenko A. A., Kapashin A. V., Pasko M. A. Evaluation of efficacy and safety of different doses of Eladis[®] in the therapy of cough against acute respiratory viral infection. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2024; 69 (5–6): 35–42. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2024-69-5-6-35-42>. EDN: DVHBTY.

Введение

Ежегодно в Российской Федерации (РФ) регистрируется более 30 млн случаев заболеваний острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ), при этом суммарный экономический ущерб от них оценивается в 40 млрд руб. купирование симптомов ОРВИ, таких как лихорадка и кашель является первостепенной задачей практического здравоохранения, которая связана с высоким уровнем экономических издержек на проведение симптоматической терапии [1–2].

Термин ОРВИ объединяет в одну группу вирусные заболевания, для которых характерна общность путей передачи, особенностей патогенеза и клинических проявлений. К данной группе относятся вирус гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, метапневмовирус, парамиксовирусы, коронавирусы, пикорнавирусы, риновирусы и др., которые поражают слизистую оболочку верхних дыхательных путей. Это объясняется их тропностью к клеткам цилиндрического эпителия, которые выстилают просвет бронхов. В результате происходит разрушение клеток эпителия, приток лейкоцитов в зону воспаления и выработка провоспалительных цито-

кинов (хемокины, интерлейкины, фактор некроза опухоли-альфа, интерфероны и др.) [1, 3].

Одним из наиболее часто наблюдаемых симптомов при ОРВИ является кашель. При этом продолжительность острого кашля при вирусных инфекциях обычно не превышает 10–12 дней. Довольно частым осложнением кашля является астеноневротический синдром, который проявляется слабостью, повышенной утомляемостью, эмоциональной лабильностью, а также болью в костях и мышцах. Кроме того, сильный непрекращающийся кашель может спровоцировать образование и увеличение размеров бронхоэктазов при буллезной эмфиземе лёгких, а также являться причиной спонтанного пневмоторакса и кровохарканья [1, 4–6].

АО «Валента Фарм» разработало инновационный препарат Эладис[®], таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 40 мг, действующим веществом которого является N-[2-(1H-Имидазол-4-ил)-этил]-6-оксо- δ -лактам. В доклинических исследованиях препарат показал выраженную противокашлевую активность, уменьшая проявления бронхоспазма и воспаления в дыхательных путях. К моменту написания статьи проведён ряд клинических иссле-

дований препарата Эладис® (идентификаторы на портале clinicaltrials.gov — NCT03441815, NCT05558462, NCT05269329, NCT05273619), которые подтвердили его безопасность и эффективность в терапии кашля.

Цель исследования — обоснование оптимального режима дозирования в отношении эффективности и безопасности применения препарата Эладис®, таблетки, покрытые плёночной оболочкой, 10 мг (АО «Валента Фарм», Россия) в сравнении с плацебо у пациентов с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ.

Материал и методы

Данное исследование было проведено в соответствии с протоколом клинического исследования, принципами Хельсинкской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (Форталеза, 2013 г.), стандартами Надлежащей Клинической Практики (ICH E6(R2) GCP), а также в соответствии с действующим законодательством Евразийского экономического союза (ЕАЭС) и РФ. Перед проведением исследования было получено одобрение Совета по этике (выписка из протокола заседания Совета по этике Министерства здравоохранения РФ № 265 от 02 февраля 2021 г.) и Министерства здравоохранения (Разрешение на проведение клинических исследований № 97 от 20 февраля 2021 г.).

Описываемое исследование по своему дизайну представляло двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы (идентификатор на портале clinicaltrials.gov — NCT05269329). В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 65 лет с подтверждённым диагнозом респираторной вирусной инфекции верхних дыхательных путей (код по МКБ-10 J00-J06) или острого бронхита (J20, J21 по МКБ-10). Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное добровольное согласие. Другими критериями включения являлись: начало симптомов заболевания не более 3 дней до проведения скрининга; наличие непродуктивного кашля с частотой приступов более 10 эпизодов в течение суток, предшествующих скринингу; частота кашля, оцениваемая пациентом как 3–4 балла по разделу «дневной кашель» и 2–4 балла по разделу «ночной кашель» по 6-балльной Шкале дневного и ночного кашля; оценка пациентом тяжести кашля ≥ 4 баллов по ЦРШ; отрицательный экспресс-тест на β -гемолитический стрептококк группы А; отрицательный тест на беременность для женщин; согласие пациента использовать разрешённые методы контрацепции в течение всего периода участия в исследовании и в течение 3 нед. после его окончания.

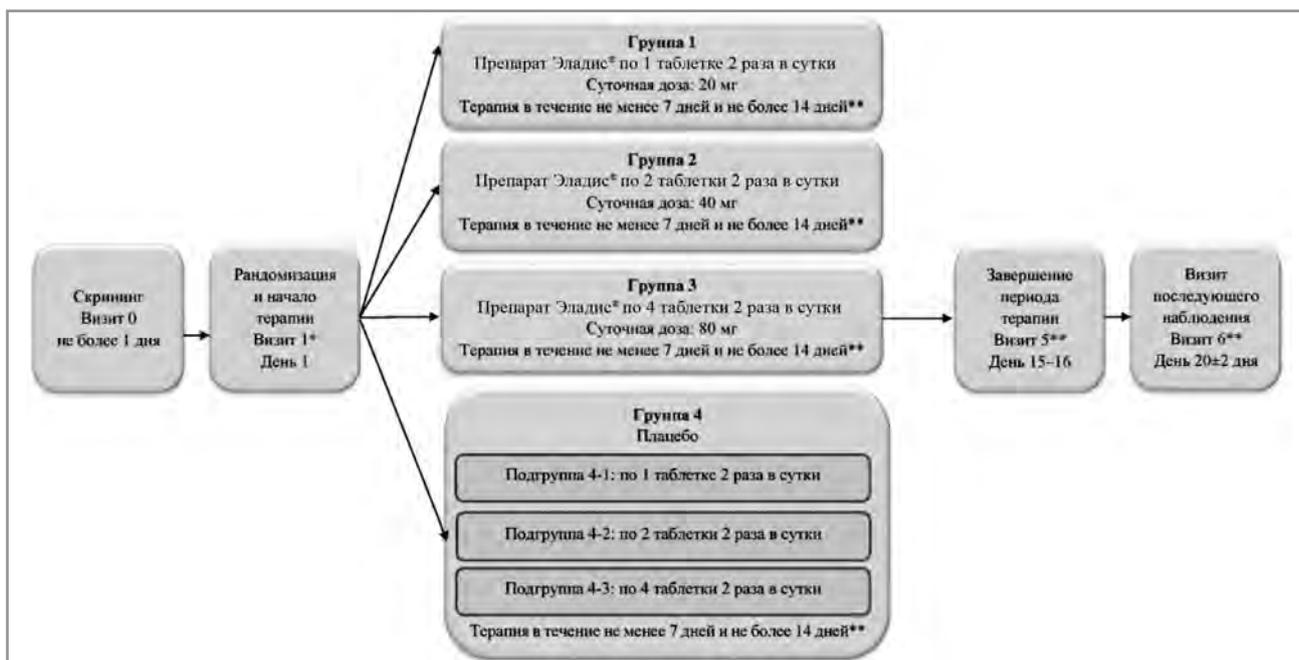
Основными критериями невключения были: гиперчувствительность к действующему веществу или вспомогательным веществам препарата Эладис®, а также к ацетилцистеину; непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; любое повреждение слизистой оболочки полости рта и/или ожог ротоглотки, скарлатина, краснуха, корь, эпидемический паротит на момент скрининга или в течение 3 мес до скрининга; острый обструктивный ларингит или подозрение на него в ходе клинического осмотра; наличие признаков стеноза гортани (стридор или одышка); бронхиальная астма, туберкулёз или эмфизема лёгких, в том числе в анамнезе; острая или хроническая пневмония, а также подозрение на её наличие; состояние после интубации; неинфекционная этиология кашля (кашель как проявление гастроэзофагеального рефлюкса или аллергического ринита); температура тела $>39,0^{\circ}\text{C}$; наличие как минимум одного из эпидемических признаков (возвращение из зарубежной поездки за 14 дней до по-

явления симптомов, наличие тесных контактов за последние 14 дней с лицом, у которого лабораторно был подтверждён диагноз COVID-19 или с лицом, находящимся под наблюдением с диагнозом COVID-19, включая профессиональные контакты с лицами, у которых выявлен подозрительный или подтверждённый случай инфицирования); положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2; необходимость назначения системной антибиотикотерапии и/или других препаратов/процедур из списка запрещённой терапии/процедур; приём анальгетиков или антипиретиков в течение 12 ч до скрининга; применение глюкокортикостероидов, β -адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), препаратов теофиллина, отхаркивающих препаратов, противокашлевых средств, анестетиков, противоаллергических и противовирусных препаратов, иммунодепрессантов, или системных антибактериальных средств в течение 7 дней до скрининга; курение более 10 пачка/лет в анамнезе; уровень аспаратаминотрансферазы (АСТ) и/или аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\geq 2,5$ от верхней границы нормы (ВГН), уровень билирубина в сыворотке крови $\geq 1,5$ ВГН; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) ≤ 60 мл/мин; онкологические заболевания органов дыхательной системы в анамнезе, а также другие онкологические заболевания, за исключением тех в которых ремиссия превышала 5 лет; тяжёлые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания и др.

Пациент мог быть исключён из исследования по следующим причинам: выявление вероятного или подтверждённого случая COVID-19; неэффективность терапии, которая рассматривалась как сохранение или увеличение частоты приступов кашля ≥ 1 к визиту 3 (день 8–9) по сравнению с визитом 1 (день 1); развитие НЯ, требующих отмены исследуемого препарата/плацебо; появление в ходе исследования любых заболеваний или состояний, которые по мнению врача-исследователя ухудшали прогноз пациента, а также делали невозможным дальнейшее участие пациента в клиническом исследовании; ошибочное включение пациента в исследование; приём препаратов запрещённой терапии или проведение запрещённой процедуры; потребность назначения запрещённой терапии/процедур; беременность пациентки; желание пациента прекратить участие в исследовании; отсутствие адекватного сотрудничества пациента с врачом-исследователем, а также значимые отклонения от протокола по мнению врача-исследователя и другие административные причины.

Исследование состояло из периода скрининга длительностью не более 1 дня, рандомизации, периода лечения продолжительностью от 7 до 14 дней и периода последующего наблюдения (7 ± 2 дня после завершения периода лечения). Длительность участия в исследовании для каждого пациента составила не более 23 дней. Выбор первичной конечной точки эффективности основывался на результатах исследования В. Kemmerich и соавт. [7], в котором было показано превосходство растительного лекарственного препарата над плацебо в отношении частоты снижения кашля на 50% к 7-му дню терапии. Так как в текущем исследовании ожидалось более короткие сроки купирования кашля, оценка первичной конечной точки эффективности проводилась на 5-й день терапии. Для достижения статистически значимых различий относительно выбранной точки эффективности между группами терапии и плацебо необходимо было рандомизировать не менее 35 пациентов в каждую из групп исследования.

Таким образом, в исследовании принял участие 141 пациент, соответствующий всем критериям включения и не имеющий критериев невключения. Участники исследования были рандомизированы в 4 группы: пациенты из первой группы (35 человек) принимали препарат Эладис® по 1 таблетке 2 раза в день (суточная доза 20 мг), пациенты из второй группы (35 человек) — препарат Эладис® по 2 таблетке 2 раза в день (суточная доза 40 мг), пациенты из третьей группы (35 человек) — препарат Эладис® по 4 таблетки 2 раза в сутки (суточная доза 80 мг). Пациенты из 4 группы (36 человек) по-



Графическая схема исследования.

Примечание. * — визит 1 мог совпадать с визитом 0. ** — после 7-го дня и до 14-го дня терапии отмена препарата/плацебо была возможна в случае наступления клинического излечения кашля. В случае досрочного прекращения терапии по причине клинического излечения кашля, на момент завершения терапии проводился визит, соответствующий по объёму процедур визита 5. Для такого пациента визит последующего наблюдения, соответствующий по объёму процедур визита 6, проводился через 7 ± 2 дней после окончания терапии.

Graphic chart of the study.

Note. * — visit 1 could coincide with visit 0. ** — after the 7th day and before the 14th day of therapy, discontinuation of the drug/placebo was possible if clinical cure of the cough occurred. In case of early discontinuation of therapy due to the clinical cure of cough, a follow-up visit corresponding to the volume of procedures in Visit 5 was carried out at the time of completion of therapy. For such a patient, a follow-up visit corresponding to the volume of procedures in Visit 6 was carried out 7 ± 2 days after the end of therapy.

лучали плацебо в количестве таблеток, соответствующем первым трём группам. С этой целью в группе плацебо было выделено 3 подгруппы по 12 человек. Таким образом, пациенты в подгруппе 4-1 получали по 1 таблетке плацебо 2 раза в день, в подгруппе 4-2 — по 2 таблетке плацебо 2 раза в день, а в подгруппе 4-3 — по 4 таблетки 2 раза в день. Приём исследуемого препарата и соответствующего ему плацебо продолжали в течение 7–14 дней. При клиническом излечении кашля приём исследуемого препарата/плацебо мог быть завершён ранее 14 дня. Под клиническим излечением кашля понималось значение ≤ 1 балла по разделам «дневной кашель» и «ночной кашель». Шкалы дневного и ночного кашля на протяжении 3 дней подряд и более. Графически схема исследования представлена на рисунке.

Приём исследуемого препарата/плацебо осуществлялся независимо от приёма пищи утром в интервале с 06:00 ч до 12:00 ч и вечером в интервале с 18:00 ч до 24:00 ч. Таблетку необходимо было проглатывать, не разжёвывая и запивая бутилированной или кипячёной водой.

Для лечения симптомов ОРВИ помимо основной терапии пациенты могли использовать местные сосудосуживающие средства, а также препараты для местной терапии боли в горле. Если у пациента отмечалось повышение температуры выше $38,5^{\circ}\text{C}$ или интенсивная боль, то разрешалось использование противовоспалительных препаратов, действующим веществом которых являлся парацетамол или ибупрофен. В случае перехода сухого кашля в кашель с отделением вязкой мокроты, врач-исследователь по своему усмотрению мог назначить пациенту препарат с действующим веществом ацетилцистеин по 200 мг 3 раза в сутки.

Безопасность исследуемых доз препарата оценивали на основании мониторинга жизненных показателей (уровень артериального давления, частота сердечных сокращений и частота дыхательных движений), показателей общего анализа крови, биохимического анализа крови, общего анализа мочи, оценки СРФ и ЭКГ. На протяжении всего исследования оценивали количество и тяжесть нежелательных явлений (НЯ) и серьёзных нежелательных явлений (СНЯ), а также их распределение по группам терапии и плацебо.

Статистический анализ проводился при помощи сертифицированного программного обеспечения с валированными алгоритмами статистической обработки информации (StatSoft Statistica 10.0., IBM SPSS Statistics 22). Перед проведением статистического анализа проводилось объединение данных, полученных из различных исследовательских центров. Итоговые оценки показателей эффективности представлены для популяций ИТТ (Intent-to-treat — популяция всех включённых пациентов) и РР (Per Protocol — популяция пациентов, завершивших исследование согласно протоколу).

Результаты и обсуждение

В исследовании принял участие 141 пациент, среди которых было 89 женщин (63,12%) и 52 мужчины (36,88%). Среднее значение ($Mean \pm SD$) возраста пациентов исследуемой популяции составило $41,53 \pm 11,92$ лет, массы тела — $73,43 \pm 14,71$ кг, роста — $170,28 \pm 8,68$ см, индекса массы тела (ИМТ) — $25,15 \pm 3,61$ кг/м². При оценке распределения па-

Таблица 1. Частота приступов кашля на фоне терапии препаратом Эладис® и плацебо
Table 1. Frequency of coughing attacks during therapy with Eladis® and placebo

День терапии	Группа 1 (Эладис®, суточная доза 20 мг)	Группа 2 (Эладис®, суточная доза 40 мг)	Группа 3 (Эладис®, суточная доза 80 мг)	Группа 4 (Плацебо)
Частота приступов кашля к 5, 8, 11 и 15 дням после визита 1				
День 5	7,89±3,89	9,29±5,13	5,91±3,62*	9,39±3,09
День 8	3,60±3,84*	5,69±4,61	2,03±3,44*	6,19±3,88
День 11	1,34±2,63*	3,17±3,61	0,91±1,79*	2,81±3,22
День 15	0,20±0,63	0,31±0,99	0,17±0,62*	0,83±2,57

Примечание. Данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения; * — $p < 0,05$ при сравнении с группой плацебо.

Note. Data are presented as means and standard deviations; * — $P < 0.05$ when compared with the placebo group.

циентов по группам терапии отсутствовали различия по полу и антропометрическим данным.

В ходе проведения исследования было исключено 2 пациента: один пациент из группы терапии препаратом Эладис® (группа 1, суточная доза 20 мг) был исключён по причине отсутствия адекватного сотрудничества с врачом-исследователем, второй пациент из группы плацебо (подгруппа 4–3) — в связи с необходимостью назначения запрещённой терапии/процедур. Таким образом, в популяцию ИТТ вошло 141 пациента, а в популяцию РР — 139 пациентов.

Первичной конечной точкой (ПКТ) эффективности являлось снижение частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к 5-му дню относительно визита 1. При этом оценка данного параметра проводилась на основании данных, собранных за 24 ч предшествующих дню 1 и 5.

Анализ эффективности по ПКТ в группе 1 (Эладис®, суточная доза 20 мг) показал, что доля пациентов достигших данного показателя составила 42,86% (95% доверительный интервал (ДИ) [26,76%; 60,48%]), а в подгруппе 4–1 плацебо — 25,0% (95% ДИ [6,69%; 57,16%]). При этом различия между группами не являлись статистически значимыми ($p = 0,3239$).

В группе 2 (Эладис®, суточная доза 40 мг) доля пациентов, достигших ПКТ, составила 37,14% (95% ДИ [21,99%; 55,05%]), а в подгруппе 4–2 плацебо данный показатель составил 16,67% (95% ДИ [2,94%; 49,12%]). Проведённый анализ данных не выявил статистически значимых различий между группами ($p = 0,2875$).

В группе 3 (Эладис®, суточная доза 80 мг) доля пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к 5-му дню, составила 71,43% (95% ДИ [53,48%; 84,76%]), а в подгруппе 4–3 плацебо — 25,0% (95% ДИ [6,69%; 57,16%]). Полученные значения статистически значимо отличались между группами ($p = 0,0071$).

Дополнительно было проведено сравнение между группами терапии и объединённой группы плацебо (группа 4). В группе 3 доля пациентов, достигших снижения частоты приступов кашля на $\geq 50\%$ к 5-му дню, составила 71,43%

(25 из 35 пациентов), тогда как в группе 4 — 22,22% (8 из 36 пациентов). Данные различия были статистически значимыми ($p = 0,00003$). Результаты сравнения между остальными группами терапии и объединённой группой плацебо не достигли статистической значимости. Таким образом, при анализе ПКТ была доказана гипотеза превосходства терапии препаратом Эладис® в суточной дозе 80 мг над плацебо.

Также в исследовании проводился анализ по вторичным конечным точкам (ВКТ) эффективности. В данной статье приведены наиболее значимые результаты, полученные по результатам оценки ВКТ.

В ходе исследования исследуемый препарат эффективно снижал частоту приступов кашля (табл. 1).

Как видно из представленной табл. 1 пациенты из группы 3, в отличие от остальных групп терапии, показали статистически значимое превосходство над группой плацебо для каждого из дней оценки частоты приступов кашля, начиная уже с 5-х суток терапии.

Помимо этого, в проведённом исследовании проведена сравнительная оценка по показателю «Время (дни) от визита 1 до достижения клинического излечения кашля». Медиана времени от визита 1 до достижения клинического излечения кашля в группах 1 и 2 составила 8 дней, в группе 3 — 5 дней, в группе 4 — 12 дней. По результатам сравнительного анализа статистически значимые различия были выявлены между группами 1 и 4 ($p = 0,0098$), группами 3 и 4 ($p = 0,0001$), группами 2 и 3 ($p = 0,0011$), а также группами 1 и 3 ($p = 0,0184$).

В табл. 2 обобщены результаты оценки кашля по шкалам дневного и ночного кашля и ЦРШ.

Анализ представленной табл. 2 показывает, что практически на всём протяжении исследования пациенты из группы 3 имели статистически значимое превосходство над группой плацебо.

В группе 1 доля пациентов, которым потребовалось назначение ацетилцистеина по поводу перехода непродуктивного кашля в продуктивный, составила 14,29% (5 из 35 пациентов), в

Таблица 2. Оценка эффективности препарата Эладис® и плацебо по шкалам оценки кашля
Table 2. Evaluation of the effectiveness of Eladis® and placebo using cough rating scales

День терапии	Группа 1 (Эладис®, суточная доза 20 мг)	Группа 2 (Эладис®, суточная доза 40 мг)	Группа 3 (Эладис®, суточная доза 80 мг)	Группа 4 (Плацебо)
Доля пациентов с наличием ≤1 балла по разделам «дневной кашель» и «ночной кашель» Шкалы дневного и ночного кашля к 5, 8, 11 и 15 дням после визита 1				
День 5	5,71% (2/35)	2,86% (1/35)	8,57% (3/35)	0%
День 8	45,71% (16/35)*	40,00% (14/35)*	68,57% (24/35)*	13,89% (5/36)
День 11	80% (28/35)*	57,14% (20/35)	85,71% (30/35)*	52,78% (19/36)
День 15	97,14% (34/35)	91,43% (32/35)	97,14% (34/35)	94,44% (34/36)
Изменение (балл) тяжести кашля по ЦРШ к 5, 8, 11 и 15 дням по сравнению с визитом 1				
День 5	-2,46±1,36*	-2,37±1,03*	-3,34±1,11*	-1,39±1,48
День 8	-4,34±1,71*	-3,86±1,17*	-5,17±1,54*	-2,92±1,73
День 11	-5,51±1,52	-4,94±1,14	-5,86±1,03*	-4,72±1,98
День 15	-6,14±1,17	-6,29±1,23	-6,20±0,99	-6,03±1,95

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — $p < 0,05$ при сравнении с группой плацебо; в скобках указано количество пациентов с достижением заданного показателя по отношению к общему количеству пациентов в группе.

Note. Here and in Table 3: * — $P < 0.05$ when compared with the placebo group; the number of patients achieving a given indicator in relation to the total number of patients in the group is indicated in parentheses.

Таблица 3. Доля пациентов с полным разрешением симптомов ОРВИ на фоне терапии препаратом Эладис® и плацебо

Table 3. Proportion of patients with complete resolution of ARVI symptoms during therapy with Eladis® and placebo

День терапии	Группа 1 (Эладис®, суточная доза 20 мг)	Группа 2 (Эладис®, суточная доза 40 мг)	Группа 3 (Эладис®, суточная доза 80 мг)	Группа 4 (Плацебо)
День 4	14,29% (5/35)	2,86% (1/35)	22,86% (8/35)*	5,56% (2/36)
День 7	48,57% (17/35)*	28,57% (10/35)	77,14% (27/35)*	22,22% (8/36)
День 10	80% (28/35)*	57,14% (20/35)	80% (28/35)*	50% (18/36)
День 14	94,29% (33/35)*	88,57% (31/35)	88,57%	75%

группе 2 — 11,43% (4 из 35 пациентов), в группе 3 — 8,57% (3 из 35 пациентов), а в группе 4 — 41,67% (15 из 36 пациентов). При этом статистически значимые различия наблюдались между группами 2 и 4 ($p=0,0066$), группами 1 и 4 ($p=0,0103$), а также группами 3 и 4 ($p=0,0022$).

Также в проведённом исследовании оценивалась «доля пациентов с полным разрешением всех симптомов ОРВИ к 4-, 7-, 10- и 14-му дням». Полученные данные представлены в табл. 3.

На всех этапах исследования (за исключением 14-го дня терапии) в группе 3 отмечалось статистически значимо большее количество пациентов с полным разрешением всех симптомов ОРВИ по сравнению с группой плацебо. Стоит отметить, что при приёме исследуемого препарата в суточной дозе 80 мг наибольшая эффективность прослеживалась на ранних сроках лечения (дни 4 и 7). Среди всех исследуемых доз, в рамках достижения данного критерия, только доза 80 мг показала статистически значимое превосходство над плацебо к 4-му дню терапии.

Оценка доли пациентов с «высокой» и «очень высокой» эффективностью, по мнению врача-исследователя, на визитах 2, 3, 4 и 5 показала, что к Визиту 2 (день 3–4) данные показатели в группе 1 достигли 5,71% (2 из 35) пациентов, в группе 2 — 2,86% (1 из 35) пациентов, в группе 3 — 17,14% (6 из 35) пациентов, а в группе 4 — 2,78% (1 из 36) пациентов. К Визиту 3 (день 8–9) «высокая» и

«очень высокая» эффективность терапии в группе 1 наблюдалась у 65,71% (23 из 35) пациентов, в группе 2 — у 57,14% (20 из 35) пациентов, в группе 3 — у 77,14% (27 из 35) пациентов, в группе 4 — у 50% (18 из 36) пациентов. К визиту 4 (день 11–12) данных показателей удалось достигнуть 88,57% (31 из 35) пациентам в группе 1; 77,14% (27 из 35) пациентам в группе 2; 97,14% (34 из 35) пациентам в группе 3 и 86,11% (31 из 36) в группе 4. К визиту 5 (день 15–16) данных показателей в группе 1 и 3 достигли все пациенты, в группе 2 — 94,29% (33 из 35) пациентов, а в группе 4 — 97,22% (35 из 36) пациентов. Статистически значимые различия были показаны между группами 3 и 4 ($p=0,0176$) на Визите 3, а также между группами 2 и 3 ($p=0,0275$) на Визите 4.

Всего в ходе исследования было зарегистрировано 34 НЯ у 19 пациентов. В группе 1 они были отмечены у 2 пациентов (3 НЯ), в группе 2 — у 7 пациентов (9 НЯ), в группе 3 — у 7 пациентов (18 НЯ), а в группе 4 (Плацебо) — у 3 пациентов (4 НЯ). Степень тяжести НЯ, отмеченных в течение исследования, у пациентов группы 1 была лёгкой в 100,00% (3 из 3) случаев; у пациентов группы 2 — лёгкой в 88,89% (8 из 9) случаев, средней — в 11,11% (1 из 9) случаев; у пациентов группы 3 — лёгкой в 100,00% (18 из 18) случаев; у пациентов группы 4 — лёгкой в 100,00% (4 из 4) случаев. В ходе исследования не были зарегистрированы СНЯ или НЯ, которые бы привели к до-

срочному прекращению лечения. Также не было обнаружено отрицательной динамики по результатам оценки жизненно важных функций, клинического анализа крови и общего анализа мочи.

Наиболее частыми НЯ были тошнота и головная боль. Причинно-следственная связь между НЯ и назначаемой терапией в группе 1 была расценена как несвязанная в 33,33% (1/3) случаев и как сомнительная в 66,67% (2/3) случаев. В группе 2 причинно-следственная связь между НЯ и проводимой терапией не выявлена в 22,22% (2/9) случаев, в 55,56% (5/9) случаев расценивалась как сомнительная и в 22,22% (2/9) случаев — как возможная. В группе 3 причинно-следственная связь между НЯ и проводимой терапией определялась как несвязанная в 11,11% (2/18) случаев, была сомнительной в 11,11% (2/18) случаев, расценена как возможная в 11,11% (2/18) случаев и как вероятная — в 66,67% (12/18) случаев. В группе 4 причинно-следственная связь в 50% (2/4) случаев была расценена как несвязанная с приёмом плацебо и в 50% (2/4) случаев — как сомнительная.

Анализ частоты исходов НЯ показал, что к моменту завершения исследования все зарегистрированные НЯ разрешились выздоровлением без отрицательных последствий для здоровья пациентов.

Обсуждение

Клиническая разработка и вывод на рынок нового лекарственного препарата представляют собой многоступенчатый процесс, на протяжении которого разработчик стремится получить ответы на ряд основополагающих вопросов, касающихся безопасности и эффективности оригинального препарата. С этой целью проводят клинические исследования I, II и III фаз. В исследованиях первой фазы оценивают первичные параметры безопасности и фармакокинетический профиль действующего вещества при применении препарата человеком. Клинические исследования II фазы используются в качестве основной проверки концепции состоятельности препарата в качестве терапии определённой нозологии. Далее полученные сведения проходят финальную проверку в результате масштабного клинического исследования III фазы [8, 9].

Подбор оптимальной дозы оригинального лекарственного препарата является неотъемлемой частью клинического исследования II фазы. Целевая доза должна отвечать критериям эффективности и безопасности и при этом не быть избыточной по отношению к другим исследуемым дозам. Правильный подбор дозы во многом обуславливает успех клинического исследования III фазы и определяет итоговый профиль соотношения пользы и риска препарата. При выборе низкой дозы суще-

ствует вероятность столкнуться с недостаточным терапевтическим эффектом препарата, а при выборе высокой дозы повышается риск развития НЯ. Вышеизложенные принципы были учтены при планировании и проведении описываемого клинического исследования. Соблюдение критериев отбора пациентов, чётко прописанные конечные точки эффективности и безопасности, а также строгое следование процедурам протокола исследования позволили получить достоверные данные о различных режимах дозирования препарата Эладис®.

В проведённом клиническом исследовании были изучены 3 различных суточных дозы лекарственного препарата Эладис® — 20 мг, 40 мг и 80 мг. В сравнении с другими исследуемыми дозами, суточная доза 80 мг статистически значимо превосходила плацебо по доле пациентов со снижением частоты кашля более чем на 50% к 5-му дню терапии. На фоне терапии препаратом Эладис® отмечалось более значимое снижение частоты и тяжести кашля, а также снижение потребности в назначении ацетилцистеина. Не менее важным фактором является то, что препарат Эладис® показал свою эффективность на пике инфекционного процесса (4–5 день), что особенно важно в случаях изнуряющего непродуктивного кашля. Появление на фармацевтическом рынке нового лекарственного препарата, снижающего выраженность и частоту кашля, позволит значительно улучшить качество жизни пациентов с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ.

Заключение

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о том, что терапевтическая эффективность препарата Эладис® в суточной дозе 80 мг статистически значимо превосходила эффективность плацебо при лечении пациентов с непродуктивным кашлем на фоне ОРВИ. Эффективность данной дозы была подтверждена результатами оценки ПКТ и большинства ВКТ. При этом статистически значимых различий по частоте и тяжести НЯ между исследуемыми группами терапии и плацебо не выявлено.

Таким образом, суточная доза 80 мг препарата Эладис® является оптимальной для лечения непродуктивного кашля у пациентов на фоне ОРВИ, что в последующем было подтверждено в ходе проведения клинического исследования III фазы.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы статьи являются сотрудниками фармацевтической компании АО «Валента Фарм» и исследовательских центров, на базе которых проводилось данное исследование. Статья опубликована при финансовой поддержке АО «Валента Фарм».

Литература/References

1. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: Методические рекомендации для врачей. ГВКГ им. Н.Н. Бурденко, 2021; 84. ISBN: 978-5-6045500-5-2. [Zaitsev A.A., Okovityi S.V., Miroshnichenko N.A., Krukov E.V. Cough: Guidelines for physicians. Burdenko Main Military Clinical Hospital, 2021; 84. ISBN: 978-5-6045500-5-2 (in Russian)]
2. Вёрткин А.Л., Кнорринг Г.Ю. К вопросу терапии и профилактики гриппа, ОРВИ в новой эпидемической реальности. Поликлиника. 2023; 5 (1): 24–27. [Vertkin A.L., Knorring G.Ju. On the issue of therapy and prevention of influenza, acute respiratory viral diseases in the new epidemic reality. Polyclinic. 2023; 5 (1): 24–27. (in Russian)]
3. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) у взрослых. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2021. [Clinical recommendations. Acute respiratory viral infections (ARVI) in adults. Ministry of Health of the Russian Federation. 2021. (in Russian)]
4. Клячкина И.Л. Новые возможности лечения кашля. Вестник оториноларингологии. 2015; 5: 85–90. doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201580585-90>. [Klyachkina I.L. The new possibility for the treatment of acute cough. Bulletin of Otorhinolaryngology. 2015; 5: 85–90. doi: <https://doi.org/10.17116/otorino201580585-90> (in Russian)]
5. Климова Е.А., Самошкина Е.С. Сухой кашель. Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2013; 5 (2): 39–44. [Klimova E.A., Samoshkina E.S. Non-productive cough. Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2013; 5(2): 39–44. (in Russian)]
6. Никуфорова Г.Н. Синекод® — препарат выбора для лечения сухого кашля у детей и взрослых. РМЖ. 2011; 19 (23): 1436–1439. [Nikiforova G.N. Sinecod® — drug of choice for the treatment of dry cough in children and adults. RMJ. 2011; 19 (23): 1436–1439. (in Russian)]
7. Kemmerich B., Eberhardt R., Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough. A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2006; 56 (9): 652–660. doi: 10.1055/s-0031-1296767.
8. Torres-Saavedra P. A, Winter K. A. An Overview of Phase II Clinical Trial Designs. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. 2022; 112 (1): 22–29. doi:10.1016/j.ijrobp.2021.07.1700.
9. Van Norman G. A. An Overview of Phase II Clinical Trial Designs. *JACC: Basic to Translational Science*. 2019; 24; 4 (3): 428–437. doi: 10.1016/j.jacbts.2019.02.005.

Поступила/Received 30.04.2024

Принята в печать/Accepted 25.05.2024

Информация об авторах

Вольная Елена Дмитриевна — главный врач ЗАО «ЮНИМЕД-С», Москва, Россия. ORCID ID: 0009-0000-6107-2313

Теплых Светлана Валерьевна — к. м. н., генеральный директор ООО «Профессорская клиника», Пермь, Россия. ORCID ID: 0000-0003-1997-7279

Попова Варвара Валерьевна — к. м. н., доцент кафедры семейной медицины ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-6524-1575

Василевская Ольга Альбертовна — ассистент кафедры урологии с нефрологией ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия. ORCID ID: 0009-0004-5187-2359

Полякова Екатерина Анатольевна — д. м. н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии и кардиологии с клиникой им. Г. Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. SPIN code: 3880-4457. ORCID ID: 0000-0002-3231-6152

Ушакова Светлана Евгеньевна — д. м. н., доцент, заведующая кафедрой поликлинической терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России, Иваново, Россия. ORCID ID: 0000-0002-8903-0948

Шуныков Виктор Борисович — к. м. н., врач-терапевт в ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» города Санкт-Петербург», Санкт-Петербург, Россия. ORCID ID: 0000-0001-9703-0537

Глобенко Александр Александрович — руководитель медицинского управления АО «Валента Фарм», Москва, Россия. SPIN-код: 8135-0575. ORCID ID: 0000-0001-9295-2663
Капашин Алексей Валерьевич — руководитель группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0002-9437-0322

Пасько Максим Андреевич — к. м. н., специалист группы разработки и анализа документов клинических исследований и регистрационных досье АО «Валента Фарм», Москва, Россия. SPIN-код: 9153-0244. ORCID ID: 0000-0002-8518-3736

About the authors

Elena D. Volnaya — Chief Physician of «UNIMED-S», CJSC, Moscow, Russia. ORCID ID: 0009-0000-6107-2313

Svetlana V. Teplykh — Ph. D. in Medicine, CEO of «Professor Clinic», LLC, Perm, Russia. ORCID ID: 0000-0003-1997-7279

Varvara V. Popova — Ph. D. in Medicine, Associate Professor of the Department of Family Medicine AF and DPO, Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-6524-1575

Olga A. Vasilevskaya — Assistant at the Department of Urology and Nephrology, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Yaroslavl, Russia. ORCID ID: 0009-0004-5187-2359

Ekaterina A. Polyakova — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Faculty Therapy with a Course in Endocrinology and Cardiology at the G. F. Lang Clinic, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. SPIN code: 3880-4457. ORCID ID: 0000-0002-3231-6152

Svetlana E. Ushakova — D. Sc. in Medicine, Associate professor, Head of the Department of Outpatient Therapy and Endocrinology, Ivanovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ivanovo, Russia. ORCID ID: 0000-0002-8903-0948

Victor B. Shunkov — Ph. D. in Medicine, Physician at the Saint Petersburg Clinical Hospital «RZD-Medicine», Saint Petersburg, Russia. ORCID ID: 0000-0001-9703-0537

Alexander A. Globenko — Head of the Medical Department, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. SPIN code: 8135-0575. ORCID ID: 0000-0001-9295-2663

Aleksey V. Kapashin — Head of the Group for Development and Analysis of the Clinical Trial Documents and Registration Dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0002-9437-0322

Maksim A. Pasko — Ph. D. in Medicine, Specialist of the Group for Development and Analysis of the Clinical Trial Documents and Registration Dossiers, Valenta Pharm JSC, Moscow, Russia. SPIN code: 9153-0244. ORCID ID: 0000-0002-8518-3736