

# Результаты рандомизированного, контролируемого, двойного слепого, многоцентрового исследования эффективности и безопасности препарата на основе сухого экстракта листьев плюща (EA 575®) по сравнению с плацебо при лечении острого кашля у взрослых

А. Шеффер<sup>1</sup>, М.С. Кер<sup>2</sup>, Б.М. Джанетти<sup>3</sup>, М. Булитта<sup>4</sup>

Медицинский центр Essen-Borbeck<sup>1</sup>, Эссен; компания Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG<sup>2</sup>, Нидердорфэльден; компания Clinsearch GmbH<sup>3</sup>, Цуг, Швейцария; компания CRM Biometrics GmbH<sup>4</sup>, Рейнбах, Германия.

Это рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование было проведено с целью выяснения эффективности и безопасности препарата на основе сухого экстракта листьев плюща при лечении острого кашля. В исследовании участвовал 181 пациент с острым кашлем. Участники принимали либо исследуемый препарат на основе сухого экстракта EA 575® из листьев плюща, в течение недели, три раза в день (визиты (V)1, V2, V3, V4 и V5), либо плацебо, с той же частотой и продолжительностью.

Вторичные контрольные точки представляли собой оценку степени интенсивности кашля (CS) в баллах по визуально-аналоговой шкале (VAS) в течение всего периода наблюдения (V1 – V6), оценку степени тяжести проявлений бронхита (BSS), а также оценку по шкале VCD (буквально: по шкале категорийного словесного описания. Данный термин используется обычно только применительно к кашлю и обозначает субъективную оценку пациентом, на бытовом языке, негативного влияния кашля на его активность и отдых, включая сон – прим. пер.)

Результаты оценки по шкалам VAS, BSS и VCD показали, что пациенты, принимавшие исследуемый препарат, демонстрировали статистически и клинически значимое уменьшение интенсивности кашля (CS), а также облегчение симптомов, связанных с кашлем и бронхитом, по сравнению с результатами в плацебо-группе. Кроме того, было отмечено эффективное действие препарата уже в первые 48 часов после начала его приёма пациентами, что выражалось в значительном ослаблении приступов кашля. Во время всех последующих визитов, и даже через 7 дней после окончания приёма препарата (V6), его терапевтический эффект был очевиден, по сравнению с плацебо.

Все побочные эффекты (АЕс) в этом клиническом исследовании не относились к тяжёлым, а были скорее лёгкими или средней тяжести, и их причиной был не сам исследуемый препарат. Данное исследование подтвердило эффективность применения препарата на основе листьев плюща по сравнению с плацебо, а также самого экстракта EA 575®, в качестве безопасного и действенного средства при остром кашле.

## A randomized, controlled, double-blind, multi-center trial to evaluate the efficacy and safety of a liquid containing ivy leaves dry extract (EA 575®) vs. placebo in the treatment of adults with acute cough

A. Schaefer<sup>1</sup>, M.S. Kehr<sup>2</sup>, B.M. Giannetti<sup>3</sup>, M. Bulitta<sup>4</sup>, C. Staiger<sup>2</sup>

Medizentrum Essen-Borbeck<sup>1</sup>, Essen; Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG<sup>2</sup>, Niederdorfelden; Clinsearch GmbH<sup>3</sup>, Zug, Switzerland; CRM Biometrics GmbH<sup>4</sup>, Rheinbach, Germany

This randomized, placebo-controlled, double-blind trial was conducted to assess the efficacy and safety of ivy leaves cough liquid in the treatment of acute cough. A total of 181 adult patients with acute cough were treated with either ivy leaves cough liquid containing EA 575® or with placebo three times a day for one week. The primary efficacy outcome was cough severity (CS) assessed by Visual Analogue Scale (VAS) over the whole treatment period (area-under-the-curve (AUC<sub>0-168 h</sub>) over 7 days (visit (V)1, V2, V3, V4, and V5). The secondary endpoints were defined as the CS assessed by VAS over the whole observation period (V1 – V6) and by Bronchitis Severity Score (BSS) and Verbal Category Descriptive (VCD) score. The evaluation of the VAS, BSS and VCD score revealed that subjects treated with ivy leaves cough liquid showed statistically significant and clinically relevant reductions in CS, severity of symptoms associated with cough and bronchitis compared to the placebo group. Furthermore, a remarkable early onset of efficacy was observed as significant reductions of cough severity were detected within 48 hours after the first drug intake. At all following visits and even 7 days after the end of treatment (V6) this significant treatment advantage was detected in comparison to placebo. All adverse events (AEs) in this clinical trial were non-serious, mild or of moderate severity and not drug-related. This clinical trial proved consistent superiority of the ivy leaves cough liquid treatment versus placebo and confirmed the EA 575® preparation to be a safe and efficacious option for the treatment of acute cough.

**Сокращения:**

AE – побочный эффект; ANCOVA – ковариационный анализ; AUC – площадь под графиком; BSS – степень тяжести бронхита в баллах; CA – компетентные органы; CS – интенсивность кашля; EC – комитет по этике; FAS – популяция полного анализа; GEA – оценка общей эффективности; ICH – Международный совет (конференция) по вопросам гармонизации; IMP – исследуемый продукт для медицинского применения (в данном случае – препарат); LOCF – метод замены пропущенных или отсутствующих данных последним наблюдаемым значением; MID – минимальное значимое отличие; n – размер выборки или абсолютная частота; p – p-значение; RCT – рандомизированное клиническое исследование; SAS – система статистического анализа; SD – стандартное отклонение; t.i.d. – три раза в день; URTI – инфекция верхних дыхательных путей; V – визит в клинику (1, 2, 3, 4, 5, 6); VAS – визуально-аналоговая шкала (здесь – 100 мм); VCD – категорийное словесное описание.

**1. Введение**

Кашель – один из главных симптомов респираторных заболеваний и одна из наиболее часто встречающихся проблем со здоровьем в медицинской практике, как у детей, так и у взрослых. Обычной причиной кашля являются инфекции верхних дыхательных путей (URTIs) и острый бронхит. Данные заболевания, как правило, имеют вирусную этиологию, могут проходить сами собой и прекращаются, в среднем, в течение двух недель (Dicpinigaitis et al. 2009). Однако частые приступы кашля, как правило, сказываются на качестве жизни человека. Кроме того, они могут приводить к осложнениям. Препараты на основе листьев плюща хорошо зарекомендовали себя при лечении кашля, и ряд клинических исследований подтверждает это (HMPC 2011; Holzinger and Chenot 2011).

Высушенные листья плюща обыкновенного *Hedera helix* L. (семейства *Araliaceae*) содержат ряд веществ, таких как сапонины, флавоноиды, фенольные кислоты и эфирные масла. За терапевтический эффект препаратов на основе этих листьев отвечают, главным образом, сапонины (Hegener et al. 2004; Runkel et al. 2005; Greunke et al. 2014; Wolf et al. 2011; Sieben et al. 2009; Trute et al. 1997; Schulte-Michels et al. 2016). В предыдущем исследовании было продемонстрировано противовоспалительное, муколитическое и бронхоспазмолитическое действие сухого экстракта EA 575® из листьев плюща, лежащее в основе противокашлевого эффекта препаратов на его основе (Lang et al. 2015).

В нашем исследовании использовался препарат от кашля Prospan® производства компании Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG., содержащий 35 мг сухого экстракта EA 575® из листьев плюща [5 – 7,5:1] в 5 мл 30% раствора этанола (m/m).

Подробные характеристики этого экстракта можно найти в специальной литературе (Landgrebe et al. 1999); на рынке он представлен как средство для облегчения симптомов хронических воспалительных заболеваний бронхов и острого воспаления дыхательных путей, сопровождающегося кашлем. Уже упоминавшаяся здесь терапевтическая эффективность и отличная переносимость препаратов на основе листьев плюща, содержащих экстракт EA 575®, неоднократно подтверждались клиническими испытаниями и обзорными исследованиями (Lang et al. 2015).

Эти данные относятся исключительно к рассматриваемому здесь экстракту, поскольку травяные экстракты, полученные методами, отличающимися от запатентованного способа экстрагирования, могут иметь другой терапевтический эффект, эффективность и безопасность (Gaedcke and Steinhoff 2000; Blume et al.

2015). Данное плацебо-контролируемое исследование проведено для подтверждения эффективности и безопасности препарата на основе экстракта из листьев плюща при лечении острого кашля у взрослых.

**2. Испытания препарата и их результаты**

В исследовании участвовал 181 пациент, страдающий от продуктивного кашля. Пациенты были разделены в случайном порядке на две группы. Среднее время ( $\pm$ SD) от момента появления кашля до первого визита в клинику составило  $2,35 \pm 0,49$  дней. До конца исследования прошли 178 пациентов. Один человек выбыл из исследования после пятого визита в клинику, а два других отказались от участия по причине недостаточной эффективности препарата в их случаях (рис. 1). Результаты для популяций каждого протокола не отличаются от таковых для популяции полного анализа (FAS) (табл. 1–3, рис. 2–3) и поэтому не представлены в данном отчёте. Пациенты и исследователи жёстко придерживались протокола, и имели место лишь три серьёзных отступления от него.

**2.1. Оценка эффективности**

Первичная оценка эффективности производилась в аспекте уменьшения интенсивности кашля, по шкале VAS, на протяжении всего периода лечения (площадь под графиком  $AUC_{0-168h}$ ), длившегося 7 дней (по итогам визитов V1, V2, V3, V4 и V5). Большая площадь  $AUC_{0-168h}$  соответствует большей интенсивности кашля. В аспекте первичной переменной между двумя группами обнаружена статистически значимая разница ( $p < 0,0001$ ): средняя  $AUC_{0-168h}$  в группе, которая получала препарат (7902,6 ммч), отличалась от таковой в плацебо-группе (9637,3 ммч) (табл. 1).

Вторичные контрольные параметры, которые на момент начала лечения были, в основном, одинаковыми в обеих группах, оценивались по шкале VAS, на всем протяжении наблюдения за пациентами (V1 – V6), а также по степени проявления симптомов бронхита (BSS) и с использованием VCD (табл. 1–3).

Последующие визиты пациентов в клинику продемонстрировали статистически значимое уменьшение интенсивности кашля в группе, принимавшей препарат на основе экстракта из листьев плюща, по сравнению с плацебо-группой, в популяции полного анализа, по всем трём параметрам (рис. 2, табл. 1–3). К моменту окончания лечения (V5) средняя величина VCD изменилась с 3,3 до 1,4 баллов в группе пациентов, принимавших препарат, и с 3,4 до 2,1 в плацебо-группе. В течение того же периода наблюдения средняя оценка по шкале BSS изменилась с 11,2 до 2,8 баллов в группе пациентов,

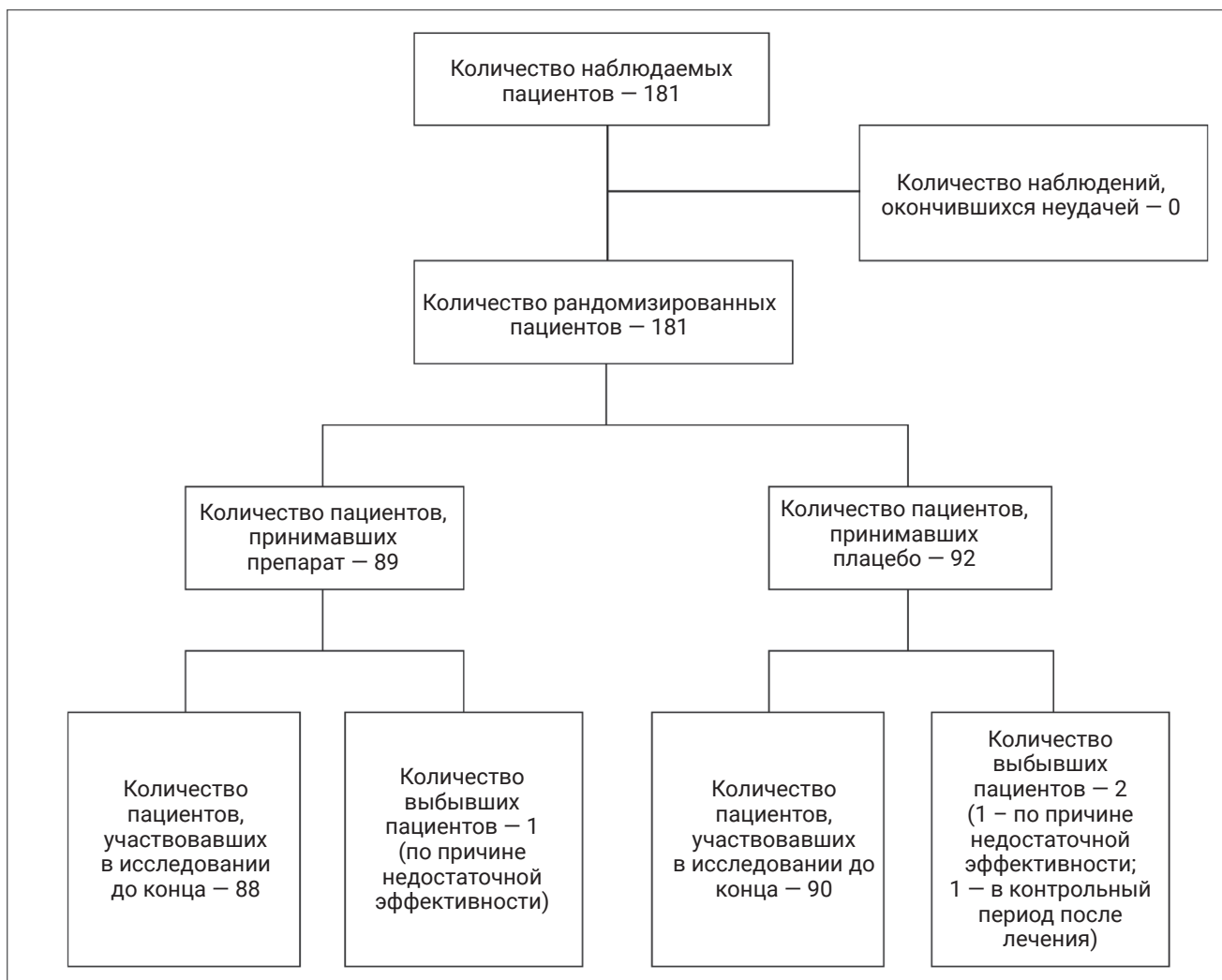


Рис. 1. Диспозиция участников

Таблица 1. Оценка интенсивности кашля по шкале VAS – AUC0-168 ч. и VAS в период проведения исследования (FAS)

		Препарат от кашля на основе экстракта из листьев плюща (n=89)	Плацебо (n= 92)	p	
AUC <sub>0-168 h</sub> (mm <sup>2</sup> * h)	средняя величина	7902.6	9637.3	< 0.0001	
	стандартное отклонение	2350.1	2270.3		
	эффект от лечения (EA 575® – плацебо)	-1727.0			
	95 % доверительный интервал	-2405.7; -1047.6			
VAS (mm)	V1	средняя величина	72.8	72.3	-0.0125
		стандартное отклонение	8.9	10.0	
	V2	средняя величина	63.1	67.5	< 0.0001
		стандартное отклонение	12.2	11.3	
	V3	средняя величина	50.7	61.8	< 0.0001
		стандартное отклонение	15.6	14.6	
	V4	средняя величина	39.5	55.1	< 0.0001
		стандартное отклонение	21.2	17.9	
	V5	средняя величина	22.4	40.3	< 0.0001
		стандартное отклонение	20.5	21.7	
	V6	средняя величина	8.6	20.6	< 0.0001
		стандартное отклонение	16.8	19.9	

AUC - Area-under-the-curve, VAS - Visual Analogue Scale, n - Sample size, SD - Standard deviation, p - p-value, V - Visit, FAS - Full Analysis Set

Таблица 2. Оценка интенсивности кашля по шкале BBS – общий итог (FAS)

			Препарат от кашля на основе экстракта из листьев плюща (n=89)	Плацебо (n= 92)	p
BSS (общий итог)	V1	средняя величина	11.2	11.3	-
		стандартное отклонение	1.5	1.3	
	V2	средняя величина	9.0	10.2	0.0003
		стандартное отклонение	2.5	2.3	
	V3	средняя величина	6.9	9.0	< 0.0001
		стандартное отклонение	2.9	3.0	
	V4	средняя величина	5.4	7.7	< 0.0001
		стандартное отклонение	3.2	3.4	
	V5	средняя величина	2.8	5.6	< 0.0001
		стандартное отклонение	3.0	3.4	

BSS – Bronchitis Severity Score, n = Sample size, SD – Standard deviation, p – p-value, V – Visit, FAS – Full Analysis Set

Таблица 3. Оценка интенсивности кашля по шкале VCD – общий итог (FAS)

			Препарат от кашля на основе экстракта из листьев плюща (n=89)	Плацебо (n= 92)	p
VCD (общий итог)	V1	средняя величина	3.3	3.4	-
		стандартное отклонение	0.6	0.7	
	V2	средняя величина	3.0	3.2	0.0424
		стандартное отклонение	0.8	0.8	
	V3	средняя величина	2.6	3.0	0.002001
		стандартное отклонение	0.9	0.8	
	V4	средняя величина	2.2	2.8	< 0.0001
		стандартное отклонение	1.0	0.9	
	V5	средняя величина	1.4	2.1	< 0.0001
		стандартное отклонение	1.2	1.1	

VCD - Verbal Category Descriptive, V- Visit, n - Sample size, SD - Standard deviation, p - p-value, FAS - Full Analysis Set

Таблица 4. Демографические характеристики и клинические параметры до начала лечения

			Препарат от кашля на основе экстракта из листьев плюща (n=89)	Плацебо (n= 92)
Возраст (лет)	средняя величина		36.2	36.4
	стандартное отклонение		14.6	13.4
Пол	Мужчины	n (%)	49 (55.1)	44 (47.8)
	Женщины	n (%)	40 (44.9)	48 (52.2)
Рост (см)	средняя величина		175.5	173.9
	стандартное отклонение		9.3	10.5
Вес (кг)	средняя величина		79.5	78.5
	стандартное отклонение		16.9	17.3
Этническая принадлежность	Белые	n (%)	89 (100.0 %)	89 (96.7)
	Афроамериканцы		-	2 (2.2)
	Азиаты			1 (1.1)
Кровяное давление систолическое/ диастолическое (mmHg)	средняя величина		127.9 / 75.1	125.8 / 76.0
	стандартное отклонение		10.2 / 9.0	10.8 / 9.1
ЧСС (уд./мин)	средняя величина		74.0	73.2
	стандартное отклонение		10.1	9.9
Температура тела (град С)	средняя величина		36.7	36.7
	стандартное отклонение		0.5	0.5

FAS - Full Analysis Set, SD - Standard deviation, n - Sample size or absolute frequency

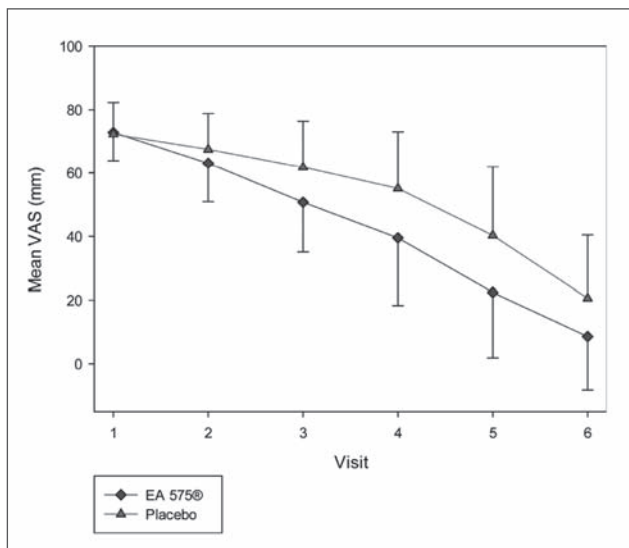


Рис. 2. Изменение интенсивности кашля по шкале VAS (средняя величина и стандартное отклонение) в период исследования

принимавших препарат, и с 11,3 до 5,5 в плацебо-группе. В группе пациентов, принимавших препарат, наблюдалось среднее облегчение симптомов бронхита (BSS) на 20% по сравнению с клинической ситуацией на момент начала лечения, уже после 48 ч. его приема, в то время как в плацебо-группе оно было на уровне 10% (рис. 3). Такая статистически значимая разница свидетельствует об очень быстром наступлении терапевтического эффекта препарата. Средние показатели VAS улучшились с 72,8 до 22,4 мм (V5) в группе пациентов, принимавших препарат, и с 72,3 до 40,3 – в плацебо-группе.

Эффект действия препарата продолжался и после окончания его приёма: к шестому визиту в клинику (V6) оценка состояния пациентов по шкале VAS достигла 8,6 мм в группе, принимавшей препарат, и 20,6 мм – в плацебо-группе. По окончании семидневного периода использования препарата (V5), а также 7 дней спустя (V6) оценивалась общая эффективность лечения, как пациентами, так и исследователями, по пятибалльной шкале. Во всех временных контрольных точках наблюдалась отчетливая тенденция во мнении, как пациентов, так и исследователей, что используемый препарат является более эффективным, чем плацебо ( $p < 0,0001$ ). К моменту пятого визита в клинику (V5) 81,1% пациентов, принимавших препарат, оценивали свое состояние как «хорошее» или «очень хорошее» (по сравнению с 42,4% в плацебо-группе). К шестому визиту эти цифры составили 85,2% и 37,0%, соответственно. Оценки исследователей не сильно отличались от оценок пациентов (рис. 4).

## 2.2. Переносимость и безопасность

Побочные эффекты (АЕ) наблюдались у 21 из 181 пациента (11,6 %) (в группе, принимавшей препарат:  $n=9$ ; в плацебо-группе:  $n=12$ ). Из них у 18 пациентов наблюдался какой-либо единичный побочный эффект; у одного из пациентов, принимавших препарат, и у одного пациента из плацебо-группы наблюдалось по два АЕ; ещё у одного пациента из плацебо-группы было четыре АЕ. Все зарегистрированные АЕ были относительно

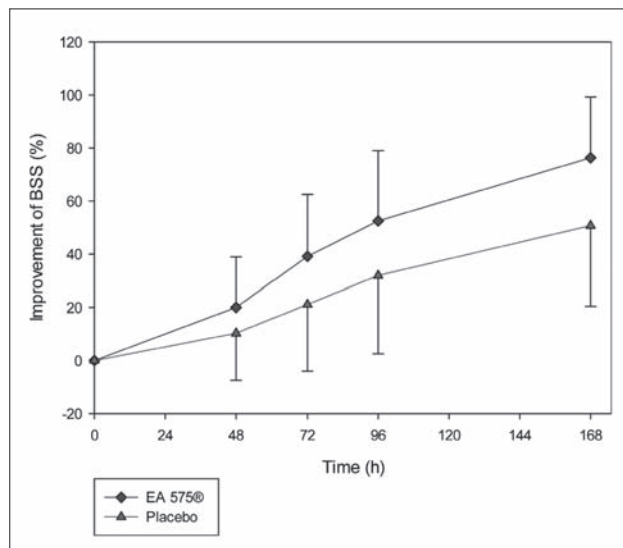


Рис. 3. Относительное улучшение клинической картины по шкале BBS (FAS)



Рис. 4. Анкета для оценки общей эффективности в момент времени V5 (FAS)

ровно распределены между опытными группами и были связаны с самим кашлем (жалобы на «ухудшение кашля») либо с наличием экссудата в барабанной полости, а также с синуситом. Лишь в одной из пяти клиник исследователь заметил небольшое ухудшение (от 2 до 5 мм по шкале VAS) в проявлении побочных эффектов, связанных с самим кашлем. Однако в большинстве случаев BSS и VCD оставались на том же уровне. Для всех участников в обеих группах соблюдение протокола исследования оценивалось как «хорошее» (количество препарата, принятого ими за курс лечения, составило более 80% от объёма, рассчитанного теоретически). 8 пациентов, участвовавших в исследовании, имели

возраст 65–75 лет (в группе, принимавшей препарат:  $n=5$ ; в плацебо-группе:  $n=3$ ). Профиль безопасности в этой подгруппе не отличался от такового у более молодых участников. Все побочные эффекты, которые мы наблюдали в данном исследовании, не относились к серьёзным - они были лёгкими либо средней тяжести и не были связаны с самим препаратом.

### 3. Выводы

Целью данного клинического исследования была оценка эффективности и безопасности препарата от кашля на основе экстракта EA 575® из листьев плюща, по сравнению с плацебо, при приеме 3 раза в день для лечения пациентов с острым кашлем. Лечение кашля экстрактами из листьев плюща – хорошо зарекомендовавший себя фитотерапевтический подход, используемый в ряде стран. Однако исследований его эффективности, проведённых в соответствии с текущими GCP, пока недостаточно. Поэтому нам показалось логичным опубликовать этот отчёт об оценке эффективности лечения данным экстрактом, основанной на стандартизованных параметрах субъективного ощущения пациентами симптомов кашля.

Общий результат лечения – ключевой показатель клинического состояния пациентов. Мы решили использовать все из перечисленных выше систем оценки результатов лечения для получения широкой симптомоориентированной картины, демонстрирующей эффективность применения препарата.

Первичная оценка эффективности производилась с использованием данных VAS по итогам семидневного периода лечения ( $AUC_{0-168h}$ ). Она продемонстрировала значительно большую эффективность препарата на основе экстракта из листьев плюща по сравнению с результатами в плацебо-группе ( $p < 0,0001$ ). Известная способность острого кашля к самоэлиминации чётко прослеживалась в плацебо-группе, как видно из представленных здесь графиков VAS (рис. 2).

Поэтому для оценки эффективности препарата нам было важно зафиксировать быстрое уменьшение проявления симптомов в группе пациентов, которые его принимали. Приводимая в специальной литературе минимально значимая разница (MID) в критериях VAS (17 мм) при остром кашле была достигнута через 3 дня приёма препарата на основе экстракта из листьев плюща и через 4 дня – для плацебо (табл. 1) (Lee et al. 2013). Также, оценка степени интенсивности кашля в баллах VCD и BSS существенно отличалась в группе пациентов, принимавших препарат, от таковой в плацебо-группе, для всех визитов в период лечения. Среднее значение VAS за период наблюдения в 14 дней имело тот же уровень значимости. Экстракт EA 575® продемонстрировал способность быстрого терапевтического действия по сравнению с плацебо, в аспекте всех клинически значимых параметров, и обеспечил значительное облегчение симптомов кашля уже в первые двое суток после начала лечения.

Даже спустя неделю после лечения (V6) наблюдалось значительное терапевтическое преимущество применения препарата по сравнению с плацебо. Общая оценка эффективности показала, что пациенты, при-

мавшие препарат, демонстрировали высокую удовлетворённость его эффективностью и переносимостью.

В одной из клиник, участвовавших в исследовании, №4, наблюдалось отсутствие различий в эффективности при применении препарата по сравнению с плацебо. Однако подобные результаты не являются совсем уж неожиданными, поскольку в многоцентровых исследованиях вероятность того, что по крайней мере в одном из пяти центров будет наблюдаться «противоположный эффект», составляет 40% (Senn 1997). Поэтому Senn советует не обращать слишком большое внимание на аномальные результаты, полученные в единичных центрах.

В нашем случае такие результаты наблюдались лишь в одном центре. Кроме того, мы не обнаружили никаких специфических побочных эффектов, связанных с применением данного препарата или его специфического действия на кого-то из пациентов, принимавших его в рамках исследования. Ни один из побочных эффектов в данном исследовании не был непосредственно связан с применением препарата. Чрезвычайно хорошая переносимость EA 575® наблюдалась и ранее, в клинических и неинтервенционных исследованиях (Lang et al. 2015). Однако переносимость в данном RCT оказалась даже лучше, чем в других исследованиях (Kraft 2004; Fazio et al. 2009).

На сегодняшний день имеется лишь небольшой объем данных о клинических исследованиях таких препаратов в группах пациентов более старшего возраста. Хотя в нашем исследовании участвовало лишь небольшое количество пациентов, использование ими препарата от кашля на основе листьев плюща оказалось безопасным. Здесь хочется подчеркнуть важность хорошей переносимости препаратов, применяемых для лечения возрастных пациентов.

Результаты данного ICH-GCP клинического исследования однозначно и закономерно демонстрируют эффективность и безопасность испытанного препарата в аспекте всех выбранных параметров. Это подтверждает тезис Хольцингера и Шено (Holzinger & Chenot, 2011), которые утверждают, что убедительность фактов зависит от методологии исследования и от применения плацебо-контроля.

Препарат на основе экстракта EA 575® из листьев плюща является эффективным средством для лечения пациентов с острым кашлем и обладает хорошей переносимостью, следовательно может служить альтернативой химическим препаратам от кашля для взрослых.

Наше клиническое испытание подтвердило результаты предыдущих исследований, с участием более чем 65000 пациентов, продемонстрировавших, что препараты на основе EA 575® способны эффективно облегчать симптомы кашля у взрослых и детей.

## 4. Условия проведения исследования

### 4.1. Дизайн исследования

Это рандомизированное, контролируемое, двойное слепое, многоцентровое исследование проводилось в пяти амбулаторных клиниках (у четырёх специалистов общей практики и одного оториноларинголога)

в Германии. Целью данного исследования была оценка эффективности и безопасности препарата на основе листьев плюща по сравнению с плацебо при лечении острого кашля, особенно в аспекте уменьшения его интенсивности.

#### 4.2. Участники исследования

В исследовании участвовали пациенты в возрасте от 18 до 75 лет, обоих полов, страдавшие приступами острого кашля, симптомы которого появились у них за 2-3 дня до начала их участия в исследовании и первого приёма препарата (табл. 4). При отборе пациентов не учитывалась их этническая принадлежность. Требовалось только, чтобы они понимали и соблюдали условия проведения исследования. Кроме того, состояние их здоровья должно было быть удовлетворительным, за исключением проявлений кашля. Это определялось врачами, участвовавшими в исследовании, на основании медицинских карт и клинического осмотра пациентов.

Другим критерием для включения пациентов в данное исследование была степень интенсивности их кашля: по крайней мере 50 мм по стомиллиметровой шкале VAS, как минимум 10 баллов по шкале BSS для острого бронхита, а также минимум 2 балла по шкале VCD. Критериями исключения пациентов из исследования были следующие: наличие у них аллергической бронхиальной астмы, бронхиальной гиперреактивности, хронического бронхита, а также других хронических или наследственных заболеваний лёгких, крапивницы, тяжёлого аллергического диатеза и выявленной гиперчувствительности к каким-либо из компонентов препарата.

Для участия в исследовании не допускались также:

- Пациенты с любыми жалобами на симптомы со стороны ЖКТ, наблюдавшимися в семидневный период до момента, когда эти люди должны были быть отобраны для участия в исследовании;
- Пациенты с выявленными на момент начала исследования хроническими и серьёзными заболеваниями;
- Беременные и кормящие женщины;
- Лица, принимающие препараты, способные вызывать кашель.

Заключение об отсутствии подобных хронических состояний, как уже было сказано ранее, делалось на основе тщательной проверки анамнеза пациента. В продолжение клинического исследования пациентам запрещалось использовать любые терапевтические средства, применяемые для лечения острого бронхита или для облегчения отхождения мокроты. Отбор пациентов для исследования производился с января по июнь 2015 г.

#### 4.3. Протокол лечения

Отобранные для исследования пациенты были поделены на две одинаковые группы, в случайном порядке: одна группа получала препарат, содержащий 35 мг сухого экстракта из листьев плюща EA 575® [5 – 7.5:1] в 5 мл раствора 30% этанола (m/m), а другая – неактивное, но адекватное по физическим параметрам

вещество – плацебо, три раза в день. Рандомизация пациентов и передача им данных, необходимых для участия в исследовании (по принципу *emergency envelopes* – буквально «тревожных», а по сути просто запечатанных конвертов, для чего конверты не обязательно должны быть бумажными, а могут быть электронными письмами – прим. пер.), производились независимым специалистом-статистиком, с использованием программного обеспечения SAS (Система статистического анализа – Statistical Analysis System).

Каждому пациенту был присвоен номер, полученный с использованием генератора случайных чисел, который автоматически относил его к одной из двух испытательных групп. Препараты (IMP), использованные в исследовании, были предоставлены компанией Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG, и расфасованы во флаконы по 200 мл.

Примерное время приёма препарата должно было отмечаться в специальной карте пациента (Case Report Form). Проверка приёма пациентом препарата в необходимом количестве производилась путем взвешивания флакона с IMP во время первого и пятого визита пациента в клинику. После этого расход препарата рассчитывался и сравнивался с теоретической расчетной величиной дозы за этот период – для выяснения соблюдения или несоблюдения пациентом условий исследования.

#### 4.4. Оценка эффективности и безопасности лечения

Для первичной оценки эффективности использовалась шкала VAS изменения интенсивности кашля за весь семидневный период лечения (площадь под графиком, построенным по значениям, полученным по итогам визитов V1, V2, V3, V4 и V5). В качестве вторичных конечных точек (дополнительных параметров оценки – прим. пер.) выступало изменение интенсивности кашля в баллах по шкале BSS и шкале VCD, за весь период лечения (V1–V5), а также по шкале VAS за весь период исследования (V1–V6, всего – 14 дней). Кроме того, использовалась общая оценка эффективности (GEA) в точках V5 и V6. Данная оценка проводилась на основании двух вопросов, касающихся эффективности, ответы на которые были получены путем заполнения пациентами и исследователями анкеты с пятибалльной шкалой. Побочные эффекты лечения фиксировались с момента включения пациентов в исследование и до момента V6. Переносимость терапии оценивалась пациентами и исследователями в точках V5 и V6.

#### 4.5. Использование статистических методов

Определение необходимого размера выборки основывалось на допущении, что эффективная величина уменьшения степени интенсивности кашля должна быть на уровне 0,45, при значимости  $\alpha$  в 5% (при двухстороннем критерии), статистической мощности исследования 80% и доле выпадающих значений 10%. Результаты исследования стали доступны участникам после того, как база данных с ними была заблокирована от изменений.

Различия в значениях параметра первичной эффективности AUC0-168 ч. в аспекте снижения интенсивности кашля между двумя группами пациентов оценивались с применением ковариационного анализа (ANCOVA), где принадлежность к группе и возможное влияние амбулатории выступали в качестве основных факторов, а базовая клиническая ситуация – в качестве ковариации. Вторичные параметры оценки эффективности анализировались с применением критериев Манна-Уитни и Кохрана-Мантеля-Хензеля. Вместо отсутствующих конечных выпадающих значений были взяты последние наблюдаемые величины (принцип LOCF).

Проявления всех побочных эффектов (АЕс) лечения были сведены в единую таблицу, предварительно сгруппированные по их отношению к органам и системам организма и по выбранному стандартизованному описанию (термину) для каждого из них. Побочные эффекты оценивались с учётом частоты их появления, их интенсивности и обусловленности применением IMP.

#### 4.6. Этические и юридические аспекты исследования

Данное клиническое исследование проводилось в соответствии с ICH-GCP (гармонизацией технических требований к фармацевтическим продуктам, предназначенным для применения человеком [ICH] и требованиями к надлежащей клинической практике[GCP]), принципами Хельсинкской (1996) и Токийской (1975) деклараций, а также с требованиями стандартизованных процедур и протокола клинического исследования.

Перед началом исследования (и перед выбором первого кандидата для него) были получены разрешения на его проведение со стороны Комитета по

этике (ЕС) и Врачебной палаты (Ärztchamber Nordrhein), а также контролирующих компетентных органов (СА) (одобрение ЕС: 15 дек. 2014, рег. номер, присвоенный исследованию: 2014403; BfArM (СА): 17 ноя. 2014, номер разрешения: 4040217; EudraCT No. 2014-003590-41).

Все допущенные к исследованию пациенты подписали письменное информированное согласие на участие в нем.

#### Информация об исследователях

А. Шеффер выступал в качестве главного исследователя в данном RCT, в также медицинского консультанта при написании этого отчёта. М. Булитта отвечала(а) за статистическую сторону исследования, а Б. М. Джианетти – за подбор участников и медицинское руководство исследованием, и также выступал(а) в качестве медицинского консультанта при написании данного отчёта. М. С. Кер была менеджером проекта и является автором большей части этого отчёта. К. Штайгер выполнял функции курирующего медицинского представителя спонсора данного исследования и также участвовал в написании этого отчёта.

#### Благодарности

Благодарим остальных специалистов, принимавших участие в исследовании: д-ра медицины Эдуарда Эберта, д-ра Иохима Гайстерса, д-ра Торстена Краузе, д-ра Юргена Шаале-Мааса, а также коллективы EA, CRMB и Clinsearch. Кроме того, благодарим Вольфганга Штрёссера, писателя на медицинские темы.

Предупреждение о конфликте интересов: М. С. Кер и К. Штайгер являются сотрудниками компании Engelhard Arzneimittel GmbH & Co. KG.

#### Литература

- Blume H, Brauer KG, Dingermann T, Mutschler E, Steinhilber D, Abdel-Tawab M, Zündorf I (2015) Leitlinie Gute Substitutionspraxis der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft. Available at [http://www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg\\_leitlinie\\_gute\\_substitutionsspraxis.pdf](http://www.dphg.de/fileadmin/content/pdfs/dphg_leitlinie_gute_substitutionsspraxis.pdf). Accessed January 06, 2015.
- Dicpinigaitis PV, Colice GL, Goolsby MJ, Rogg GI, Spector SL, Winther B (2009) Acute cough: a diagnostic and therapeutic challenge. *Cough* 5: 11.
- Fazio S, Pouso J, Dolinsky D, Fernandez A, Hernandez M, Clavier G, Hecker M (2009) Tolerance, safety and efficacy of Hedera helix extract in inflammatory bronchial diseases under clinical practice conditions: A prospective, open, multi-center postmarketing study in 9657 patients. *Phytomedicine* 16: 17-24.
- Gaedcke F, Steinhoff B (2000) *Phytopharmaka*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Greunke C, Hage-Hülsmann A, Sorkalla T, Keksal N, Häberlein F, Häberlein H (2015) A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the  $\beta$ 2-adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther* 31: 92-98.
- Hegener O, Prenner L, Runkel F, Baader SL, Kappler J, Häberlein H (2004) Dynamics of  $\beta$ 2-adrenergic receptor-ligand complexes on living cells. *Biochemistry* 43: 6190-6199.
- HMPC. 2011. Community herbal monograph on Hedera helix L., folium. EMA/HMPC/289430/2009.
- Holzinger F, Chenot JF (2011) Systematic review of clinical trials assessing the effectiveness of Ivy Leaf (Hedera helix) for acute upper respiratory tract infections. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, Article ID 382789.
- Kraft K (2004) [Tolerability of dried ivy leaf extract in children]. *Zschr Phytother* 25: 179-181.
- Landgrebe H, Matusch R, Runkel F, Hecker M (1999) Wirkung und Anwendung einer alten Heilpflanze. *Pharm Ztg* 144: 2723-2727.
- Lang C, Röttger-Lüer P, Staiger C (2015) A valuable option for the treatment of respiratory diseases: review on the clinical evidence of the ivy leaves dry extract EA 575®. *Planta Med* 81: 968-974.
- Lee KK, Matos S, Evans DH, White P, Pavord ID, Birring SS (2013) A longitudinal assessment of acute cough. *Am J Respir Crit Care Med* 187: 991-997.
- Runkel F, Prenner L, Häberlein H (2005) In-vitro Studien: Ein Beitrag zum Wirkmechanismus von Efeu. *Pharm Ztg* 150: 169-275.
- Schulte-Michels J, Wolf A, Aatz S, Engelhard K, Sieben A, Martinez-Osuna M, Häberlein F, Häberlein H (2016)  $\alpha$ -Hederin inhibits G protein-coupled receptor kinase 2-mediated phosphorylation of  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Phytomedicine* 23: 52-57.
- Senn S (1997) Statistical issues in drug development. In: John Wiley & Sons, Chichester, pp. 200-203.
- Sieben A, Prenner L, Sorkalla T, Wolf A, Jakobs D, Runkel F, Häberlein H (2009)  $\alpha$ -Hederin, but not hederacoside C and hederagenin from Hedera helix, affects the binding behaviour, dynamics, and regulation of  $\beta$ 2-adrenergic receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 48: 3477-3482.
- Trute A, Gross J, Mutschler E, Nahrstedt A (1997) In vitro antispasmodic compounds of the dry extract obtained from Hedera helix. *Planta Med* 63: 125-129.
- Wolf A, Gosens R, Meurs H, Häberlein H (2011) Pre-treatment with  $\alpha$ -hederin increases  $\beta$ -adrenoceptor mediated relaxation of airway smooth muscle. *Phyto medicine* 18: 214-218.