

©А.И. Мартынов, И.Л. Фридман, С.Е. Ушакова, В.В. Писарев, М.Е. Меркулов, 2021

СИМПТОМАТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ: РЕЗУЛЬТАТЫ ОТКРЫТОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ НОВОГО КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ДУОКОЛД®

А.И. МАРТЫНОВ¹, И.Л. ФРИДМАН^{2,3}, С.Е. УШАКОВА^{4,5}, В.В. ПИСАРЕВ⁶, М.Е. МЕРКУЛОВ⁶¹ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России²ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница № 4»³Медицинский университет «РЕАВИЗ», г. Самара⁴ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России⁵ОБУЗ «Ивановская клиническая больница им. Куваевых»⁶ООО «Медицинский центр Пробиотек», Московская область, г. Серпухов

Аннотация. Цель исследования – оценить безопасность и эффективность комбинированного препарата Дуоколд® у пациентов с ОРВИ.

Материал и методы. 170 амбулаторных пациентов с установленным диагнозом ОРВИ (при условии наличия ≥2 типичных симптомов) и длительностью симптомов основного заболевания не менее 6 и не более 48 ч были рандомизированы на 2 равные группы: группа 1 (n=85) получала Дуоколд®, группа 2 (n=85) – активную терапию сравнения (ТераФлю® от гриппа и простуды/ТераФлю® Экстра + Аскорутин + Кальция глюконат). Длительность терапии в обеих группах составляла не менее 48 и не более 72 ч в зависимости от состояния пациента при оценке исследователем на визите 2. Первичной конечной точкой эффективности в исследовании было изменение общей оценки шкалы Ликерта для 10 симптомов ОРВИ на 3-й день исследования по сравнению с исходным уровнем. Вторичные конечные точки включали долю пациентов с полным/почти полным отсутствием симптомов ОРВИ на 3-й день исследования; длительность заболевания; изменение общего счета шкалы Ликерта для 10 симптомов ОРВИ на 7-й день исследования; оценку по шкалам IMOS и IMPSS; оценку Лидского опросника качества сна на протяжении исследования; среднее изменение аксиллярной температуры тела через 1 и 3 ч с момента приема первой дозы исследуемых препаратов. Анализ безопасности в течение всего исследования включал оценку нежелательных явлений, лабораторных данных, показателей жизненно важных функций, ЭКГ.

Результаты. Не меньшая эффективность препарата Дуоколд® относительно активной терапии сравнения была продемонстрирована как для первичной, так и вторичных конечных точек эффективности в обеих популяциях пациентов (PP и ITT). Анализ данных безопасности не выявил статистически и клинически значимых различий между группами лечения.

Заключение. Препарат Дуоколд® не уступает по параметрам эффективности и безопасности комплексному применению препаратов ТераФлю® от гриппа и простуды/ТераФлю® Экстра + Аскорутин + Кальция глюконат в качестве симптоматического средства при ОРВИ.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, симптоматическая терапия, рандомизированное клиническое исследование.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: А.И. Мартынов, И.Л. Фридман, С.Е. Ушакова, В.В. Писарев, М.Е. Меркулов. Симптоматическая терапия острых респираторных вирусных инфекций: результаты открытого рандомизированного клинического исследования нового комбинированного препарата Дуоколд®.

Терапия. 2021; 3: XX–XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.3.XX-XX>

SYMPTOMATIC TREATMENT OF ARVI: RESULTS OF AN OPEN-LABEL RANDOMIZED CLINICAL TRIAL OF A NEW FIXED COMBINATION DUOCOLD®

MARTYNOV A.I.¹, FRIDMAN I.L.^{2,3}, USHAKOVA S.E.^{4,5}, PISAREV V.V.⁶, MERKULOV M.E.⁶

¹A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia

²Samara City Hospital No. 4 of the Samara Region

³Medical University «REAVIZ», Samara

⁴Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia

⁵Ivanovo Clinical Hospital named after Kuvaevs

⁶Medical Center Probiotek LLC, Moscow region, Serpukhov

Abstract. The aim of the study is to evaluate the safety and efficacy of Duocold® in patients with acute respiratory viral infections (ARVI).

Material and methods. 170 outpatient subjects with an established diagnosis of upper respiratory tract infection (provided that there are ≥2 typical symptoms) and the duration of underlying diseases for at least 6 and no more than 48 hours, were randomized into 2 equal groups. 85 patients of the first group received the study drug Duocold®, 85 patients of the second group received active comparison therapy (drugs TeraFlu® for flu and colds/TeraFlu® Extra and Ascorutin + Calcium gluconate). The duration of therapy in both groups was no less than 48 and no more than 72 hours, depending on the patient's condition when evaluated by the investigator at visit 2. The primary efficacy endpoint in the study was a change in the overall Likert scale score for 10 upper respiratory tract infection symptoms on day 3 of the study compared to the baseline level. Secondary endpoints included: the proportion of patients with complete/almost complete absence of the symptoms on the third day of the study; the duration of the disease; the change in the overall score of the Likert scale for 10 URTI symptoms on the 7th day of the study; the IMOS and IMPSS score; assessment of the Leeds sleep evaluation questionnaire over the course of the study; average change in axillary body temperature after 1 hour and 3 hours from the time of taking the first dose of the investigational drugs. Safety analysis was performed throughout the study and included assessment of adverse events, laboratory data, vital signs, and ECG.

Results. Non-inferiority was demonstrated for both primary and secondary efficacy endpoints in both patient populations (PP and ITT). However, the analysis of safety data did not reveal statistically or clinically significant differences between the treatment groups.

Conclusion. The investigational drug Duocold® is not inferior in terms of efficacy and safety to the combined use of registered drugs TeraFlu® for flu and colds/TeraFlu® Extra in combination with the drugs Ascorutin and Calcium gluconate as a symptomatic agent in patients with ARVI.

Key words: acute respiratory viral infections, symptomatic therapy, randomized clinical trial.

The authors declare no conflict of interests.

For citation: Martynov A.I., Fridman I.L., Ushakova S.E., Pisarev V.V., Merkulov M.E. Symptomatic treatment of ARVI: results of an open-label randomized clinical trial of a new fixed combination Duocold®.

Therapy. 2021; 3: XX-XX.

Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2021.3.XX-XX>

Практически любое встречающееся в литературе определение острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) включает такую характеристику заболевания, как «самоограничивающееся» (self-limiting). Но эта характеристика никоим образом не означает, что заболевание не требует лечения, а лишь подчеркивает отсутствие в арсенале врачей специфических этиотропных средств.

Термины «простуда» и «грипп» (influenza) использовались для описания острых респираторных инфекций задолго до открытия вирусов, ответ-

ственных за их возникновение, и некоторые эксперты описывают ОРВИ как «культурно принятую совокупность респираторных симптомов» [1]. Эта совокупность делает ОРВИ уникальными среди распространенных заболеваний, поскольку никакое другое состояние не имеет такого диапазона одновременно возникающих симптомов. Как правило, это чихание, ринорея, заложенность носа, головная и мышечная боль, дискомфорт и боль в горле, дисфония, кашель и лихорадка. Не все из вышеперечисленных клинических признаков

могут возникать в каждом случае ОРВИ, но в любом случае это мультисимптомное заболевание, при котором сочетание нескольких симптомов обычно сохраняется в течение всей болезни [2].

Каждый симптом можно лечить с помощью отдельного действующего вещества, однако использование комбинированных препаратов с несколькими активными ингредиентами является более рациональным подходом [3]. В руководстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по регистрации комбинированных лекарственных препаратов говорится, что если такой препарат с фиксированными дозами активных компонентов предназначен для облегчения различных симптомов заболевания, то его применение оправдано лишь при том обязательном условии, что эти симптомы обычно возникают одновременно, с клинически значимой интенсивностью и в течение такого периода времени, когда одновременное лечение является целесообразным [4].

Характер возникновения симптомов ОРВИ был изучен как при экспериментально индуцированных, так и естественно протекающих инфекциях. После заражения добровольцев одним из респираторных вирусов (риновирусом, коронавирусом или респираторно-синцитиальным вирусом) и развития заболевания в течение последующих 5 дней более 50% добровольцев, у которых развилась клиническая картина ОРВИ, испытывали появление катаральных и общих симптомов одновременно, независимо от инфекционного агента [5]. Маркетинговые исследования с участием более чем 1000 пациентов также показали, что 45% пациентов сообщали о возникновении общих и катаральных симптомов одновременно после заражения естественным образом. Из тех пациентов, которые самостоятельно применяли комплексное симптоматическое лечение, 59% получали его в течение двух дней подряд и 35% – в течение трех дней подряд. Этого было достаточно для значительного улучшения состояния [6].

Симптоматическое лечение ОРВИ неоднократно оценивалось в Кокрейновских метаанализах. Первый включил 32 исследования с участием в общей сложности 8930 пациентов и был посвящен применению антигистаминных средств при простудных заболеваниях. Согласно его результатам, монотерапия не улучшала симптомы ни у детей, ни у взрослых [7, 8]. Комбинированное применение антигистаминных препаратов и противоотечных средств продемонстрировало способность облегчать симптомы у взрослых, но соответствующие результаты были неоднородны [9].

Другой недавний метаанализ [10] показал, что тройная комбинация антигистаминных, противоотечных и анальгетических средств обеспечивала улучшение состояния как у взрослых, так и детей старшего возраста.

Таким образом, не вызывает сомнений обоснованность и логичность применения комбинированных препаратов для лечения симптомов ОРВИ. Эти препараты должны быть первой линией терапии, по крайней мере при наличии нескольких симптомов, отсутствии бактериальной инфекции и неэффективности превентивных мер, таких как физические методы, вакцинация или пассивная иммунизация. Не было обнаружено никаких доказательств того, что комбинированные препараты для лечения симптомов ОРВИ несут какие-либо дополнительные риски по сравнению с соответствующими монопрепаратами. Помимо этого, применение комбинированных препаратов характеризуется меньшими затратами, чем «раздельная» симптоматическая терапия, и более удобно для пациентов [2].

Фармацевтической компанией АО «ВЕРТЕКС» (Россия) был разработан препарат Дуоколд® в виде набора порошков для приготовления раствора для приема внутрь. Дуоколд® представляет собой комбинацию хорошо известных и широко назначаемых (в том числе при ОРВИ) лекарственных веществ: парацетамол + рутозид + фенилэфрин + фенирамин + аскорбиновая кислота + кальция глюконат. Лекарственная форма препарата отличается тем, что включает два состава, предназначенных для приема в дневные и вечерние часы: порошок для приема в дневные часы содержит парацетамол, фенилэфрина гидрохлорид, аскорбиновую кислоту, кальция глюконат и рутин, для приема в вечерние (предпочтительно перед сном) часы – парацетамол, фенилэфрина гидрохлорид, фенирамина малеат, аскорбиновую кислоту, кальция глюконат и рутин. В процессе разработки было установлено, что максимальный терапевтический эффект от приема препарата Дуоколд® наблюдается в случае, когда доза парацетамола в составе для приема в вечерние часы в 1,5 раза выше дозировки этого анальгетика-антипиретика в составе для приема в дневные часы.

Целью настоящего исследования стала оценка безопасности и эффективности препарата Дуоколд® в сравнении с комплексным применением препаратов ТераФлю® от гриппа и простуды (порошок для приготовления раствора для приема внутрь) / ТераФлю® Экстра (порошок для приготовления раствора для приема внутрь) в комбинации с препаратами Аскорутин и Кальция глюконат у пациентов с ОРВИ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование «Открытое, сравнительное, рандомизированное, активно контролируемое с параллельными группами многоцентровое исследование эффективности и безопасности препарата Дуоколд® порошок для приготовления

ния раствора для приема внутрь производства АО «ВЕРТЕКС», Россия в качестве симптоматического средства у пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией» проводилось в 6 клинических центрах в соответствии с утвержденным протоколом № DuoCL-200317-001, этическими принципами Хельсинкской декларации, трехсторонним соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и регламентировалось действующим законодательством России. Оно было одобрено советом по этике и локальными этическими комитетами. Разработка протокола, организация, клинический мониторинг, оценка безопасности и анализ результатов исследования выполнялись контрактно-исследовательской организацией «Медицинский центр Пробиотек».

Шесть клинических центров, одобренных Минздравом России, в которых было выполнено исследование:

1. ООО «Уромед» (адрес: 214031, г. Смоленск, ул. Маршала Соколовского, д. 18/1. Тел.: 8 (4812) 33-98-57. Главный исследователь: И.А. Гринев. Тел.: 8 (4812) 33-98-57. E-mail: igrinyov@smolensktials.ru).

2. ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница № 4» (адрес: 443056, г. Самара, ул. Мичурина, д. 125. Тел.: 8 (846) 312-55-17. Главный исследователь: И.Л. Фридман. E-mail: fridman_irina@mail.ru).

3. ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 3» (адрес: 150007, г. Ярославль, ул. Маяковского, д. 61. Тел.: 8 (4852) 59-11-53. Главный исследователь: С.М. Носков. E-mail: Noskov-SM@mail.ru).

4. ОБУЗ «Городская клиническая больница № 4» (адрес: 153005, г. Иваново, ул. Шошина, д. 8. Тел.: 8 (4932) 37-59-41. Главный исследователь: Т.А. Побединская. E-mail: Tprobedinskaya@mail.ru).

5. ОБУЗ «Ивановская клиническая больница имени Куваевых» (адрес: 153025, г. Иваново, ул. Ермака, д. 52/2. Тел.: 8 (4932) 37-15-51. Главный исследователь: С.Е. Ушакова. E-mail: svetland1962@mail.ru).

6. ФГБОУ ВО «Кировская государственная медицинская академия» Минздрава России (адрес: 610027, г. Киров, ул. Карла Маркса, д. 112. Тел.: 8 (8332) 37-48-55. Главный исследователь: Е.В. Бакулина. E-mail: reqnamed@mail.ru).

В исследование были включены 170 амбулаторных пациентов (мужчин и женщин) в возрасте от 18 до 65 лет.

Критерии включения: установленный диагноз ОРВИ при условии наличия как минимум двух симптомов (чихание, ринорея, заложенность носа, головная боль, боль в мышцах, дискомфорт в горле, боли в горле, дисфония, кашель и лихорадка) и длительности симптомов основного заболевания не менее 6 и не более 48 ч;

НОВИНКА 2021

ДУОКОЛД®

**ФОРМУЛА ДЕНЬ-НОЧЬ
В БОРЬБЕ С ПРОСТУДОЙ**

Оригинальный* препарат для устранения симптомов ОРВИ в форме порошков для приготовления раствора со вкусом лимона и клюквы.

Не вызывает сонливости при использовании саше «День».

Сбалансированный состав, усиленный рутозидом, глюконатом кальция, не содержит сахара.

Безрецептурный лекарственный препарат. РУ ЛП-006042. Информация соответствует инструкции ЛП.
*Патент RU2611383.
ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ; ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

добровольное согласие на участие в исследовании в письменном виде; готовность к заполнению необходимых шкал, а также соблюдению графика посещений; согласие отказаться от употребления алкоголя на всем протяжении исследования; для женщин с сохраненным потенциалом деторождения – отрицательный тест на беременность и согласие придерживаться надлежащих методов контрацепции.

Критерии не включения: беременность или период лактации; известная гиперчувствительность к любому компоненту исследуемых препаратов; тяжелая аллергическая реакция в анамнезе; выявленная или подозреваемая на момент включения бактериальная инфекция; пациенты, получившие вакцину для профилактики гриппа менее чем за 7 дней до включения в исследование; пациенты с ОРВИ, нуждающиеся, по мнению исследователя, в назначении противовирусных или антибактериальных препаратов; тяжелое течение ОРВИ, показания к госпитализации; пациенты, получившие до момента включения более 2 доз НПВП, антигистаминных средств, топических или системных деконгестантов, глюкокортикостероидов; прием ингибиторов MAO, барбитуратов, сердечных гликозидов, трициклических антидепрессантов, бета-адреноблокаторов; наличие в анамнезе таких заболеваний, как сахарный диабет, закрытоугольная глаукома, коагулопатии; феохромоцитома, гипертиреоз, муковисцидоз, фенилкетонурия, язвенная болезнь, сезонный или круглогодичный аллергический ринит, бронхиальная астма, ХОБЛ, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, гиперплазия предстательной железы, алкоголизм, наркотическая или лекарственная зависимость, эпилепсия; гепатит любой этиологии, печеночная или почечная недостаточность; или следующие аномальные значения лабораторных показателей на скрининге: уровень АЛТ и/или АСТ сыворотки, превышающий верхнюю границу нормы в 2 раза, клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин; неконтролируемая артериальная гипертензия; сердечная недостаточность (II–IV класс по NYHA); ВИЧ-инфекция, иммуносупрессивная терапия, другие иммунодефицитные состояния.

Дизайн исследования

Исследование было открытым, рандомизированным, активно контролируемым в параллельных группах, с вводным периодом, периодом активной терапии и последующего наблюдения. Общая длительность исследования для каждого пациента составила около 10 дней.

Исследование предполагало 5 визитов, включая визит скрининга.

На исходном визите (визит 1) пациенты получали следующий нераспределенный рандомизационный номер и соответствующие исследуемые препараты. Оценки эффективности и без-

опасности терапии проводились на визитах 1–4, визит 5 посвящался дополнительной оценке безопасности.

Рандомизация проводилась с использованием валидированной программы. Каждому пациенту, соответствующему критериям включения/невключения, был присвоен трехзначный рандомизационный порядковый номер.

Лечение

В соответствии со схемой рандомизации пациенты были разделены на 2 равные группы: 85 пациентов группы 1 получали исследуемый препарат Дуоколд®, 85 пациентов группы 2 – активную терапию сравнения (препараты ТераФлю® от гриппа и простуды/Терафлю® Экстра + таблетки Аскорутин и Кальция глюконат). Длительность терапии в обеих группах составляла не менее 48 и не более 72 ч в зависимости от состояния пациента при оценке исследователем на визите 2. Если полное или почти полное клиническое выздоровление наступало через 48 ч от начала терапии, лечение прекращалось.

Параметры эффективности и безопасности

Первичная конечная точка исследования включала изменение общей оценки шкалы Ликерта для 10 симптомов ОРВИ на 3-й день исследования (визит 2) по сравнению с исходным уровнем.

Вторичные конечные точки включали долю пациентов с полным или почти полным отсутствием симптомов ОРВИ на 3-й день исследования; длительность заболевания (количество дней с момента начала терапии до полного или почти полного отсутствия симптомов); изменение общего счета шкалы Ликерта для 10 симптомов ОРВИ на 7-й день исследования (визит 3); оценку по шкалам IMOS и IMPSS; оценку Лидского опросника качества сна на протяжении исследования; среднее изменение аксиллярной температуры тела через 1 и через 3 ч от момента приема первой дозы исследуемых препаратов.

Анализ безопасности осуществлялся на протяжении всего исследования и включал оценку нежелательных явлений, лабораторных данных (общего и биохимического анализа крови, общего анализа мочи), показателей жизненно важных функций (артериального давления, частоты сердечных сокращений), данные электрокардиографии (ЭКГ).

Расчет объема выборки проводился на основе первичной переменной и для проверки гипотезы не меньшей эффективности (non-inferiority). Граница не меньшей эффективности была установлена на уровне 2 баллов. Предполагая стандартное отклонение изменений порядка 5 баллов, минимальное число пациентов было оценено как 77 в каждой группе для поддержания 80% мощности сравнения при одностороннем 5% уровне значимости. С учетом возможного 10% выбывания

было рекомендовано увеличить объем выборки до 85 пациентов в каждой группе (всего 170 рандомизированных пациентов).

Статистический анализ проводился при помощи программы R 3.4.

Распределение пациентов

По результатам скрининга в исследование были включены 170 пациентов (рис. 1), соответствующих критериям включения/невключения. Все они получили хотя бы одну дозу исследуемого препарата и предоставили хотя бы одну оценку эффективности, войдя в популяции безопасности и ИТТ. 168 пациентов завершили все процедуры исследования в соответствии с протоколом, войдя в популяцию РР. 2 пациента (по одному из каждой группы терапии) были исключены из популяции РР в связи с применением в ходе исследования запрещенной сопутствующей терапии.

Группы лечения не различались по демографическим и другим базовым характеристикам (пол, возраст, раса, рост, масса тела): дисперсионный анализ ANOVA с терапией в качестве фактора не выявил статистически значимых различий ни в одном из показателей (табл. 1).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Первичной переменной эффективности в исследовании служило изменение общей оценки шкалы Ликерта для 10 симптомов ОРВИ на визите 2 по

Таблица 1. Демографические и другие базовые характеристики участников исследования

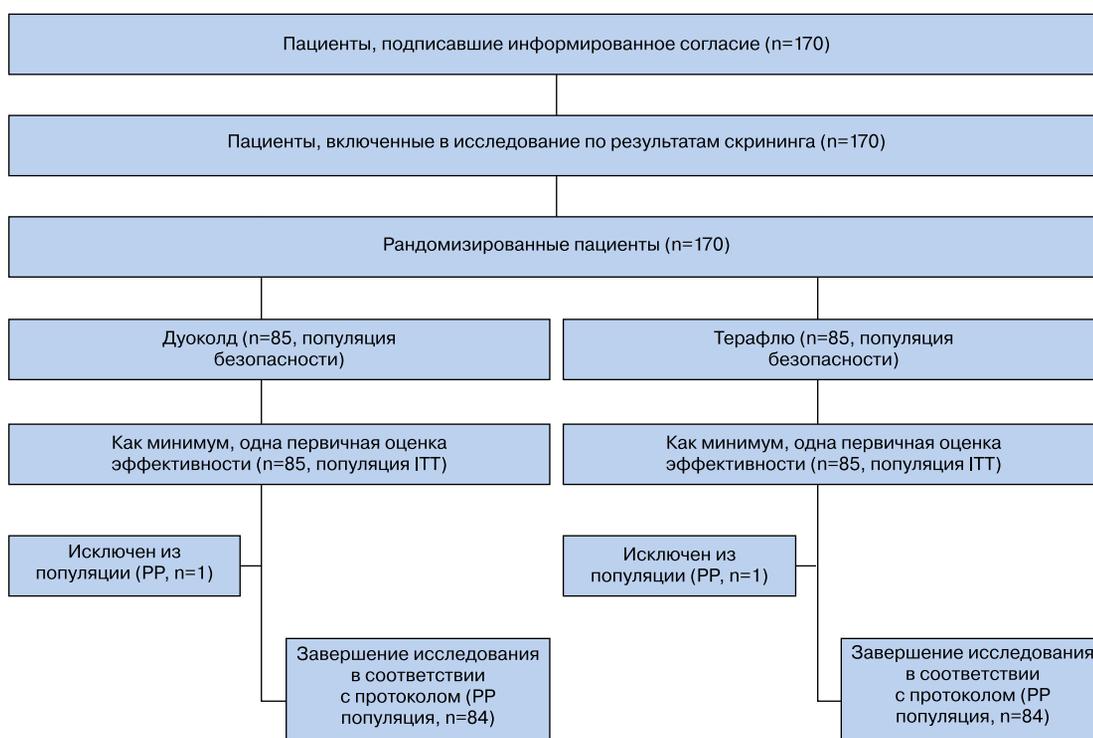
| Характеристика | Группа 1 | Группа 2 |
|----------------------|-------------|-------------|
| Пол, мужчины/женщины | 33/52 | 31/54 |
| Раса европеоидная | 85 | 85 |
| Возраст, годы | 37,99±13,23 | 39,85±13,67 |
| Рост, м | 1,71±0,09 | 1,72±0,08 |
| Масса тела, кг | 72,77±15,64 | 73,72±15,65 |

сравнению с исходным уровнем. Тестирование гипотезы проводилось с помощью построения одно- и двустороннего 95% доверительного интервала (ДИ) для разности средних значений первичной переменной и дисперсионного анализа ANOVA с терапией в качестве фактора.

Анализировались значения в группе исследуемого препарата относительно препарата сравнения, проверялась гипотеза о равенстве средних в двух группах.

В популяции ИТТ разница средних значений между группами на визите 2 (3-й день терапии) по сравнению с исходным уровнем (исследуемый препарат – препарат сравнения) составила 0,659 балла со стандартной ошибкой среднего SE=0,445. Правая граница одностороннего 95% ДИ составила

Рис. 1. Число пациентов, включенных в популяции для статистического анализа, по терапевтическим группам



1,395 балла, а граница двустороннего 95% ДИ – 1,537 балла. В обоих случаях результаты находятся левее установленной границы не меньшей эффективности, составляющей 2 балла по шкале симптомов ($p=0,141$).

Результаты анализа первичной конечной точки исследования представлены на *рисунке 2*.

Вторичные параметры эффективности

Доля пациентов с полным или почти полным отсутствием симптомов ОРВИ на визите 2

Отсутствие или полное отсутствие симптомов ОРВИ определялось как отсутствие лихорадки (температура в подмышечной впадине $\leq 37,1$ °С) и общий счет шкалы симптомов ≥ 2 баллов при условии оценки по интегральной шкале оценки

результатов лечения (IMOS) «Полное выздоровление» или «Значительное улучшение». Точный критерий Фишера не выявил статистически значимых различий между группами по долям пациентов с полным или почти полным отсутствием симптомов ОРВИ ни на одном из дней терапии ($p > 0,05$). Распределение долей пациентов с полным или почти полным отсутствием симптомов по дням исследования представлено в *таблице 2*.

Изменение на визите 3 по сравнению с исходным уровнем общего счета шкалы Ликерта для 10 симптомов ОРВИ

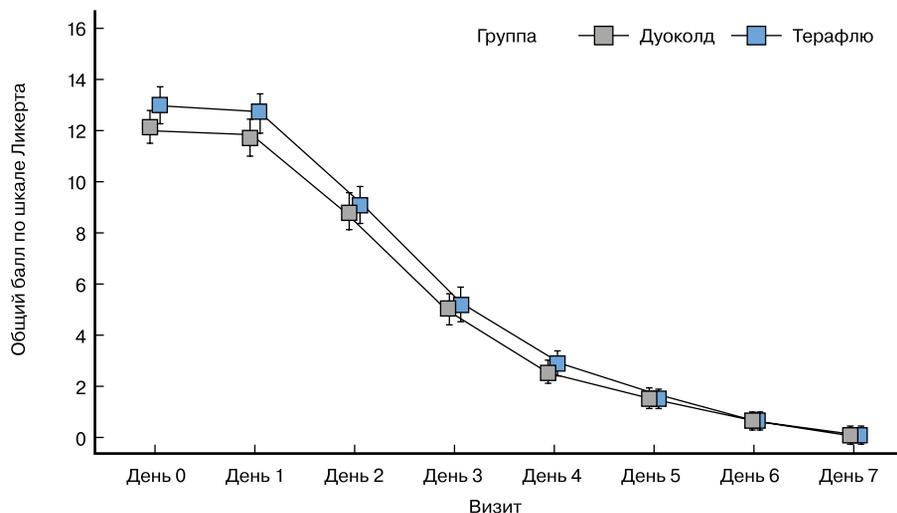
По результатам дисперсионного анализа (ANOVA), для такого параметра, как изменение оценки симптомов ОРВИ на визите 3 (на 6-й день

Таблица 2. Доли пациентов с полным или почти полным отсутствием симптомов по дням исследования

| Визит | Значение | Группа | | | |
|--------|----------------------|----------|-------|----------|-------|
| | | Группа 1 | | Группа 2 | |
| | | N | % | N | % |
| День 1 | Наличие симптомов | 85 | 100,0 | 85 | 100,0 |
| День 2 | Наличие симптомов | 80 | 94,1 | 83 | 97,6 |
| | Симптомы отсутствуют | 5 | 5,9 | 2 | 2,4 |
| День 3 | Наличие симптомов | 71 | 83,5 | 73 | 85,9 |
| | Симптомы отсутствуют | 14 | 16,5 | 12 | 14,1 |
| День 4 | Наличие симптомов | 34 | 40,0 | 38 | 44,7 |
| | Симптомы отсутствуют | 51 | 60,0 | 47 | 55,3 |
| День 5 | Наличие симптомов | 23 | 27,1 | 18 | 21,2 |
| | Симптомы отсутствуют | 62 | 72,9 | 67 | 78,8 |
| День 6 | Наличие симптомов | 5 | 5,9 | 4 | 4,7 |
| | Симптомы отсутствуют | 80 | 94,1 | 81 | 95,3 |

102

Рис. 2. Динамика средних значений общего балла по шкале Ликерта по визитам и терапевтическим группам



исследования) относительно исходного уровня, статистически значимых различий средних показателей между терапевтическими группами выявлено не было ($p > 0,05$) (табл. 3).

Лидский опросник для оценки сна

Однофакторный дисперсионный анализ полученным данным (ANOVA) с терапией в качестве фактора не выявил статистически значимых различий между группами по средним изменениям различных секций Лидского опросника (засыпание, качество сна, пробуждение, состояние после пробуждения; $p > 0,05$).

Интегральная шкала оценки результатов лечения (IMOS) и Интегральная шкала оценки удовлетворенности пациента лечением (IMPSS)

Точный критерий Фишера не выявил статистически значимых различий между группами в отношении оценок интегральных шкал IMOS и IMPSS ни на одном из визитов исследования ($p > 0,05$).

Изменение аксиллярной температуры тела после приема первой дозы исследуемых препаратов

Однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с терапией в качестве фактора не выявил статистически значимых различий между группами по средним изменениям аксиллярной температуры тела через 1 и 3 ч после приема первой дозы исследуемых препаратов ($p > 0,05$).

Длительность заболевания

Длительность заболевания (количество дней с момента начала терапии до полного или почти полного отсутствия симптомов) для группы исследуемого препарата составила $4,3 \pm 1,1$ дней, для группы сравнения – $4,4 \pm 1,0$. Критерий Уилкоксона–Манна–Уитни не выявил статистически значимых различий между сравниваемыми группами по длительности заболевания в днях ($p = 0,643$).

Безопасность

Всего в исследовании было отмечено 3 нежелательных явления у 3 (3,5%) пациентов группы исследуемого препарата и 4 у 4 (4,7%) пациентов группы контроля. Статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p = 1,000$, точный критерий Фишера).

Ни одно из нежелательных явлений не было серьезным и не повлекло исключение пациентов из исследования. Не было обнаружено отрицательной динамики лабораторных и жизненных показателей, клинически значимых изменений на ЭКГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ежегодно в России регистрируется более 30 млн случаев ОРВИ. Поскольку за возникновение ОРВИ ответственно значительное число различных вирусов, а в основе заболевания лежат многообразные патогенетические механизмы, это делает невозможным создание какого-либо универсального лекарственного средства, эффективного в отношении данной патологии. Среди безрецептурных препаратов широко используются комбинированные лекарственные средства, содержащие компоненты разных фармакологических групп: нестероидные противовоспалительные препараты, деконгестанты, антигистаминные, противокашлевые компоненты, витамины, адаптогены и т.д. [11, 12].

Комбинированные препараты для облегчения симптомов, содержащие несколько активных ингредиентов, обеспечивают безопасный, эффективный, экономичный и удобный способ лечения множественных симптомов простуды. Учитывая, что эти препараты регистрируются за пределами России в основном по пути хорошо изученного медицинского применения, данные клинических исследований для таких комбинаций весьма ограничены. Поскольку же «противопростудные» комбинации – одни из наиболее часто назначаемых врачами и рекомендуемых фармацевтами препаратов, необходимы качественные клинические испытания, подтверждающие их эффективность и безопасность при облегчении широкого спектра симптомов.

Новый комбинированный препарат Дуоколд® оказывает жаропонижающее, противовоспалительное, обезболивающее, противоаллергическое, ангиопротекторное и сосудосуживающее действие, устраняя симптомы ОРВИ. Представленное клиническое исследование было проведено для подтверждения эффективности и безопасности препарата Дуоколд® и стало «опорной точкой» для его государственной регистрации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенного исследования и сравнительного анализа первичной и вторичных конечных точек эффективности можно сделать вывод, что исследуемый препарат Дуоколд® в

Таблица 3. Дескриптивная статистика для общего балла по шкале Ликерта, визит 3

| Визит | Показатель | Группа | Среднее | N | SD | Медиана | Мин | Макс | Размах |
|--------|-----------------------|----------|---------|----|------|---------|-----|------|--------|
| День 6 | Общий балл, изменение | Группа 1 | -11,5 | 85 | 2,89 | -11 | -20 | -6 | 14 |
| | Общий балл, изменение | Группа 2 | -11,8 | 85 | 3,24 | -12 | -20 | -6 | 14 |

форме порошка для приготовления раствора для приема внутрь (АО «ВЕРТЕКС», Россия) не уступает по параметрам эффективности комплексному применению препаратов ТераФлю® от гриппа и простуды (порошок для приготовления раствора для приема внутрь) / Терафлю® Экстра (порошок для приготовления раствора для приема внутрь) в комбинации с препаратами Аскорутин и Кальция глюконат в качестве симптоматического средства у пациентов с ОРВИ. При этом анализ данных безопасности, включавший оценку нежелательных явлений, основных жизненных показателей, лабораторных исследований и ЭКГ, не выявил статистически достоверных и клинически значимых различий между препаратами.

Можно констатировать, что Дуоколд® позволяет контролировать симптомы ОРВИ 24 ч и благодаря отсутствию фенирамина в пакетиках «День» не вызывает дневной сонливости.

В свою очередь, наличие этого антигистаминного компонента в пакетиках «Ночь» обеспечивает контроль респираторных симптомов во время сна: снижает чувство заложенности носа, уменьшает чихание, слезотечение, зуд и покраснение глаз. Кроме того, фенирамин в пакетике «Ночь» может оказывать седативное действие. Таким образом, Дуоколд® способствует нормализации ночного сна, снижая респираторные симптомы ОРВИ.

Антигистаминное действие фенирамина усиливает кальция глюконат. Дополнительно это лекарственное вещество оказывает ионную поддержку организму, способствуя нормализации свертываемости крови, клеточного обмена, защите миокарда и сосудов.

Сосудосуживающий компонент фенилэфрин в составе препарата Дуоколд® помогает снизить риск осложнений ОРВИ (синуситов и отитов), обеспечивает уменьшение отека, гиперемии слизистой оболочки носа, восстанавливает нарушенное носовое дыхание и понижает давление в параназальных полостях и среднем ухе. Фенилэфрин может положительно влиять на общее самочувствие пациента, уменьшая проявления астении, усталости, слабости.

В свете данных о поражении сосудов при коронавирусе нового типа в лечении ОРВИ возрастает значение ангиопротекторов. В связи с этим включение в компонентную формулу препарата Дуоколд® ангиопротекторного средства рутозида (рутина) представляется весьма актуальным.

Состав Дуоколда® дополнен также витамином С в дозе 200 мг в 1 пакетике, что в пересчете на суточную дозу составляет 800 мг. Это так называемая ударная доза аскорбиновой кислоты, способствующая повышению сопротивляемости организма инфекционным заболеваниям. Дополнительного приема витамина С при использовании препарата Дуоколд® не потребуются, что может быть удобным для пациентов в период гиповитаминоза С при эпидемиях.

В целом состав препарата сбалансирован и соответствует современным представлениям о лечении симптомов ОРВИ. Дуоколд® — это оригинальный противопростудный препарат с запатентованной формулой действующих веществ «День» и «Ночь», контролирующей симптомы ОРВИ 24 ч в сутки без развития дневной сонливости.



ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Doyle W., Cohen S. Etiology of the common cold: Modulating factors. In: Common cold, ed. by Eccles R., Weber O. Birkhauser Verlag Basel/Switzerland; pp. 149–186. doi: 10.1007/978-3-7643-9912-2_6.
2. Eccles R., Fietze I., Rose U.-B. Rationale for treatment of common cold and flu with multi-ingredient combination products for multi-symptom relief in adults. Open Journal of Respiratory Diseases. 2014; 4: 73–82. doi: 10.4236/ojrd.2014.43011.
3. Sirois J., Ferreri, S. OTC combination products in pharmacist-assisted self-care. Pharmacy Today. 2013; 49–53. Available at: [https://www.pharmacytoday.org/article/S1042-0991\(15\)31306-2/pdf](https://www.pharmacytoday.org/article/S1042-0991(15)31306-2/pdf) (date of access – 10.03.2021).
4. World Health Organization Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Annex 5: Guidelines for registration of fixed-dose combination medicinal products. WHO Technical Report Series, No. 929. 2005; pp. 94–142. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/GuidelinesRegistrationFixedDoseCombinationTRS929Annex5.pdf (date of access – 10.03.2021).
5. Tyrrell D.A.J., Cohen S., Schlarb J.E. Signs and symptoms in common colds. Epidemiol Infect. 1993; 111: 143–56.
6. Michel F.B. The multisymptom nature of common colds and flu. Int Pharm J. 1996; 10(Suppl): 4–9.
7. Picon P.D., Costa M.B., da Veiga Picon R. et al. Symptomatic treatment of the common cold with a fixed-dose combination of paracetamol, chlorphenamine and phenylephrine: a randomized, placebo-controlled trial. BMC Infect Dis. 2013; 13: 556. doi: 10.1186/1471-2334-13-556.
8. Sutter A.I., Lemiengre M., Campbell H., Mackinnon H.F. Antihistamines for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 3: CD001267. doi: 10.1002/14651858.CD001267.
9. Schroeder K., Fahey T. Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. Cochrane Database Syst Rev. 2004; 4: CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub2.
10. Sutter A.I., Lemiengre M., Kumar A.A. et al. Oral antihistamine-decongestant-analgesic combinations for the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2012; 2: CD004976. doi: 10.1002/14651858.CD004976.pub3.
11. Зайцев А.А. Острые респираторные вирусные инфекции: преимущества комбинированных препаратов. Лечащий врач. 2008; 2: 78–79. [Zaytsev A.A. Acute respiratory viral infections: benefits of combination drugs. Lechashchiy vrach = Attending physician. 2008; 2: 78–79 (In Russ.).]

12. Оконенко Т.И., Оконенко Л.Б., Буюклинская О.В. Фармакоэпидемиология комбинированных лекарственных препаратов для симптоматического лечения гриппа и ОРВИ и их анализ. Современные проблемы науки и образования. 2015; 2–2.; 466. [Okonenko T.I., Okonenko L.B., Buyuklinskaya O.V. Pharmacoepidemiology combination medicines for symptomatic treatment of influenza and SARS and analysis. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya = Modern issues of science and education. 2015; 2–2.; 466 (In Russ.)].

Поступила/Received: 02.03.2021

Принята в печать/Accepted: 25.03.2021



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Анатолий Иванович Мартынов, д.м.н., академик РАН, профессор кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент РНМОТ. Адрес: 127473, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1. Тел.: 8 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru

Ирина Леонидовна Фридман, к.м.н., зам. главного врача по качеству оказания медицинской помощи ГБУЗ Самарской области «Самарская городская больница № 4», ассистент кафедры внутренних болезней медицинского университета «РЕАВИЗ». Адрес: 443056, г. Самара, ул. Мичурина, д. 125. E-mail: gb4@mail.ru

Светлана Евгеньевна Ушакова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, ОБУЗ «Ивановская клиническая больница им. Куваевых». Адрес: 153008, г. Иваново, ул. Постышева, д. 61. E-mail: SVETLAND1962@mail.ru

Владимир Викторович Писарев, к.х.н., генеральный директор ГК «ПРОБИОТЕК». Адрес: 111024, г. Москва, ул. 5-я Кабельная, д. 2-Б. E-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru

Михаил Евгеньевич Меркулов, специалист ООО «Медицинский центр Пробиотек». Адрес: 142201, Московская область, г. Серпухов, ул. Карла Маркса, д. 5

ABOUT THE AUTHORS:

Anatoly I. Martynov, MD, academician of RAS, professor of the Department of hospital therapy No. 1, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of Russia, president of RSMSIM. Address: 127473, Moscow, 20/1 Delegatskaya Str. Tel.: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru

Irina L. Fridman, Deputy chief physician for the quality of medical care of Samara City Hospital No. 4, assistant of the Department of internal diseases, Medical University «REAVIZ». Address: 443056, Samara, 125 Michurina Str. E-mail: gb4@mail.ru

Svetlana E. Ushakova, MD, associate professor, head of the Department of outpatient therapy and endocrinology, Ivanovo State Medical Academy of the Ministry of Healthcare of Russia, specialist of Ivanovo Clinical Hospital named after Kuvaevs. Address: 153008, Ivanovo, 61 Postysheva Str. E-mail: SVETLAND1962@mail.ru

Vladimir V. Pisarev, candidate of chemical sciences, General Director of PROBIOTEK Group of Companies. Address: 111024, Moscow, 2-B 5th Kabel`naya Str. E-mail: vladimir.pisarev@probiotech.ru

Mikhail E. Merkulov, specialist of Medical Center Probiotek LLC. Address: 142201, Moscow region, Serpukhov, 5 Karl Marx Str.