

Breda Barbič-Žagar¹, Tjaša Debelak², Anastasija Čezina³, Ana Herman⁴

Učinkovitost in varnost pastil z izvlečkom iz listov bršljana (35 mg) pri bolnikih z akutnim bronhitisom: primerjava z referenčnim izdelkom

Efficacy and Safety of Ivy Leaf Extract 35 mg Lozenges in Patients with Cough in Acute Bronchitis: A Comparison with the Reference Product

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akutni bronhitis, suhi izvleček iz listov navadnega bršljana, pastile, *Hedera helix*, produktivni kašelj

IZHODIŠČA. Akutni bronhitis je klinična diagnoza, za katero so značilni akutni kašelj, najpogosteje z izmečkom (produktivni kašelj), in znaki okužbe spodnjih dihal, ki jo pogosto povzročajo virusi. Zdravila z izvlečkom iz lista navadnega bršljana (lat. *Hedera helix*) imajo klinično dokazano učinkovitost pri zdravljenju akutnega bronhitisa. Cilj preskušanja je bil dokazati neinferiornost Krkinih pastil s 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana v primerjavi s primerjalnim zdravilom v vrečicah s peroralno tekočino, ki vsebuje 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana, pri bolnikih z akutnim bronhitisom in kašljem ter dokazati primerljiv varnostni profil obeh zdravil. **METODE.** V odprto, primerjalno, randomizirano, multicentrično preskušanje neinferiornosti je bilo vključenih 115 bolnikov, starih od 18 do 63 let, s kašljem, povezanim z akutnim bronhitisom. Bolniki iz obeh skupin so sedem dni peroralno jemali predpisani zdravili v skladu s predpisanim režimom odmerjanja. Za spremljanje učinkovitosti in varnosti zdravil je vsak bolnik opravil dva obiska pri raziskovalcu (ničti ali prvi dan, osmi dan) in opravil z njim dva telefonska pogovora (četrti dan, štirinajsti dan z največ dvodnevnim odlogom). **REZULTATI.** Srednja sprememba števila točk po lestvici za oceno resnosti kašlja od izhodišča do konca zdravljenja je bila $-6,15$ v skupini, ki je jemala preskušano, in $-6,25$ v skupini, ki je jemala primerjalno zdravilo. Razlika med prilagojenima srednjima spremembama resnosti bronhitisa glede na izhodiščno vrednost, nižjo od vnaprej opredeljene mejne vrednosti ($p = 0,6441$), dokazuje, da je preskušano zdravilo primerljivo z referenčnim. Sekundarni opazovani dogodki za vrednotenje učinkovitosti se v skupinah, ki sta jemali preskušano in primerjalno zdravilo, niso statistično značilno razlikovali. Izboljšanje resnosti kašlja je bilo $-59,8$ v skupini, ki je jemala preskušano zdravilo, in $-58,7$ v skupini, ki je imela primerjalno zdravilo ($p = 0,5270$). Pogostost kašlja se je v skupini, ki je jemala preskušano zdravilo, zmanjšala za $-4,83$ točk, v skupini, ki je jemala primerjalno zdravilo,

¹ Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana; breda.zagar@krka.biz

² Tjaša Debelak, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana; tjasa.debelak@krka.biz

³ Anastasija Čezina, KRKA-RUS LLC, Ul. Moskovskaya, d. 50, 143500 Moskovska oblast, Istra, Ruska federacija; anastasija.chezina@krka.biz

⁴ Dr. Ana Herman, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana; ana.herman@krka.biz

pa za $-4,75$ točk ($p = 0,6808$). Prilagojena srednja sprememba vpliva kašlja na razne vidike bolnikovega življenja je bila $6,94$ v skupini, ki je jemala preskušano zdravilo in $7,09$ v skupini, ki je jemala primerjalno zdravilo ($p = 0,6441$). Pojav in pogostost neželenih dogodkov sta bila majhna v obeh skupinah. Odkrili nismo nobene povezave med neželenimi dogodki in preskušanimi zdraviloma. **ZAKLJUČKI.** Učinkovitost Krkinih pastil s 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana ni inferiorna v primerjavi s primerjanim zdravilom v vrečicah s peroralno tekočino, ki vsebuje 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana. Obe zdravili sta statistično značilno izboljšali vse preučevane parametre. Analiza varnosti je dokazala varnost in dobro prenašanje pri bolnikih s kašljem pri akutnem bronhitisu.

ABSTRACT

KEY WORDS: acute bronchitis, ivy leaf dry extract, lozenges, *Hedera helix*, productive cough

BACKGROUND. Acute bronchitis is a clinical diagnosis characterized by acute cough, most often with sputum production (i. e. productive cough), and signs of a lower respiratory tract infection often caused by viruses. Ivy leaf extracts (lat. *Hedera helix*) are medicines with clinically demonstrated efficacy in the treatment of acute bronchitis. The goal of the clinical trial was to demonstrate the non-inferiority of Krka's ivy leaf extract 35 mg lozenges (tested investigational medicinal product, TIMP) in comparison with a reference ivy leaf extract oral solution 35 mg sachets (reference investigational medicinal product, RIMP) in patients with cough in acute bronchitis, and to demonstrate the similarity of safety profiles in both treatment options. **METHODS.** The open-label comparative randomized multicenter non-inferiority study included 115 adult patients aged between 18 and 63 years with a cough associated with acute bronchitis. In both groups, the patients took the prescribed drugs orally according to the prescribed dosing schedule for 7 days. Each patient was to make two personal visits with a researcher (day zero or one, day eight) and two phone calls (day four, day 14 with the possibility of being up to two days late) to evaluate the efficacy and/or safety endpoints. **RESULTS.** The mean change of the score on the Bronchitis Severity Score from the baseline to the end of treatment was -6.15 in the TIMP group and -6.25 in the RIMP group. The difference between the adjusted mean changes in bronchitis severity relative to the baseline value lower than the predetermined limit ($p = 0.6441$) confirmed the non-inferiority of the tested product. Secondary efficacy endpoints in groups with the tested and reference medicinal product were not statistically significantly different. The improvement of cough severity was -59.8 , and -58.7 in the TIMP and RIMP groups, respectively ($p = 0.5270$). Cough frequency in the TIMP decreased by -4.83 points whereas in the RIMP, it decreased by -4.75 points ($p = 0.6808$). The adjusted mean change in cough impact on various aspects of the patient's life was 6.94 in the TIMP group, and 7.09 in the RIMP group ($p = 0.6441$). The occurrence and frequency of adverse events was low in both treatment groups. None of the AEs were recognized by the researchers as related to the study drugs. **CONCLUSIONS.** The efficacy of Krka's ivy leaf extract 35 mg lozenges was found to be non-inferior compared to the reference product ivy leaf extract oral solution 35 mg sachets. Both treatments resulted in the statistically significant improvement of all studied parameters. The safety analysis demonstrated safety and good tolerability in patients with cough in acute bronchitis.

UVOD

Kašelj je eden najpogostejših razlogov za obisk pri zdravniku v primarnem zdravstvu in najpoglavitejši in opredeljujoči simptom akutnega bronhitisa. Akutni bronhitis je klinična diagnoza, za katero so značilni akutni kašelj, najpogosteje z izmečkom (produktivni kašelj), in znaki okužbe spodnjih dihal, ki jo pogosto povzročajo virusi (1).

V zdravljenju produktivnega kašlja je priporočljiva uporaba zdravil, ki pomagajo očistiti sluz iz dihalnih poti. Takšne učinkovine spadajo v razred ekspektoransov, ki imajo mukolitičen (zmanjšujejo viskoznost izmečka), mukokinetičen (povečujejo učinkovitost ciliarnega transporta) in/ali sekretolitičen učinek. Slednje velja tudi za zeliščna zdravila iz navadnega bršljana (lat. *Hedera helix*) (2). Navadni bršljan vsebuje približno 2–6 % triterpenskih saponinov, predvsem α -hederina in hederakozida C ter hederasaponine B, D, F, G, E, H in I. Vsebuje tudi flavonoide in sestavine eteričnih olj. Dobro uveljavljena medicinska uporaba velja za nekatere mehke, tekoče in suhe izvlečke listov navadnega bršljana, med katerimi je tudi izvleček, ki je predmet te raziskave: suhi izvleček iz listov navadnega bršljana (razmerje med drogo in končnim izvlečkom (angl. *drug extract ratio*, DER) 5–7,5: 1) z ekstrakcijskim topilom, 30 % (m/m) etanolom (3). Izvleček iz listov navadnega bršljana učinkuje bronhospazmolitično, mukolitično in sekretolitično, ugotovili pa so tudi protivnetne učinke (4–7). Po monografiji ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) so zeliščni medicinski pripravki, ki vsebujejo navadni bršljan, indicirani za kašelj predvsem v primeru povečanega izločanja viskozne sluzi in kot dopolnilno zdravljenje pri vnetnih boleznih bronhijev (8).

Učinkovitost in dobro prenašanje izvlečka iz listov navadnega bršljana pri zdravljenju akutnih respiratornih bolezni pri odraslih in otrocih sta bila ugotovljena v številnih kliničnih in neintervencijskih raziskavah. Schonknecht in sodelavci so v multi-

centrični odprti poregistracijski raziskavi učinkovitosti dokazali učinkovitost in varnost sirupa s suhim izvlečkom iz listov navadnega bršljana. V skupino je bilo vključenih 480 bolnikov v starosti 2–12 let z akutnim produktivnim kašljem. Po osmih dneh zdravljenja je o izboljšanju ali odpravi kašlja poročalo 90,1 % bolnikov z virusno okužbo zgornjih dihalnih poti, 96,8 % bolnikov z bakterijskimi okužbami in 99,1 % bolnikov z akutnim bronhitisom (2). Prospektivne klinične raziskave, v katere je bilo vključenih približno 7.000 otrok, retrospektivna raziskava, ki je zajela približno 52.000 otrok, in dolgoletna klinična uporaba ter podatki iz literature dokazujejo, da pripravke iz navadnega bršljana bolniki dobro prenašajo (3).

Primarni cilj klinične raziskave je bil dokazati neinferiornost Krkinih pastil s 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana v primerjavi s primerjalnim zdravilom v vrečicah s peroralno tekočino, ki vsebuje 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana pri bolnikih s kašljem pri akutnem bronhitisu. Sekundarna cilja sta bila oceniti varnost in prenašanje preskušane zdravila v primerjavi s primerjalnim zdravilom pri bolnikih s kašljem pri akutnem bronhitisu.

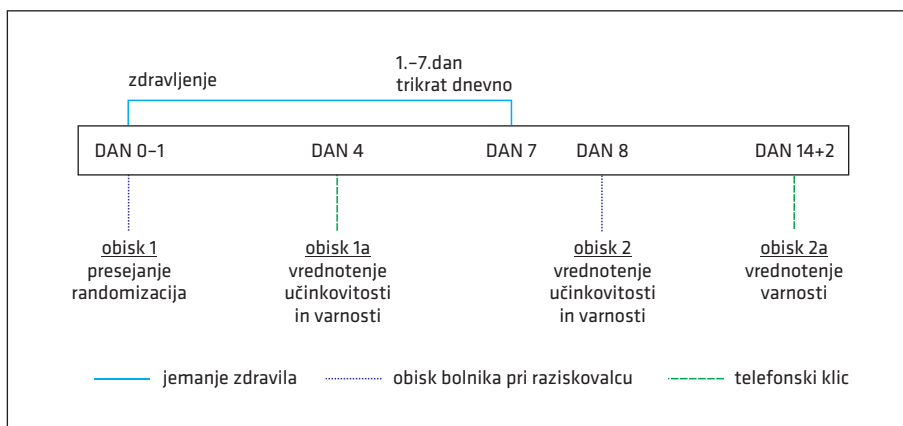
METODE

Odprto, primerjalno, randomizirano, multicentrično preskušanje neinferiornosti je potekalo v dveh vzporednih skupinah od februarja leta 2019 do aprila leta 2019 (klinični del) v Ruski federaciji. Preskušanje je bilo opravljeno v skladu z dobro klinično prakso, ki jo je odobrila Evrazijska gospodarska komisija, in v skladu z načeli Helsinške deklaracije. V preskušanje so bili vključeni odrasli bolniki, stari med 18 in 63 let, z akutnim bronhitisom s kašljem in težavami pri izkašljevanju. Diagnozo je potrdil pnevmolog. Stanje je bilo ovrednoteno z vsaj sedmimi točkami od dvajsetih na lestvici za oceno resnosti bronhitisa (angl. *bronchitis severity score*, BSS), intenzivnostjo ali resnostjo kašlja, merjeno s 100-milimetrsko

vizualno analogno lestvico (angl. *visual analogue scale*, VAS) ≥ 50 mm in oceno ≥ 6 točk od 10 po lestvici za oceno kašlja (angl. *cough scoring system*, CSS). V klinično preskušanje niso bili vključeni bolniki, ki so zadnjič kadili manj kot šest mesecev pred začetkom preskušanja, imeli telesno temperaturo višjo od $38,5^{\circ}\text{C}$, raven C-reaktivne beljako-vine (angl. *C-reactive protein*, CRP) nad 100 mg/l ali so bili preobčutljivi na suhi izvleček iz listov navadnega bršljana, ali katero drugo snov v preučevanih izdelkih. Prav tako v preskušanje niso bili zajeti bolniki, ki so se zdravili z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili, β_2 -simpatomimetiki, zaviralci angiotenzinske konvertaze, β -adrenergičnimi zaviralci, nitrofurani, preparati, ki vsebujejo zlato, sulfasalazinom, penicilaminom, metotreksatom in/ali zdravili za zdravljenje bakterijskih okužb, protivirusnimi zdravili, imunosupresivnimi zdravili, sistemskimi ali inhalacijskimi glukokortikoidi, teofilinom manj kot štiri tedne pred prvim jemanjem preiskovanega zdravila, mukolitiki, sekretolitiki, ekspektoransi in antitusiki manj kot sedem dni pred prvim jemanjem preiskovanega zdravila ali paracetamolom šest ur pred vključitvijo; enako velja za bolnike s kašljem, ki je trajal več kot

48 ur pred vključitvijo, tromboflebitisom, nagnjenostjo k trombozi, sladkorno boleznijo, hiperoksalurijo, hemokromatozo, krvnimi boleznimi, gastroezofagealno refluksno boleznijo, zatekanjem sluzi v žrelo, sarkoidozo, kašljem, povezanim z boleznijo vezivnega tkiva, azbestozo, silikozo, farmerskimi pljuči, akutnim ali kroničnim sinusitisom ali nenormalno količino izmečka. Med izključitvenimi merili so bili tudi pretirano uživanje alkohola, zloraba drog, zasvojenost, nosečnost in dojenje.

Bolniki so bili naključno umeščeni v eno od dveh skupin: ena je jemala Krkine pastile s 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana (preskušano zdravilo), druga pa vrečice s peroralno tekočino, ki vsebuje 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana (primerjalno zdravilo). Zdravljenje je trajalo sedem dni. Vsak bolnik je dvakrat osebno obiskal raziskovalca (obisk 1 in obisk 2) ter opravil z njim dva telefonska pogovora (obisk 1a in obisk 2a). Na prvem obisku smo opravili presejanje, bolnike naključno razvrstili v skupini ter določili izhodišča za ocenjevanje primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov. Na drugem obisku (osmi dan od začetka zdravljenja) smo ocenili primarne in sekundarne



Slika 1. Načrt raziskave. +2 – največ dvodnevni odlog, obisk 1 – prvi osebni obisk pri raziskovalcu, obisk 2 – drugi osebni obisk pri raziskovalcu, obisk 1a – prvi telefonski pogovor z raziskovalcem, obisk 2a – drugi telefonski pogovor z raziskovalcem.

opazovane dogodke za vrednotenje učinkovitosti. Varnost smo spremljali pri obiskih 1a, 2 in 2a (slika 1).

Bolniki, ki so podpisali Izjavo o zavestni in svobodni privolitvi za vključitev v klinično preskušanje in so izpolnjevali vključitvena merila, so se sedem dni zdravili s 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana (DER 5–7,5:1). Skupina s preskušanim zdravilom je jemala pastile s 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana (eno pastilo so v ustih popolnoma raztopili) trikrat na dan sedem dni. Skupina s primerjalnim zdravilom je jemala vrečice s peroralno tekočino, ki vsebuje 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana (eno vrečico peroralno trikrat na dan sedem dni). Prvi odmerek preskušane zdravila so dobili na prvem obisku. Poleg zdravil, vključenih v preskušanje, so bolniki iz obeh skupin tekom sedemdnevnega zdravljenja lahko jemali askorbinsko kislino (100 mg peroralno štirikrat na dan), paracetamol v primeru telesne temperature nad 38,0 °C (500 mg peroralno do štirikrat na dan v razmiku najmanj štirih ur), svetovali smo jim tople napitke (vsaj dva litra tekočine dnevno) in počitek.

Na prvem obisku so zdravniki preverili, ali bolniki izpolnjujejo vključitvena ali izključitvena merila, tako da so pregledali anamnezo bolnikov, opravili RTG-slikanje pljuč od spredaj in od strani, ter izmerili število vdihov. Pnevnolog je potrdil diagnozo akutnega bronhitisa.

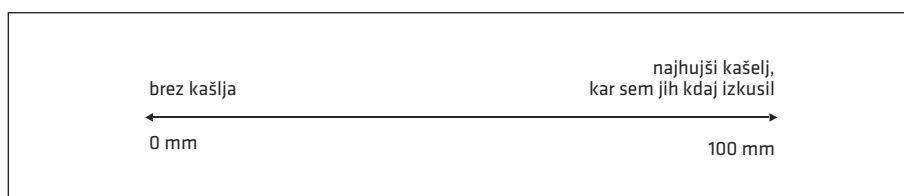
Za ocenjevanje primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov za vrednotenje učinkovitosti ter varnostnega profila smo uporabili splošno veljavne lestvice in vpra-

šalnike: pettočkovno opisno kategorično lestvico za oceno resnosti simptomov bronhitisa – BSS (0 – ni simptoma, 4 – zelo resen simptom), VAS za oceno resnosti kašlja (slika 2), CSS in Leicesterski vprašalnik o kašlju (angl. *Leicester cough questionnaire*, LCQ) (9). LCQ je vprašalnik o zdravstvenem stanju, specifičnem za kašeljske vprašanje, ki se nanašajo na fizično, umsko in socialno počutje. Za merjenje je bila uporabljena Likertova lestvica. Primarne in sekundarne opazovane dogodke za vrednotenje učinkovitosti smo ocenili na osnovi razlik v vrednostih, izmerjenih z lestvicami in anketnimi vprašalniki, med obiski 1 in 2.

S CSS smo ocenili vpliv kašlja na dnevne in nočne aktivnosti (tabela 1).

Med telefonskim pogovorom (obisk 1a) je raziskovalec ocenil učinkovitost zdravljenja. Bolniki so sami izpolnili oceno CSS in ovrednotili vpliv kašlja na kakovost življenja. Vsak dan od obiska 1 (prvi dan) do obiska 2 (osmi dan) so v dnevnik zapisali značilnosti izmečka in izmerjeno telesno temperaturo ter raziskovalcu poročali o rezultatih v vprašalniku, ki je bil del dnevnika, in navedli skupno število točk po CSS ter značilnosti izmečka (zapisi po dnevih od dva do štiri). Na obisku 2 je bil za dokončno oceno učinkovitosti opravljen tudi telefonski pregled. Klinične laboratorijske preiskave (krvne preiskave, klinična biokemija in analiza seča) so bile ovrednotene z opisno statistično analizo (število opazovanj, srednja ocena, standardni odklon, najnižje, srednje in najvišje vrednosti).

Za oceno varnostnega profila smo med raziskavo spremljali neželene učinke. Varnost



Slika 2. Vizualna analogna lestvica za oceno resnosti kašlja.

Tabela 1. Lestvica za oceno kašlja (angl. *cough symptom score*, CSS).

Število točk	Podnevi	Ponoči
0	brez kašlja	brez kašlja
1	posamezna epizoda kašlja (kratkotrajen kašelj 1–2-krat na dan)	kašelj, ki ne moti spanca
2	redkejši kašelj čez dan (kratkotrajen kašelj > 2-krat na dan)	kašelj, ki moti spanec ≤ 2-krat na noč
3	pogost kašelj, ki ne moti vsakodnevnih opravil	kašelj, ki moti spanec > 2-krat na noč
4	pogost kašelj, ki vpliva na vsakodnevna opravila	pogoste motnje spanca zaradi kašlja
5	hud kašelj, ki onemogoča opravljanje vsakodnevnih opravil	kašelj, zaradi katerega ni mogoče zaspati

smo ovrednotili z razgovorom, telesnim pregledom in spremembami parametrov laboratorijskih preiskav. Na vsakem obisku smo bolnika vprašali o njegovem počutju in drugih simptomih. Po sedmih dneh po prenehanju zdravljenja (z največ dvodnevni odlogom) smo za namen zbiranja podatkov o zapoznelih neželenih dogodkih opravili obisk 2a (telefonski pogovor). Število bolnikov, pri katerih so se pojavili neželeni dogodki, in število neželenih dogodkov je bilo majhno, zato nismo opravili primerjave med skupinama s statističnimi testi, smo pa podrobno opisali neželene dogodke pri bolnikih, pri katerih so se pojavili.

Mejna vrednost za oceno primarnega cilja raziskave, tj. neinferiornosti preskušane zdravila v primerjavi s primerjalnim zdravilom glede razlik v točkah na BSS od začetka do konca zdravljenja, je znašala 1,35 točke.

Hipotezo o neinferiornosti preskušane zdravila v primerjavi s primerjalnim zdravilom smo preverili z analizo kovariance (angl. *analysis of covariance*, ANCOVA), pri čemer smo za faktor uporabili zdravljenje, za kovarianco pa izhodiščno oceno, merjeno z BSS, in primerjali primarni opazovani dogodek za vrednotenje učinkovitosti med skupinama. Model ANCOVA smo uporabili tudi za oceno sekundarnih opazovanih dogodkov za vrednotenje učinko-

vitosti, pri čemer je faktor predstavljalo zdravljenje, kovarianco pa ustrezna izhodiščna vrednost, izražena v točkah. Razlike v zdravljenju so bile ocenjene z razliko najmanjših kvadratov s pripadajočimi 95-odstotnimi intervali zaupanja. Za opazovane dogodke po kategorijah smo uporabili Fisherjev eksaktni test ali hi-kvadrat test. Z uporabo t-testa za dva neodvisna vzorca smo primerjali zdravljenje med obema skupinama glede na neprekinjena demografska in izhodiščna opazovana dogodka ob koncu raziskave. V primeru nenormalnosti smo uporabili Mann-Whitneyjev test.

REZULTATI

V raziskavo je bilo vključenih 115 bolnikov, 67,8 % žensk in 32,2 % moških. Povprečna starost bolnikov je bila $40,4 \pm 12,08$ let v skupini s preskušanim in $41,6 \pm 10,55$ let v skupini s primerjalnim zdravilom. Primerjani skupini se statistično nista bistveno razlikovali glede demografskih značilnosti (tabela 2). Rezultate prikazujemo za populacijo vseh bolnikov, ki smo jih nameravali zdraviti (angl. *intention to treat*, ITT).

Srednja vrednost CRP v obeh skupinah je bila 1 mg/l. V skupini, ki je prejela preskušano zdravilo, je bilo šest bolnikov s predhodnim zdravljenjem in pet bolnikov s sočasnim zdravljenjem. V skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo, je bilo šest bol-

Tabela 2. Preskušanci glede na povprečno starost in spol. n – število bolnikov.

		Skupina, ki je prejemala preskušano zdravilo (n = 57)	Skupina, ki je prejemala primerjalno zdravilo (n = 58)	Skupaj (n = 115)	p (razlika med skupinama)
Starost (leta)		40,4 ± 12,08	41,6 ± 10,55	41,0 ± 11,30	p = 0,7745
Spol (%)	Moški	33,3 %	31,0 %	32,2 %	p = 0,8434
	Ženske	66,7 %	69,0 %	67,8 %	

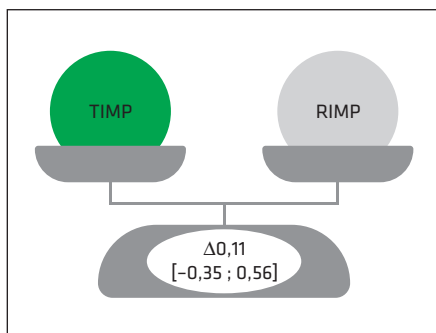
nikov s predhodnim zdravljenjem, šest bolnikov pa je prejelo sočasno zdravljenje.

Primarni opazovani dogodek za vrednotenje učinkovitosti

Prilagojena srednja sprememba resnosti bronhitisa glede na model ANCOVA je bila -6,15 v skupini, ki je jemala preskušano, in -6,25 v skupini, ki je jemala primerjalno zdravilo. Razlika med prilagojeno srednjo spremembo resnosti bronhitisa glede na izhodiščno vrednost je bila 0,11, kar je nižje od vnaprej opredeljene mejne vrednosti, ki znaša vsaj 1,35 točke (ANCOVA p = 0,6441; 95-odstotni interval zaupanja [-0,35; 0,56]), in potrjuje neinferiornost preskušane zdravila (slika 3). Relativna srednja sprememba ocene resnosti bronhitisa je bila 73,4 % v skupini, ki je jemala preskušano,

in 73,5 % v skupini, ki je jemala primerjalno zdravilo.

Primarni opazovani dogodek za vrednotenje učinkovitosti je bila srednja sprememba števila točk na lestvici BSS od izhodišča do konca zdravljenja, vključno z naslednjimi simptomi: kašljem, izmečkom, piski in poki ob avskultaciji, bolečino v prsnem košu pri kašljanju in oteženim dihanjem. Po oceni vsakega simptoma je bila izračunana skupna ocena za vsak simptom. V skupini s preskušanim zdravilom je bila bolečina v prsnem košu pri kašljanju prisotna pri 96,5 % bolnikov. Na začetku zdravljenja (obisk 1) je imelo 52,6 % bolnikov blažjo bolečino v prsnem košu, 40,4 % zmerno bolečino v prsnem košu in 3,5 % hudo bolečino v prsnem košu. Na obisku 2 je imel samo en bolnik (1,8 %) blažjo bolečino v prsnem košu, preostali bolniki v skupini s preskušanim zdravilom pa ob kašlju niso imeli bolečin v prsnem košu. V skupini, ki je prejela primerjalno zdravilo, se je na začetku zdravljenja bolečina v prsnem košu pri kašljanju pojavljala pri 94,8 % bolnikov. Bolečina v prsnem košu je bila večinoma zmerne narave (50,0%), sledili sta ji blaga (43,1 %) in huda oblika (1,7 %). Na obisku 2 je 19 % bolnikov imelo blago bolečino v prsnem košu pri kašljanju, nihče pa ni imel zmerne ali hude bolečine. Tvorba izmečka se je med zdravljenjem zmanjšala v obeh skupinah. Na obisku 1 je bila tvorba izmečka pri bolnikih večinoma blaga do zmerna (86,0 % v skupini s preskušanim zdravilom in 81,1 % v skupini s primerjalnim zdravilom). Na obisku 2 je bila tvorba izmečka v skupini s preskušanim zdravilom



Slika 3. Srednja sprememba ocene resnosti bronhitisa med obema zdraviloma je dokazala neinferiornost preskušane zdravila. TIMP – preskušano zdravilo (angl. *tested investigational medicinal product*), RIMP – primerjalno zdravilo (angl. *reference investigational medicinal product*), Δ – razlika med prilagojeno srednjo spremembo resnosti bronhitisa glede na izhodiščno vrednost.

odsotna ali blaga, v skupini s primerjalnim zdravilom pa odsotna, blaga ali zmerna. Med zdravljenjem se je zmanjšala tudi viskoznost sluzi (slika 4).

Dispneja je bila prisotna pri 61,4% bolnikov v skupini z preskušanim zdravilom in pri 58,6% bolnikov v skupini z referenčnim zdravilom. Na obisku 2 dispneja ni bila prisotna pri 98,2% bolnikov v skupini s preskušanim zdravilom in pri 93,1% bolnikov v skupini s primerjalnim zdravilom. Kašelji so ocenjevali s petstopenjsko verbalno kategorijo na lestvici od 0 (odsoten) do 4 (zelo hud). Na obisku 1 so imeli bolniki večinoma hudo obliko kašlja (78,9% v skupini s preskušanim zdravilom in 79,3% v skupini s primerjalnim zdravilom). Na obisku 2 so imeli bolniki večinoma zmerno obliko kašlja (75,4% v skupini s preskušanim zdravilom in 77,6% v skupini s primerjalnim zdravilom). Na obisku 2 so se piski in poki med avskultacijo izboljšali pri 96,5% bolnikov v skupini s preskušanim in 87,9% bolnikov v skupini s primerjalnim zdravilom.

Sekundarni opazovani dogodki za vrednotenje učinkovitosti

Primerjava vrednosti na izhodišču in ob zaključku zdravljenja je pokazala statistično pomembno izboljšanje vseh parametrov raziskave pri obeh preiskovanih skupinah.

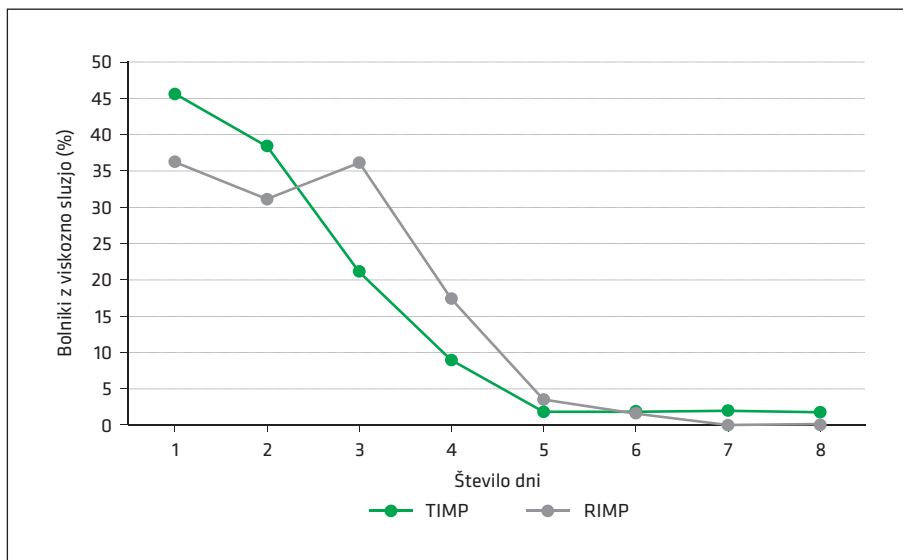
Sprememba resnosti kašlja

Prilagojena srednja sprememba resnosti kašlja je bila $-59,8$ v skupini s preskušanim in $-58,7$ v skupini s primerjalnim zdravilom. Razlika je bila $-1,1$ v korist skupine, ki je jemala preskušano zdravilo (95-odstotni interval zaupanja $[-4,5 ; 2,3]$) (slika 5). Relativno srednje znižanje resnosti kašlja je bilo 81,7% v skupini s preskušanim in 81,1% v skupini s primerjalnim zdravilom.

Med zdraviloma ni bilo statistično pomembnih razlik glede zmanjšanja resnosti kašlja ($p = 0,936$).

Sprememba pogostosti kašlja

Prilagojena srednja sprememba pogostosti kašlja na izhodišču in ob koncu zdravljenja



Slika 4. Konsistenca sluzi – delež bolnikov z viskozno sluzjo glede na število dni zdravljenja v skupini s preskušanim zdravilom (TIMP; $n = 57$) in v skupini s primerjalnim zdravilom (RIMP; $n = 58$). TIMP – preskušano zdravilo (angl. *tested investigational medicinal product*), RIMP – primerjalno zdravilo (angl. *reference investigational medicinal product*), n – število bolnikov.

je bila $-4,83$ v skupini s preskušanim zdravilom in $-4,75$ v skupini s primerjalnim zdravilom. Razlika v prilagojeni srednji spremembi v pogostosti kašlja je bila $-0,1$ v korist skupine s preskušanim zdravilom ($p = 0,5377$). Pogostost kašlja se je zmanjšala za $67,5\%$ v skupini s preskušanim zdravilom in $67,3\%$ v skupini s primerjalnim zdravilom (relativna srednja sprememba) (slika 6).

Sprememba vpliva kašlja na različne vidike življenja bolnika

Vpliv kašlja na različne vidike bolnikovega življenja smo ocenjevali z uporabo vprašalnika LCQ, kjer vsota srednjih vrednosti za posamezno domeno predstavlja skupno oceno od 3 do 21. Višja ocena pomeni izboljšanje kakovosti življenja. Na obisku 2 je bilo povprečno število točk $18,56$ v skupini s preskušanim zdravilom in $18,75$ v skupini s pri-

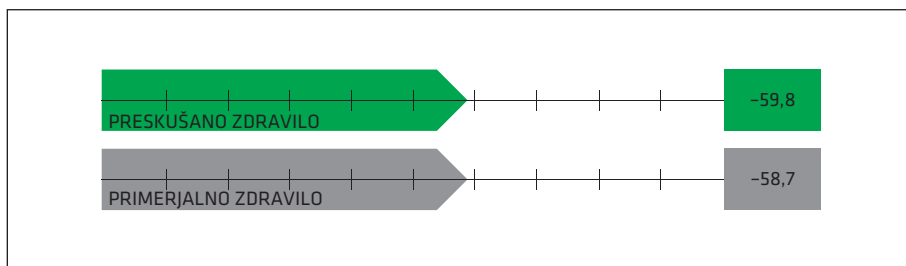
merjalnim zdravilom, pri čemer je bila v skupini s preskušanim zdravilom povprečna sprememba $7,04$, v skupini s primerjalnim zdravilom pa $7,28$. Primerjava ocen, izraženih s številom točk na izhodišču in ob koncu zdravljenja, je prikazana na sliki 7.

Prilagojena srednja sprememba o vplivu kašlja na različne vidike bolnikovega življenja je bila $6,94$ v skupini, ki je jemala preskušano zdravilo, in $7,09$ v skupini, ki je jemala primerjalno zdravilo. Srednja razlika med obema skupinama ni bila statistično pomembna in je znašala $-0,15$ ($p = 0,2308$).

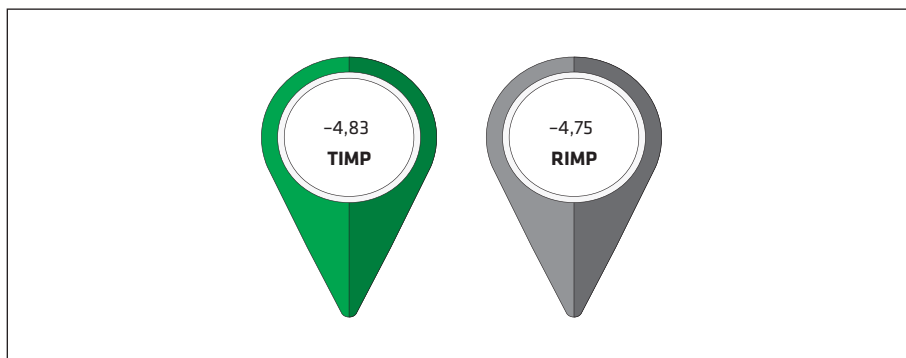
Varnost

Skupna pogostost z zdravilom povezanih neželenih dogodkov

Varnost je bila ocenjena pri vseh 115 bolnikih. Bolniki so obe vrsti zdravljenja dobro prenašali, saj smo raziskovalci ocenili, da



Slika 5. Prilagojena srednja sprememba resnosti kašlja na drugem obisku pri raziskovalcu glede na izhodiščno oceno, pridobljeno na prvem obisku pri raziskovalcu.



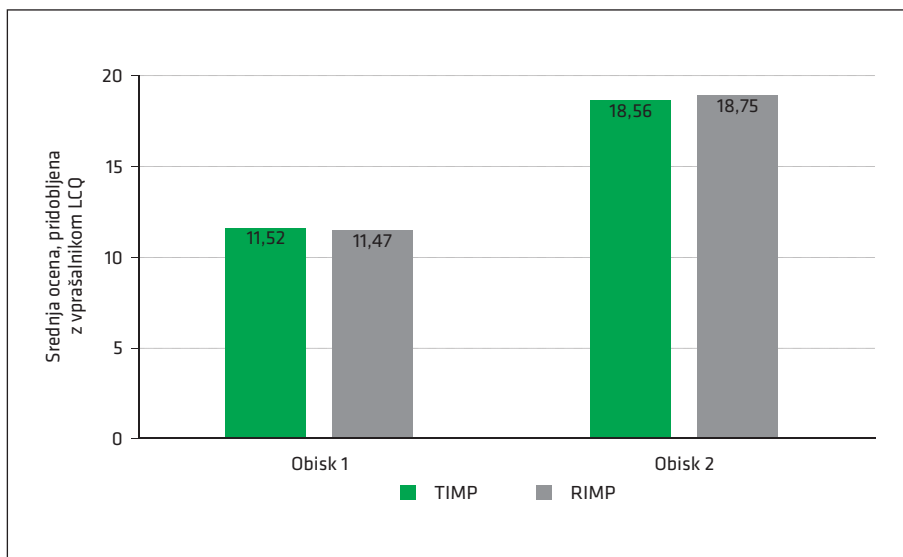
Slika 6. Povprečno zmanjšanje pogostosti kašlja. TIMP – preskušano zdravilo (angl. *tested investigational medicinal product*), RIMP – primerjalno zdravilo (angl. *reference investigational medicinal product*).

noben neželen dogodek ni bil povezan z zdravilom. Pri 12 bolnikih smo zabeležili 14 neželenih dogodkov: šest pri petih bolnikih (8,8 %) v skupini s preskušanim zdravilom, in osem pri sedmih bolnikih (12,1 %) v skupini s primerjalnim zdravilom (tabela 3). Bolniki so predvsem poročali o nevroloških simptomih (glavobol pri štirih bolnikih (7 %) v skupini s preskušanim zdravilom in pri treh bolnikih (5,2 %) v skupini s primerjalnim zdravilom).

Neželeni dogodki so bili večinoma blagi, v skupini s preskušanim zdravilom so jih zabeležili pet pri štirih bolnikih (7,0%), v skupini, ki je jemala primerjalno zdravi-

lo, pa sedem pri šestih bolnikih (10,3%). Zmerni neželeni dogodki so bili zabeleženi pri dveh bolnikih (1,7 %) (en neželeni dogodek pri enem bolniku (1,8 %) v skupini s preskušanim zdravilom in en neželeni dogodek pri enem bolniku (1,7 %) v skupini s primerjalnim zdravilom) (slika 8). Noben neželeni dogodek ni bil resen in prekinitve zdravljenja ni bila potrebna.

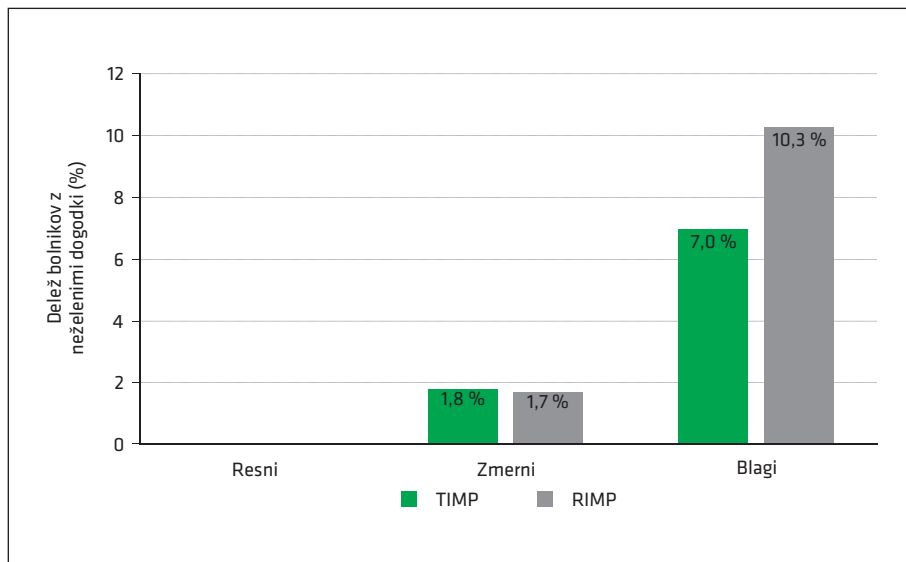
Bolniki so preskušano in primerjalno zdravilo dobro prenašali. Rezultati spremljanja neželenih učinkov pri preučevanih zdravilih niso pokazali nobenih novih varnostnih težav.



Slika 7. Srednja ocena vpliva kašlja na razne vidike bolnikovega življenja, izražena s številom točk: primerjava izhodiščne ocene (obisk 1) in ocene po sedmih dneh zdravljenja (obisk 2). TIMP – preskušano zdravilo (angl. *tested investigational medicinal product*), RIMP – primerjalno zdravilo (angl. *reference investigational medicinal product*), LCQ – Leicesterski vprašalnik o kašlju (angl. *Leicester cough questionnaire*).

Tabela 3. Pojavnost neželenih dogodkov v obeh skupinah zdravljenja. n – število bolnikov.

Skupina	Preskušano zdravilo (n = 57)	Primerjalno zdravilo (n = 58)	Skupaj (n = 115)
Število neželenih dogodkov	6	8	14
Število bolnikov z neželenimi dogodki (%)	5 (8,8 %)	7 (12,1 %)	12 (10,4 %)



Slika 8. Neželeni dogodki glede na resnost. TIMP – preskušano zdravilo (angl. *tested investigational medicinal product*), RIMP – primerjalno zdravilo (angl. *reference investigational medicinal product*).

RAZPRAVA

Akutni bronhitis je klinična diagnoza, za katero so značilni akutni kašelj, najpogosteje z izmečkom (produktivni kašelj), in znaki okužbe spodnjih dihal. Izdelki s suhim izvlečkom listov navadnega bršljana se uporabljajo kot ekspektoransi pri odraslih in otrocih, starejših od dveh let, pri akutnih respiratornih vnetjih, ki jih spremljajo kašelj, prekomerno izločanje sluzi in težave pri dihanju ali obvladovanju simptomov akutnih poslabšanj kroničnega bronhitisa.

V preskušanju smo primerjali Krkine pastile s 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana (preskušano zdravilo) in vrečice s peroralno tekočino, ki vsebuje 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana (primerjalno zdravilo), pri bolnikih s kašljem pri akutnem bronhitisu. Oba izdelka sta namenjena zdravljenju odraslih s kašljem pri akutnem bronhitisu in vsebujeta enako količino suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana v enem odmerku (ena vrečica primerjalnega zdravila je enakovredna eni pastili preskušane dra-

vila). Mehanizem delovanja obeh izdelkov je enak. Primerjalno zdravilo je bilo v Ruski federaciji odobreno za zdravljenje akutnih in kroničnih vnetnih boleznih dihal s težavnim izločanjem izmečka in ima klinično dokazano učinkovitost in varnost. V raziskavo so bili vključeni bolniki, pri katerih je pnevmolog potrdil diagnozo akutnega bronhitisa, ki ga je spremljal kašelj s težavnim izločanjem izmečka.

V raziskavi smo ugotovili klinično neinferiornost preskušane zdravila v primerjavi s primerjanim zdravilom pri bolnikih s kašljem pri akutnem bronhitisu glede pogostosti, resnosti in vpliva kašlja na kakovost življenja.

Obe skupini bolnikov sta bili primerljivi glede izhodiščnih demografskih parametrov, sočasnega zdravljenja, pridruženih boleznih in splošnega fizičnega stanja ter načina odmerjanja zdravila. Primerljivo je bilo tudi sodelovanje bolnikov pri zdravljenju.

Obe zdravili sta se izkazali kot varni pri zdravljenju odraslih s kašljem pri akutnem bronhitisu. Število in pogostost neželenih

dogodkov sta bila zelo nizka v obeh skupinah. Vsi neželeni dogodki so bili blagi ali zmerni in so ob koncu raziskave tudi izzvenili. Noben bolnik ni zaradi neželenih dogodkov predčasno zaključil raziskave. Pridobljeni podatki so v skladu z znanim varnostnim profilom zdravilnih učinkovin obeh izdelkov in z gotovostjo potrjujejo, da je njuna varnost primerljiva.

ZAKLJUČEK

V klinični raziskavi smo ocenjevali klinično učinkovitost in varnost Krkinih pastil s 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana v primerjavi s primerjalnim zdravilom, da bi pokazali neinferiornost preskušane zdravila v primerjavi s primerjalnim zdravilom pri bolnikih s kašljem pri akutnem bronhitisu. Med skupinama ni bilo statistično pomembnih razlik pri nobenem parametru raziskave (ocena resnosti bronhitisa in resnost, pogostost ter vpliv kašlja na različne vidike bolnikovega življenja).

Primerjava vrednosti pred in po zdravljenju je pokazala, da obe vrsti zdravljenja (tako s preskušanim, kot tudi s primerjalnim zdravilom) vodita do statistično pomembnega izboljšanja vseh parametrov raziskave. Analiza varnosti nedvoumno dokazuje, da so Krkine pastile s 35 mg suhega izvlečka iz listov navadnega bršljana varne in jih bolniki s kašljem pri akutnem bronhitisu dobro prenašajo.

ZAHVALA

Avtorice članka se zahvaljujemo glavnim raziskovalkam Irini Sergejevni Sedavnik, Diani Nodarjevni Alpendize, Anastasiji Aleksandrovni Bagrecovi in Veroniki Borisovni Popovi. Preskušanje je potekalo v štirih raziskovalnih centrih v Rusiji: Mestni polikliniki št. 51, Mestni polikliniki št. 117 in na Medicinskem centru Reavita Med iz Sankt-Peterburga ter Severnem medicinskem kliničnem centru N. A. Semaško iz Arkhangelska.

LITERATURA

1. Kinkade S, Long NA. Acute Bronchitis. *Am Fam Physician*. 2016; 94 (7): 560–5.
2. Schönknecht K, Fal AM, Mastalerz-Migas A, et al. Efficacy of dry extract of ivy leaves in the treatment of productive cough. *Wiad Lek*. 2017; 70 (6 pt 1): 1026–33.
3. EMA: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Assessment report on *Hedera helix* L., folium [internet]. London: European Medicines Agency; 2017 [citirano 2020 Oct 26]. Dosegljivo na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-hedera-helix-l-folium-revision-2_en.pdf
4. Lutsenko Y, Bylka W, Matławska I, et al. *Hedera helix* as a medicinal plant. *Herba Pol*. 2010; 56 (1): 83–96
5. Al-Snafi AE. Pharmacological and therapeutic activities of *Hedera helix* – a review. *IOSR Journal Of Pharmacy*. 2018; 8 (5): 41–53.
6. Greunke C, Hage-Hülsmann A, Sorkalla T, et al. A systematic study on the influence of the main ingredients of an ivy leaves dry extract on the β_2 -adrenergic responsiveness of human airway smooth muscle cells. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 31: 92–8.
7. Schulte-Michels J, Keksel C, Häberlein H, et al. Anti-inflammatory effects of ivy leaves dry extract: influence on transcriptional activity of NF κ B. *Inflammopharmacology*. 2019; 27 (2): 339–47.
8. European Scientific Cooperative on Phytotherapy. ESCOP Monographs – the scientific foundation for herbal medicinal products. 2nd ed. Exeter: European Scientific Cooperative on Phytotherapy; 2003. p. 241–7.
9. Lehl S, Matthys H, Kamin W, et al. The BSS – a valid clinical instrument to measure the severity of acute bronchitis. *JLPRR*. 2014; 1 (3): 00016.