

Результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования эффективности и переносимости леводропропилина в сравнении со стандартной противокашлевой терапией (реальная практика) при лечении больных COVID-19

А.А.Зайцев^{1,2} ✉, Е.В.Болотова³, А.В.Дудникова³, Л.В.Шульженко^{3,4}, А.А.Визель⁵, Н.Э.Костина⁶, Н.Г.Недашковская⁷

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации: 105094, Россия, Москва, Госпитальная пл., 3
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства науки и высшего образования: 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, 11
- ³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, 4
- ⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края: 350086, Россия, Краснодар, ул. Первого Мая, 167
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, 49
- ⁶ Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»: 394066, Россия, Воронеж, Московский проспект, 151
- ⁷ Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»: 344029, Россия, Ростов-на-Дону, ул. Первой Конной Армии, 33

Резюме

Кашель – один из наиболее частых симптомов COVID-19 (*COronaVIrus Disease 2019*), встречающийся более чем в 70 % случаев. Как правило, кашель при новой коронавирусной инфекции (НКИ) непродуктивный, что требует симптоматической противокашлевой терапии. Однако в настоящее время данных об эффективности различных противокашлевых средств при COVID-19 недостаточно.

Целью работы явился анализ клинико-экономической эффективности и безопасности применения препарата леводропропин в сравнении со стандартной (реальная практика) симптоматической терапией больных с НКИ COVID-19. **Материалы и методы.** Проведено открытое наблюдательное многоцентровое (Москва, Краснодар, Казань Воронеж, Ростов-на-Дону) исследование в условиях реальной практики. В исследование включены больные ($n = 250$) COVID-19 в возрасте 18–75 лет, получающие стационарное лечение, с жалобами на сухой непродуктивный кашель, при котором требуется симптоматическая терапия. Пациенты основной (1-й) группы ($n = 150$) получали леводропропин согласно инструкции, больные группы сравнения (2-я) – другие противокашлевые препараты. Каждому пациенту в 1, 4 и 8-й дни проведен сбор жалоб и анамнеза, осмотр, оценка интенсивности кашля в дневное и ночное время при помощи 6-балльной шкалы оценки дневного и ночного кашля, оценка выраженности кашля по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). **Результаты.** В основной группе выявлены достоверные различия между исходными данными и данными 4-го дня наблюдения в виде статистически значимого снижения его выраженности в дневное время ($p = 0,002$); между 4-м и 8-м днями наблюдения выявлены статистически значимые различия как днем ($p = 0,002$), так и в ночное время ($p = 0,0001$). В группе сравнения отмечалась положительная динамика, однако статистически достоверные различия получены только между исходными данными и 8-м днем наблюдения в ночной период ($p = 0,001$). При анализе результатов оценки выраженности кашля по ВАШ статистически значимые различия получены в основной группе между исходными данными и 8-м днем наблюдения ($p = 0,001$), а также между 4-м и 8-м днями наблюдения ($p = 0,002$). Достоверных различий в группе сравнения не получено. Нежелательных эффектов в период приема леводропропина не наблюдалось. **Заключение.** Показана высокая эффективность и безопасность леводропропина при лечении сухого непродуктивного кашля в сравнении со стандартной (реальная практика) симптоматической терапией в виде достоверного снижения интенсивности кашля, начиная с 4-го дня наблюдения, по обоим использованным шкалам.

Ключевые слова: леводропропин, сухой непродуктивный кашель, новая коронавирусная инфекция COVID-19, противокашлевой препарат периферического действия.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Этическая экспертиза. Исследование проводилось согласно существующим правилам симптоматической терапии сухого (непродуктивного) кашля и инструкцией по применению лекарственного препарата леводропропин. В связи с тем, что в данном исследовании не было необходимости проведения инвазивных процедур, а назначение препарата осуществлялось согласно показаниям, изложенных в инструкции по применению препарата леводропропин, осуществлялось только простое информирование больного без утверждения Этического комитета.

Финансирование. Статья подготовлена при поддержке компании DOMPE FARMACEUTICI, S.p.A. (Италия). Мнение авторов может не совпадать с позицией компании.

Для цитирования: Зайцев А.А., Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В., Визель А.А., Костина Н.Э., Недашковская Н.Г. Результаты открытого наблюдательного многоцентрового исследования эффективности и переносимости леводропропилина в сравнении со стандартной противокашлевой терапией (реальная практика) при лечении больных COVID-19. *Пульмонология*. 2022; 32 (4): 548–557. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-548-557

Results of an open observational multicenter study of the effectiveness and tolerability of levodropropizine in comparison with standard antitussive therapy (real practice) in the treatment of patients with COVID-19

Andrey A. Zaicev^{1,2} ✉, Elena V. Bolotova³, Anna V. Dudnikova³, Larisa V. Shulzhenko^{3,4}, Alexander A. Vigel⁵, Natalia E. Kostina⁶, Natalya G. Nedashkovskaya⁷

¹ Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation: Gospital'naya pl. 3, Moscow, 105229, Russia

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production», Ministry of Science and Higher Education: Volokolamskoye sh. 11, Moscow, 125080, Russia

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Sedina 4, Krasnodar, 350063, Russia

⁴ Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1 Named after S.V.Ochapovskiy”: ul. Pervogo Maya 167, Krasnodar, 360086, Russia

⁵ Kazan' State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: ul. Butlerova 49, Kazan', 420012, Tatarstan Republic, Russia

⁶ Budgetary healthcare institution of the Voronezh region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”: Moskovskiy prosp. 151, Voronezh, 394066, Russia

⁷ State Budgetary Institution of the Rostov Region “Regional Clinical Hospital No.2”: ul. Pervoy Konnoy Armii, 33, Rostov-on-Don, 344029, Russia

Abstract

Cough is one of the most common symptoms of COVID-19 (*COronaVirus Disease-2019*), occurring in more than 70% of cases. The cough associated with the new coronavirus infection tends to be non-productive and requires symptomatic antitussive therapy. However, at present, there is insufficient data on the effectiveness of various antitussive agents in COVID-19. **The aim.** Analysis of the clinical and economic efficiency and safety of the use of levodropropizine in comparison with standard symptomatic therapy of patients with a new coronavirus infection COVID-19 in the real-life clinical setting. **Methods.** An open observational multicenter study was conducted in Moscow, Krasnodar, Kazan, Voronezh, and Rostov-on-Don. The study enrolled 250 inpatient COVID 19 patients (1 875 years) with complaints of dry unproductive cough which required symptomatic treatment. The main group included 150 people who received levodropropizine according to the label. The comparison group received other antitussive drugs. Each patient was examined on days 1, 4 and 8. The examination included collection of the current complaints and medical history, physical examination and assessment of the intensity of cough using day and night cough assessment scale using a 6-point scale for assessing daytime and nighttime cough and a visual analog scale (VAS). **Results.** In the main group, significant differences were revealed between the baseline and Day 4 in the form of a significant decrease in the severity of daytime cough ($p = 0.002$); significant differences were found between Day 4 and Day 8 for both daytime ($p = 0.002$) and nocturnal cough ($p = 0.0001$). The comparison group showed positive dynamics, but significant differences were seen only between the baseline and Day 8 at night ($p = 0.001$). The severity of cough on VAS scale in the main group differed significantly on Day 8 as compared to baseline ($p = 0.001$), as well as between Day 4 and Day 8 ($p = 0.002$). No significant differences were seen in the comparison group. No adverse effects were observed during treatment with levodropropizine. **Conclusion.** Levodropropizine has shown high efficacy and safety in the treatment of dry unproductive cough in comparison with standard symptomatic therapy in the form of a significant decrease in cough intensity according to both scales, starting from the 4th day.

Key words: levodropropizine, dry unproductive cough, new coronavirus infection COVID-19, peripheral antitussive drug.

Conflict of Interest. The authors declare the absence of an obvious and hidden conflict of interest.

Ethical review. The study was conducted according to the existing rules of symptomatic therapy of dry (unproductive) cough and the label of the medicinal drug levodropropizine. As there was no need for invasive procedures in this study, and the drug was prescribed according to levodropropizine label, the patients were informed about the study without the approval of the Ethics Committee.

Funding. The article was prepared with the support of DOMPE FARMACEUTICI, S.p.A. (Italy). The author's opinion may differ from the official position of the company.

For citation: Zaicev A.A., Bolotova E.V., Dudnikova A.V., Shulzhenko L.V., Vigel A.A., Kostina N.E., Nedashkovskaya N.G. Results of an open observational multicenter study of the effectiveness and tolerability of levodropropizine in comparison with standard antitussive therapy (real practice) in the treatment of patients with COVID-19. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (4): 548–557 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-548-557

Кашлевой рефлекс вызывается раздражителями, обнаруживаемыми рецепторами и ионными каналами, распределенными по всей гортани, глотке, пищеводу, трахее и паренхиме легких, которые стимулируют прохождение импульса по афферентным волокнам (C- и A- δ -волокам) к соматосенсорной коре, где находится кашлевой центр [1–2]. После передачи афферентных сигналов кора головного мозга вырабатывает специфический ответ, приводящий к кашлевому позыву, и, последовательно, – реализации кашлевого

рефлекса [1–2]. В ряде случаев, играя изначально защитную роль, кашель может стать изнуряющим, сопровождаться болью в груди, нарушать сон и ухудшать качество жизни пациентов [1–2].

Пандемия COVID-19 (*COronaVirus Disease-2019*), объявленная Всемирной организацией здравоохранения 11.03.20, продолжается и в настоящее время. COVID-19, являясь мультисистемным заболеванием, поражает, в первую очередь, легкие [3]. Кашель – один из наиболее частых симптомов COVID-19, реги-

стрируется более чем в 70 % случаев и, как правило, является непродуктивным [2–7]. Так, по данным систематического обзора, включающего данные о взрослых пациентах ($n = 721\ 682$), инфицированных SARS-CoV-2 (*Sever Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) в 9 странах мира, наличие кашля продемонстрировано у 57 % [8]. Важно, что кашель при COVID-19, помимо снижения качества жизни, может приводить к эпизодам десатурации и развитию жизнеугрожающих осложнений – пневмотораксу и пр. [2, 4].

Развитие кашля при инфекции SARS-CoV-2, вероятно, обусловлено поражением эпителиоцитов легких, которое в легких случаях не приводит к развитию выраженного экссудативного воспаления. При тяжелом течении инфекции в значительно более редких случаях возможно отделение мокроты, обусловленное присоединением внутрибольничной инфекции, как правило, у пациентов, получающих искусственную вентиляцию легких [4]. Влияние вируса на эпителиальные клетки приводит к высвобождению медиаторов воспаления, цитокинов, которые, в свою очередь, влияют на кашлевые рецепторы [9–11], что и приводит к появлению сухого кашля [12]. Также ключевым является предположение, что в случае поражения легких при COVID-19 кашель сходен с таковым при интерстициальных заболеваниях легких, например, при идиопатическом легочном фиброзе, а именно – обусловлен формирующейся гиперчувствительностью С-волокон; при этом процессе не наблюдается гиперсекреции слизи [13]. Важно, что кашель при COVID-19 сохраняется длительное время и по данным ряда авторов, беспокоит порядка 60 % больных спустя 4–8 нед. после острого периода [14–16].

Для лечения кашля в основном доступны противокашлевые препараты 2 типов:

- средства центрального действия (опиоидные и неопиоидные);
- периферические противокашлевые средства.

Плохая переносимость большинства доступных противокашлевых препаратов тесно связана с их действием на центральную нервную систему (ЦНС). В связи с этим представляет интерес использование противокашлевых средств периферического действия, снижающих гиперчувствительность к кашлю до физиологического уровня и не имеющих побочного влияния на ЦНС. Среди таких препаратов наиболее перспективным является леводропропизин. Он обладает сильной противокашлевой активностью, которая реализуется за счет замедления передачи нервных импульсов внутри С-волокон без побочного влияния на ЦНС [17]. Клиническая эффективность и безопасность леводропропизина, включая взрослых и детей, изучены по данным многих клинических исследований, опыт применения препарата насчитывает > 30 лет [18]. Вместе с тем эффективность и безопасность применения леводропропизина у пациентов с COVID-19 остается недостаточно изученной.

Целью исследования явился анализ клинической эффективности и безопасности применения препарата леводропропизин в сравнении со стандартной

(реальная практика) симптоматической терапией больных новой коронавирусной инфекцией (НКИ) COVID-19.

Материалы и методы

В период с апреля по июнь 2021 г. проведено рандомизированное многоцентровое открытое сравнительное исследование в параллельных группах. В исследовании приняли участие 6 центров, расположенных в Москве (Федеральное государственное бюджетное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации), Казани (Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан»), Воронеже (Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1»), Краснодаре (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница № 1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края) и Ростове-на-Дону (Государственное бюджетное учреждение Ростовской области «Областная клиническая больница № 2»).

Для исследования были отобраны пациенты ($n = 250$), соответствующие критериям включения.

Критерии включения в исследование:

- возраст от 18 до 75 лет;
- подтвержденный медицинской документацией диагноз НКИ COVID-19;
- больные COVID-19, предъявляющие жалобы на сухой (непродуктивный) кашель, при котором требуется симптоматическая терапия;
- больные с НКИ COVID-19, госпитализированные в инфекционное отделение стационара;
- наличие согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- несоответствие критериям включения;
- подтвержденная или предполагаемая непереносимость препарата левопропт;
- продуктивный кашель, обусловленный присоединением бактериальной инфекции;
- беременность или планирование беременности, кормление грудью;
- непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, сахарозоизомальтозная недостаточность.

Для включения пациентов в группу лечения леводропропизином или группу стандартной противокашлевой терапии использовался метод простой рандомизации. Каждому последовательно включенному в исследование присваивался соответствующий порядковый номер – пациенты с нечетным номером составили 1-ю группу, с четным – 2-ю.

Таким образом, 1-ю группу составили 150 пациентов. Всем пациентам основной группы был назначен леводропропизин 6 мг / мл в виде сиропа, по 10 мл (эквивалентно 60 мг леводропропизина) 3 раза в 1-й день

с промежутками ≥ 6 ч в течение 8 суток. Группу сравнения составили пациенты ($n = 100$), соответствовавшие критериям включения и исключения, но получавших другие противокашлевые препараты (амброксол, бронхорус, либексин, мукалтин, флуимуцил).

Оценка параметров в период наблюдения

Первичная оценка эффективности:

- скорость разрешения кашля в дневное время к 8-му дню.

Вторичная оценка эффективности:

- скорость разрешения ночного кашля к 8-му дню;
- разрешение симптомов дневного и ночного кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля к 4-му дню [8];
- изменение степени тяжести и частоты дневного и ночного кашля в соответствии с 6-балльной шкалой оценки дневного и ночного кашля в 4-й и 8-й дни от исходного уровня в 1-й день;
- изменение интенсивности кашля по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в 4-й и 8-й дни от исходного уровня в 1-й день.

Во время **Визита 1 (V1)** предусмотрено проведение следующих процедур:

процедуры скрининга:

- наличие критериев включения;
- отсутствие критериев исключения;
- получение устного согласия на участие в исследовании.

Процедуры включения:

- регистрация демографических данных (возраст, пол);
- оценка медицинского анамнеза, регистрация сопутствующих заболеваний и проводимой терапии;
- осмотр пациента, определение основных физиологических показателей (частота дыхательных движений, частота сердечных сокращений, артериальное давление (АД), температура тела *axillary*);
- оценка симптомов НКИ;
- оценка выраженности кашля по ВАШ;
- рандомизация больного;
- назначение противокашлевой терапии. В случае присвоения пациенту нечетного порядкового номера (1, 3, 5 и т. д.) назначался леводропропизин (по 10 мл 3 раза в сутки); пациентам, получившим при рандомизации четные номера (2, 4, 6 и т. д.) назначалась любая другая симптоматическая терапия кашля, исходя из предпочтений лечащего врача.

Визит 2 (V2)

В процессе лечения оценивались:

- выраженность симптомов НКИ COVID-19 (динамика по сравнению с V1);
- выраженность кашля по ВАШ (динамика по сравнению с V1);
- эффективность терапии (разрешение симптомов дневного и ночного кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля к 4-му дню);

- изменение степени тяжести и частоты дневного и ночного кашля в соответствии с 6-балльной шкалой оценки дневного и ночного кашля в 4-й день от исходного уровня в 1-й день;
- наличие нежелательных явлений.

Визит 3 (V3)

Предусмотрено проведение следующих процедур:

- оценка симптомов НКИ COVID-19 (динамика по сравнению с V2);
 - оценка выраженности кашля по ВАШ (динамика по сравнению с V2);
 - регистрация нежелательных явлений.
- Оценка эффективности терапии:
- скорость разрешения кашля в дневное время к 8-му дню;
 - скорость разрешения ночного кашля к 8-му дню;
 - изменение степени тяжести и частоты дневного и ночного кашля в соответствии с 6-балльной шкалой оценки дневного и ночного кашля на 8-й день от исходного уровня в 1-й день;
 - изменение интенсивности кашля по ВАШ в 8-й день от исходного уровня в 1-й день;
 - заключительная оценка исследователя.

Исследование проводилось согласно существующим правилам симптоматической терапии сухого (непродуктивного) кашля и инструкцией по применению лекарственного препарата леводропропизин. В связи с тем, что в данном исследовании не было необходимости в проведении инвазивных процедур, а назначение препарата осуществлялось согласно показаниям, изложенным в инструкции по применению препарата леводропропизин, осуществлялось только простое информирование больного без утверждения Этического комитета. Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Всеми участниками подписывалось добровольное информированное согласие.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистической программы *MedCalc for Windows 20.0.27*. Проверка значимости различий между средними в разных группах проводилась с помощью дисперсионного анализа (*ANOVA – Analysis of Variation*). Оценка статистической значимости различий 2 или нескольких относительных показателей (частот, долей) выполнялась при помощи критерия χ^2 Пирсона. Показатели представлены в виде $M (SD)$, где M – среднее значение, SD – стандартное отклонение при параметрическом распределении и в виде медианы (Me) и 25-го и 75-го перцентилей – при непараметрическом. Корреляционные связи и различия сравниваемых показателей считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По численности, возрасту, гендерному распределению, объему терапии НКИ, частоте сопутствующих заболеваний пациенты обеих групп были сопоставимы (табл. 1). Гипертоническая болезнь отмечалась

Таблица 1
Клинико-лабораторная характеристика пациентов, включенных в исследование (n = 250)

Table 1
Clinical and laboratory characteristics of the patients included in the study (n = 250)

Характеристика		1-я группа (основная)	2-я группа (сравнения)	Достоверность различий, p
		n = 150	n = 100	
Возраст, годы		52,4 (39,0; 71,0)	52 (37,4; 72,0)	НД
Пол:				НД
• мужской		72	53	
• женский		78	47	
Сопутствующие заболевания, n (%)	Артериальная гипертензия	38 (25,3)	38 (38)	НД
	Ожирение	6 (4)	14 (14)	НД
	Сахарный диабет	15 (10)	10 (10)	НД
	Хроническая ишемическая болезнь сердца	7 (4,7)	25 (25)	НД
Предшествующая терапия, n (%)	Антибактериальные препараты	150 (100)	100 (100)	НД
	Противовирусные препараты	150 (100)	100 (100)	НД
	Противокашлевые препараты	150 (100)	100 (100)	НД
	Муколитические / отхаркивающие препараты	150 (100)	100 (100)	НД
	Глюкокортикостероиды	150 (100)	100 (100)	НД
	Антикоагулянтные препараты	150 (100)	100 (100)	НД

Примечания: p – достоверность различий между группами; НД – недостоверно.

Notes: p, significance of differences between the groups.

у 76 (30 %) больных, включенных в исследование, сахарный диабет – у 25 (10 %), ишемическая болезнь сердца – у 32 (12 %), ожирение – у 18 (7 %).

В табл. 2 представлена динамика клинико-лабораторных показателей у пациентов, включенных в исследование, в течение периода наблюдения. При анализе лабораторных показателей выявлено достоверно более высокое исходное (V1) среднее значение уровня D-димера у больных 1-й группы (p = 0,01). Однако к 4-му дню наблюдения (V2) средний уро-

вень этого показателя был, напротив, значимо выше у больных группы сравнения (p = 0,01), а к концу наблюдения (V3) средние значения уровня D-димера были сопоставимы в обеих группах (p = 0,08) (см. табл. 2). По остальным лабораторным показателям пациенты обеих групп были сопоставимы в течение всего периода исследования.

Уставлено, что к 8-му дню наблюдения доля лиц с симптомами кашля в основной группе оказалась достоверно ниже (p^{V3} = 0,01, χ² = 16,96) (см. табл. 2).

Таблица 2
Динамика основных клинико-лабораторных показателей у пациентов (n = 250), включенных в исследование; Me (25; 75)

Table 2
Dynamics of the main clinical and laboratory parameters of the enrolled patients (n = 250); Me (25; 75)

Показатель	1-я группа (основная)			2-я группа (сравнения)			p
	n = 150			n = 100			
	V1 (0-й день)	V2 (4-й день)	V3 (8-й день)	V1 (0-й день)	V2 (4-й день)	V3 (8-й день)	
Слабость, n (%)	31 (20,7)	29 (19,3)	22 (14,7)	29 (29)	27 (27)	22	–
Головная боль, n (%)	12 (8)	3 (2)	1 (0,6)	20 (20)	8 (8)	3	–
Кашель, n (%)	25 (16,7)	26 (17,3)	5 (3,3)	28 (28)	26 (26)	19 (19)	p ^{V3} = 0,01 χ ² = 16,96
SpO ₂ , % Me (25; 75)	94,5 (93,2; 95,5)	95,1 (94,1; 96,5)	96,8 (94,4; 97,9)	96,4 (95,1; 97,6)	94,4 (92,2; 95,7)	95,5 (93,9; 96,9)	–
Сухие хрипы, n (%)	18 (12)	12 (8)	9 (6)	12 (12)	8 (8)	4 (4)	–
Влажные хрипы, n (%)	14 (9,3)	6 (4)	4 (2,7)	15 (15)	5 (5)	3 (3)	–
Гемоглобин, г / л	138,5 (129,7; 141,4)	134,6 (119,1; 143)	135,9 (139,7; 145,4)	134,1 (126,1; 145,3)	129,6 (119,7; 139,9)	130,5 (118,5; 141,9)	–
Лейкоциты, 1 × 10 ⁹ / л	6,87 (5,53; 7,82)	8,79 (6,13; 9,92)	7,74 (5,19; 8,43)	10,6 (6,53; 12,57)	7,4 (5,19; 8,29)	8,7 (5,93; 10,17)	–
Ферритин, мкг / л	290 (250,9; 319,8)	487 (429,18; 519,35)	395,0 (341,8; 419,63)	338 (231,8; 409,61)	466 (441,8; 499,03)	474 (411,18; 505,63)	–

Начало. Продолжение табл. 2 см. на стр. 553

Окончание табл. 2. Начало см. на стр. 552

IL-6, пг / мл	538 (67,8; 1470,5)	667 (99,7; 1798,6)	322,9 (29,8; 617,7)	698 (75,9; 1235,5)	596 (77,9; 987,5)	415,7 (63,8; 971)	–
D-димер, нг / мл	167 (141,88; 201,63)	135 (119,8; 156,9)	97 (78,8; 117,9)	72,9 (52,9; 91,9)*	64,1 (39,8; 91,7)**	95,0 (78,3; 117,6)	$p^{V1} = 0,01$ $p^{V2} = 0,001$
АЛТ, ед. / л	35 (29; 51)	59,2 (41,3; 66,9)	66,7 (39,9; 82,1)	43,4 (28,8; 61,9)	64 (43,9; 81,4)	86,3 (72,3; 91,8)	–
АСТ, ед. / л	36,4 (27,9; 49,8)	47,9 (35,1; 56,8)	41,7 (33,9; 52,8)	44 (36,7; 56,9)	55,6 (40,9; 67,8)	49 (31,8; 58,2)	–
САД, мм рт. ст.	128,45 (105,9; 151,6)	125,94 (102,8; 139,9)	123,89 (103,7; 152,8)	128,79 (105,3; 143,9)	123,58 (115,9; 156,8)	123,37 (107,7; 138,8)	–
ДАД, мм рт. ст., Me (25; 75)	79,55 (61,4; 88,9)	77,96 (66,9; 88,5)	77,8 (70,6; 99,5)	81,19 (77,8; 90,6)	77,88 (70,6; 90,9)	80,4 (67,9; 96,3)	–

Примечание: SpO₂ – сатурация кислорода; САД – систолическое, ДАД – диастолическое артериальное давление; IL – интерлейкин; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартат-аминонотрансфераза; p – достоверность различий между группами.

Notes: p, significance of differences between the groups.

На фоне терапии леводропропином у больных основной группы наблюдалось статистически значимое снижение выраженности кашля как в дневное, так и в ночное время, оцененное по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля (рис. 1, 2).

При анализе полученных результатов обращает на себя внимание более быстрое снижение выраженности кашля в группе пациентов, принимавших ле-

водпропропин: выявлены статистически значимые различия к 8-му дню наблюдения (V3) как для дневного ($p = 0,002$), так и для ночного кашля ($p = 0,001$) по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля и ВАШ ($p = 0,001$) (табл. 3).

По данным анализа по группам у пациентов основной группы выявлены достоверные различия между исходными данными (V1) и данными на 4-й день



Рис. 1. Динамика симптомов дневного кашля в течение периода наблюдения ($n = 250$)

Figure 1. Dynamics of symptoms of daytime cough during the observation period ($n = 250$)

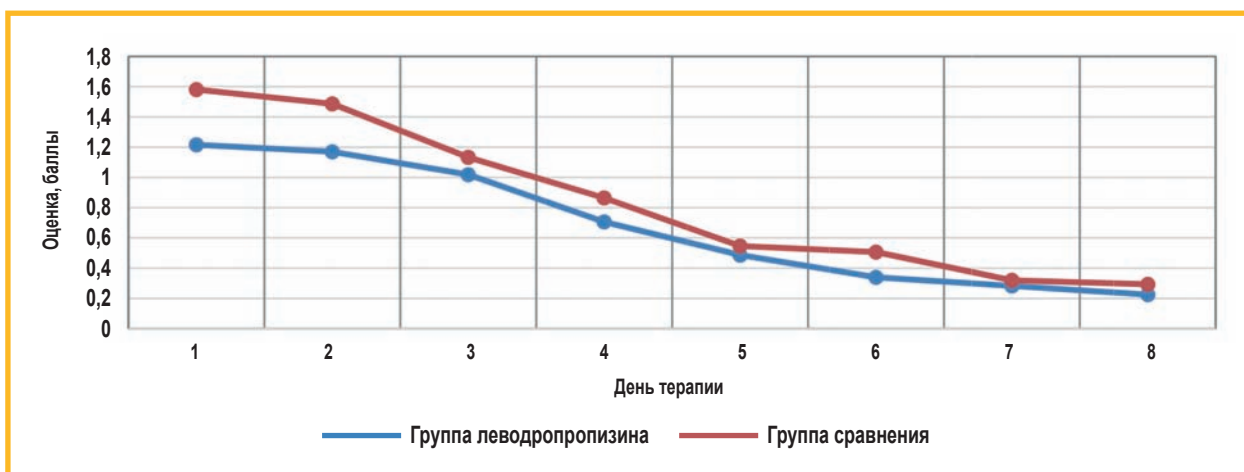


Рис. 2. Динамика симптомов ночного кашля в течение периода наблюдения ($n = 250$)

Figure 2. Dynamics of symptoms of nocturnal cough during the observation period ($n = 250$)

Таблица 3
Динамика выраженности кашля по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля и визуальной аналоговой шкале у пациентов (n = 250), включенных в исследование; Me (25; 75)

Table 3
The dynamics of cough severity according to the 6-point day and night cough assessment scale and VAS in the enrolled patients (n = 250); Me (25; 75)

Выраженность кашля, баллы	1-я группа (основная)			2-я группа (сравнения)			Достоверность различий p
	n = 150			n = 100			
	V1 (0-й день)	V2 (4-й день)	V3 (8-й день)	V1 (0-й день)	V2 (4-й день)	V3 (8-й день)	
Дневной	2,78 (2; 4)	1,41 (2; 3)	0,70 (1; 2)	2,82 (1; 4)	2,32 (1; 4)	1,47 (1; 3)	$p_{V3}^{1 \text{ и } 2 \text{ гр.}} = 0,002$ $p_{\text{осн. гр.}}^{V1 \text{ и } V2} = 0,03$ $p_{\text{осн. гр.}}^{V2 \text{ и } V3} = 0,002$
Ночной	1,22 (1; 3)	0,71 (0; 1)	0,13 (0; 1)	1,58 (1; 2)	0,86 (0; 1)	0,49 (0; 10)	$p_{V3}^{1 \text{ и } 2} = 0,001$ $p_{\text{осн. гр.}}^{V2 \text{ и } V3} = 0,0001$ $p_{\text{гр. сравн.}}^{V1 \text{ и } V3} = 0,002$
ВАШ	4,0 (2,0; 6,0)	2,5 (2,0; 3,0)	1,0 (0,0; 2,0)	4,0 (2,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)	$p_{V3}^{1 \text{ и } 2 \text{ гр.}} = 0,001$ $p_{\text{осн. гр.}}^{V2 \text{ и } V3} = 0,002$ $p_{\text{осн. гр.}}^{V1 \text{ и } V3} = 0,001$

Примечание: ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

наблюдения (V2) в виде статистически значимого снижения его выраженности в дневное время ($p_{\text{осн. гр.}}^{V1 \text{ и } V2} = 0,002$). А между 4-м (V2) и 8-м (V3) днями наблюдения выявлены статистически значимые различия как в дневное ($p_{\text{осн. гр.}}^{V2 \text{ и } V3} = 0,002$), так и в ночное время ($p_{\text{осн. гр.}}^{V2 \text{ и } V3} = 0,0001$). В группе сравнения отмечалась положительная динамика, однако статистически достоверные различия получены только между исходными данными (V1) и 8-м днем (V3) в ночной период ($p_{\text{осн. гр.}}^{V1 \text{ и } V3} = 0,001$). При анализе результатов оценки выраженности кашля по шкале ВАШ статистически значимые различия получены в основной группе между исходными данными (V1) и 8-м днем наблюдения (V3) ($p_{\text{осн. гр.}}^{V1 \text{ и } V3} = 0,001$), а также между 4-м и 8-м днями наблюдения (V3, V2) ($p = 0,002$). Достоверных различий в группе сравнения не получено.

Нежелательных явлений в период наблюдения за пациентами, принимавшими леводропропицин, не зарегистрировано.

Обсуждение

По результатам ряда клинических исследований с участием пациентов, страдающих хроническим кашлем, подтверждена противокашлевая эффективность и хорошая переносимость леводропропизина у пациентов любого возраста, включая детей с 2 лет [17]. А. Martin и G. Gunella показана противокашлевая эффективность и хорошая переносимость леводропропизина у пациентов с интерстициальными поражениями легких с первого дня лечения, при этом изменений показателей газового состава крови не наблюдалось [19, 20]. Эффективность и переносимость леводропропизина также были проверены в ходе опроса, проведенного среди врачей. Эффективность была признана отличной или хорошей у 93 % пациентов, а переносимость была оценена как отличная или хорошая в 98 % случаев [21]. Эффективность леводропропизина доказана

также по данным исследований на лабораторных животных – отмечено уменьшение кашля, вызванного раздражающими аэрозолями и / или механическими и электрическими раздражителями [22].

К началу оценки ночного кашля разница между группами составила 0,4 балла. Разница стартовых показателей между группами, вероятно, была обусловлена началом приема леводропропизина в дневные часы накануне (до 3 раз), что с учетом полученных достоверных различий в выраженности кашля между V1 (0-й день) и V2 (4-й день), а также между V2 (4-й день) и V3 (8-й день) у пациентов основной группы, что подтверждает быстрое наступление терапевтического эффекта при приеме данного препарата.

Полученные результаты эффективности леводропропизина аналогичны таковым, отмеченным по данным метаанализа A. Zanassi et al., включавшем 7 исследований с участием пациентов (n = 1 178) с кашлем, вызванным различными респираторными заболеваниями. Продемонстрирована безопасность и эффективность леводропропизина через 4–7 дней от начала лечения [17].

По данным проспективного обсервационного исследования с участием детей (n = 330) с острым кашлем отмечено разрешение кашля на фоне применения леводропропизина на 6-й день приема препарата [23]. Леводропропицин является эффективным противокашлевым препаратом как у детей, так и у взрослых, при этом показана статистически значимая эффективность в снижении интенсивности и частоты кашля и числа ночных пробуждений по сравнению с противокашлевыми препаратами центрального действия (кодеин, клопастин и декстрометорфан) [23].

По результатам проведенного исследования продемонстрирован высокий противокашлевой эффект при приеме леводропропизина у больных COVID-19 с острым кашлем, что находит свое подтверждение в более ранних работах, посвященных лечению остро-

го кашля, обусловленного острыми респираторными инфекциями (ОРИ). Так, показано, что леводропропизин эффективен при кашле, вызванном различными заболеваниями, включая непродуктивный кашель у пациентов с раком легких, туберкулезом и ОРИ [24]. В связи с этим *F. De Blasio et al.* проведено обсервационное исследование для оценки влияния противокашлевых препаратов на кашель, связанный с ОРИ в реальной педиатрической практике [25]. В исследовании принимали участие дети 1–15 лет: 101 ребенок получал леводропропизин, 60 – противокашлевые средства центрального действия, 80 – не получали лечение [16]. Через 6 дней лечения получены данные, свидетельствующие о статистически значимо более быстром разрешении кашля у пациентов, получавших леводропропизин, по сравнению с таковым при применении противокашлевых средств центрального действия (47 % vs 28 % соответственно; $p = 0,0012$) [25]. В обсервационном исследовании проанализировано клиническое течение кашля у пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией ($n = 149$), получавших комбинацию противокашлевых средств (центральных и периферических) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Показано, что при приеме периферических противокашлевых средств в комбинации с НПВП снижались тяжесть и продолжительность симптомов по сравнению с таковыми при приеме только НПВП [26].

Отсутствие нежелательных явлений на фоне применения леводропропизина согласуется с результатами проведенных ранее исследований. Так, по данным рандомизированного клинического исследования *C. Mannini et al.* по сравнению влияния различных противокашлевых препаратов на дыхательный центр показано отсутствие влияния леводропропизина на вентиляционную реакцию на CO_2 , что подтверждает отсутствие какого-либо значительного центрального действия [27]. По результатам ряда зарубежных исследований показаны хорошая переносимость и отсутствие побочного действия леводропропизина [17, 19, 24–28].

По данным 1-го исследования (*А.А. Зайцев*, 2020), посвященного применению леводропропизина при COVID-19, продемонстрирована хорошая его эффективность у больных НКИ. В среднем при его применении купирование кашля наблюдалось в течение 4 суток у подавляющего числа пациентов [13]. Продемонстрирована также хорошая эффективность (выраженность кашля к 8-м суткам значительно снизилась у подавляющего числа больных) при приеме леводропропизина у больных COVID-19 в российском исследовании [29].

В настоящем исследовании на значительной выборке больных COVID-19 при назначении леводропропизина продемонстрировано достоверно более выраженное уменьшение интенсивности кашля.

Заключение

У пациентов основной группы, принимавших леводропропизин, установлены значимые различия между исходными данными (V1) и данными 4-го дня на-

блюдения (V2) по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля в виде статистически значимого снижения его выраженности в дневное время ($p = 0,002$). Обнаружены также статистически значимые различия между исходными данными (V2) и данными 4-го дня наблюдения (V3) по 6-балльной шкале оценки дневного и ночного кашля как в дневное ($p = 0,002$), так и в ночное время ($p = 0,0001$). При анализе результатов оценки выраженности кашля по шкале ВАШ выявлены статистически значимые различия между основной группой и группой сравнения к концу исследования (V3), а в основной группе – между исходными данными (V1) и 8-м днем наблюдения (V3) ($p = 0,001$), а также между 4-м (V2) и 8-м (V3) днями наблюдения ($p = 0,002$). Нежелательных явлений при приеме леводропропизина в течение всего периода наблюдения не выявлено.

Литература

1. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. Рекомендации Европейского респираторного общества по диагностике и лечению хронического кашля у взрослых и детей. *Пульмонология*. 2021; 31 (4): 418–438. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-418-438.
2. Зайцев А.А., Оковитый С.В., Мирошниченко Н.А., Крюков Е.В. Кашель: методические рекомендации. М.: ГВКГ им. Н.Н.Бурденко; 2021. Доступно на: <https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/kashel-2021.pdf?ysclid=15kkhz6irs73862917>
3. Ortiz-Prado E., Simbaña-Rivera K., Gómez-Barreno L. et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 98 (1): 115094. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
4. Оковитый С.В., Суханов Д.С., Зайцев А.А. Кашель при новой коронавирусной инфекции (COVID-19): рациональные подходы к фармакотерапии. *Пульмонология*. 2022; 32 (2): 232–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238.
5. Зайцев А.А., Голухова Е.З., Мамалыга М.Л. и др. Эффективность пульс-терапии метилпреднизолоном у пациентов с COVID-19. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия*. 2020; 22 (2): 88–91. DOI: 10.36488/ctac.2020.2.8891.
6. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ*. 2020; 369: m1461. DOI: 10.1136/bmj.m1461.
7. Lovato A., de Filippis C. Clinical resresentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020; 99 (9): 569–575. DOI: 10.1177/0145561320920762.
8. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res.* 2020; 26; 6 (4): 00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
9. Zaccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526.
10. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (7): 868–879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
11. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J. Physiol.* 2020; 598 (23): 5541–5554. DOI: 10.1113/JP280276.
12. West P.W., Canning B.J., Merlo-Pich E. et al. Morphologic characterization of nerves in whole-mount airway biopsies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (1): 30–39. DOI: 10.1164/rccm.201412-2293OC.
13. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. *Практическая пульмонология*. 2020; (2): 78–86. Доступно на: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_2_2020_78.pdf
14. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.

15. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F. Swiss recommendation for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID guidelines. *Respiration*. 2021; 100 (8): 826–841. DOI: 10.1159/000517255.
16. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. *Пульмонология*. 2021; 31 (5): 580–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587.
17. Zanasi A., Lanata L., Fontana G. et al. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip. Respir. Med.* 2015; 10 (1): 19. DOI: 10.1186/s40248-015-0014-3.
18. Marseglia G.L., Manti S., Chiappini E. et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2021; 49 (2): 155–169. DOI: 10.15586/aei.v49i2.45.
19. Gunella G., Zanasi A., Massimo Vanasia C.B. [Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lungdiseases]. *Clin. Ter.* 1991; 136 (4): 261–266. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1827388> (in Italian).
20. Birring S., de Blasio F., Dicipinigitis P.V. et al. Antitussive therapy: A role for levodropropizine. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 56: 79–85. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.03.003.
21. Catena E., Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997; 10 (2): 89–96. DOI: 10.1006/pupt.1997.0083.
22. Luo Y.L., Li P.B., Zhang C.C. et al. Effects of four antitussives on airway neurogenic inflammation in a guinea pig model of chronic cough induced by cigarette smoke exposure. *Inflamm. Res.* 2013; 62 (12): 1053–1061. DOI: 10.1007/s00011-013-0664-6.
23. Zanasi A., Lanata, Saibene F. et al. Prospective study of the efficacy of antibiotics versus antitussive drugs for the management of URTI-related acute cough in children. *Multidiscip. Respir. Med.* 2016; 11: 29. DOI: 10.1186/s40248-016-0059-y.
24. Schildmann E.K., Rémi C., Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease – a systematic review. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2011; 25 (3): 209–218. DOI: 10.3109/15360288.2011.583979.
25. De Blasio F., Virchow J.C., Polverino M. et al. Cough management: a practical approach. *Cough*. 2012; 7 (1): 7. DOI: 10.1186/1745-9974-7-7.
26. Zanasi L., de Blasio S. Observational study on effectiveness of the combination of antitussives and NSAIDs in patients with URTI related cough. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): PA3852. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3852.
27. Mannini C., Lavorini F., Zanasi A. et al. Randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. *Chest*. 2017; 151 (6): 1288–1294. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.001.
28. Ciprandi G., Licari A., Tosca M.A., Marseglia G.L. Levodropropizine in children: over thirty years of clinical experience. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents*. 2021; 35 (4): 1377–1388. DOI: 10.23812/21-176-L.
29. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Фейгельман С.Н. Исследование эффективности левопропта в лечении непродуктивного кашля. *Практическая пульмонология*. 2021; (2): 65–74. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12693.
- a comprehensive literature review. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 98 (1): 115094. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094.
4. Okovityy S.V., Sukhanov D.S., Zaytsev A.A. [Cough associated with the new coronavirus infection (COVID-19): rational approaches to pharmacotherapy]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (2): 232–238. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-2-232-238 (in Russian).
5. Okovityy S.V., Sukhanov D.S., Zaytsev A.A. et al. [Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in patients with COVID-19]. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya terapiya*. 2020; 22 (2): 88–91. DOI: 10.36488/cmact.2020.2.8891 (in Russian).
6. Managing COVID-19 symptoms (including at the end of life) in the community: summary of NICE guidelines. *BMJ*. 2020; 369: m1461. DOI: 10.1136/bmj.m1461.
7. Lovato A., de Filippis C. Clinical resentation of COVID-19: a systematic review focusing on upper airway symptoms. *Ear Nose Throat J.* 2020; 99 (9): 569–575. DOI: 10.1177/0145561320920762.
8. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M. et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020; 26; 6 (4): 00542–2020. DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
9. Zaccone E.J., Lieu T., Muroi Y. et al. Parainfluenza 3-induced cough hypersensitivity in the guinea pig airways. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155526. DOI: 10.1371/journal.pone.0155526.
10. Deng Z., Zhou W., Sun J. et al. IFN- γ enhances the cough reflex sensitivity via calcium influx in vagal sensory neurons. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018; 198 (7): 868–879. DOI: 10.1164/rccm.201709-1813OC.
11. Patil M.J., Ru F., Sun H. et al. Acute activation of bronchopulmonary vagal nociceptors by type I interferons. *J. Physiol.* 2020; 598 (23): 5541–5554. DOI: 10.1113/JP280276.
12. West P.W., Canning B.J., Merlo-Pich E. et al. Morphologic characterization of nerves in whole-mount airway biopsies. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015; 192 (1): 30–39. DOI: 10.1164/rccm.201412-2293OC.
13. Zaytsev A.A. [Cough: problems and solutions]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2020; (2): 78–86. Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles//pulmo/pp_2_2020_78.pdf (in Russian).
14. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27 (4): 601–615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
15. Funke-Chambour M., Bridevaux P.O., Clarenbach C.F. Swiss recommendation for the follow-up and treatment of pulmonary long COVID guidelines. *Respiration*. 2021; 100 (8): 826–841. DOI: 10.1159/000517255.
16. Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. [Follow-up pulmonary function of COVID-19 patients 4 months after hospital discharge]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (5): 580–586. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587 (in Russian).
17. Zanasi A., Lanata L., Fontana G. et al. Levodropropizine for treating cough in adult and children: a meta-analysis of published studies. *Multidiscip. Respir. Med.* 2015; 10 (1): 19. DOI: 10.1186/s40248-015-0014-3.
18. Marseglia G.L., Manti S., Chiappini E. et al. Acute cough in children and adolescents: A systematic review and a practical algorithm by the Italian Society of Pediatric Allergy and Immunology. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*. 2021; 49 (2): 155–169. DOI: 10.15586/aei.v49i2.45.
19. Gunella G., Zanasi A., Massimo Vanasia C.B. [Efficacy and safety of the use of levodropropizine in patients with chronic interstitial lungdiseases]. *Clin. Ter.* 1991; 136 (4): 261–266. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1827388> (in Italian).
20. Birring S., de Blasio F., Dicipinigitis P.V. et al. Antitussive therapy: A role for levodropropizine. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2019; 56: 79–85. DOI: 10.1016/j.pupt.2019.03.003.
21. Catena E., Daffonchio L. Efficacy and tolerability of levodropropizine in adult patients with non-productive cough. Comparison with dextromethorphan. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 1997; 10 (2): 89–96. DOI: 10.1006/pupt.1997.0083.
22. Luo Y.L., Li P.B., Zhang C.C. et al. Effects of four antitussives on airway neurogenic inflammation in a guinea pig model of chronic cough induced by cigarette smoke exposure. *Inflamm. Res.* 2013; 62 (12): 1053–1061. DOI: 10.1007/s00011-013-0664-6.
23. Zanasi A., Lanata, Saibene F. et al. Prospective study of the efficacy of antibiotics versus antitussive drugs for the management of URTI-re-

Поступила: 22.05.22
Принята к печати: 20.06.22

References

1. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. et al. [European Respiratory Society guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children]. *Pul'monologiya*. 2021; 31 (4): 418–438. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-4-418-438 (in Russian).
2. Zaytsev A.A., Okovityy S.V., Miroshnichenko N.A., Kryukov E.V. [Cough: guidelines]. Moscow: Burdenko General Clinical Hospital; 2021. Available at: <https://cough-conf.ru/wp-content/uploads/kashel-2021.pdf?ysclid=15khhz6irs73862917> (in Russian).
3. Ortiz-Prado E., Simbaña-Rivera K., Gómez-Barreno L. et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus disease 2019 (COVID-19),

- lated acute cough in children. *Multidiscip. Respir. Med.* 2016; 11: 29. DOI: 10.1186/s40248-016-0059-y.
24. Schildmann E.K., Rémi C., Bausewein C. Levodropropizine in the management of cough associated with cancer or nonmalignant chronic disease – a systematic review. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2011; 25 (3): 209–218. DOI: 10.3109/15360288.2011.583979.
 25. De Blasio F., Virchow J.C., Polverino M. et al. Cough management: a practical approach. *Cough.* 2012; 7 (1): 7. DOI: 10.1186/1745-9974-7-7.
 26. Zanasi L., de Blasio S. Observational study on effectiveness of the combination of antitussives and NSAIDs in patients with URTI related cough. *Eur. Respir. J.* 2015; 46 (Suppl. 59): PA3852. DOI: 10.1183/13993003.congress-2015.PA3852.
 27. Mannini C., Lavorini F., Zanasi A. et al. Randomized clinical trial comparing the effects of antitussive agents on respiratory center output in patients with chronic cough. *Chest.* 2017; 151 (6): 1288–1294. DOI: 10.1016/j.chest.2017.02.001.
 28. Ciprandi G., Licari A., Tosca M.A., Marseglia G.L. Levodropropizine in children: over thirty years of clinical experience. *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* 2021; 35 (4): 1377–1388. DOI: 10.23812/21-176-L.
 29. Budnevskiy A.V., Ovsyannikov E.S., Feygel'man S.N. [Study of the efficacy of levopront in the treatment of non-productive cough]. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2021; (2): 65–74. DOI: 10.24412/2409-6636-2021-12693 (in Russian).

Received: May 22, 2022

Accepted for publication: June 20, 2022

Информация об авторах / Author Information

Зайцев Андрей Алексеевич – д. м. н., профессор, главный пульмонолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н.Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации; заведующий кафедрой пульмонологии (с курсом аллергологии) Медицинского института непрерывного образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств» Министерства науки и высшего образования; тел.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN-код: 6549-5154, Author ID: 217005, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Andrey A. Zaicev, Doctor of Medicine, Professor, Chief Pulmonologist, Main Military Clinical Hospital named after academician N.N.Burdenko, Ministry of Defense of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology (with a course in Allergology), Medical Institute of Continuing Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production», Ministry of Science and Higher Education; tel.: (495) 263-55-55; e-mail: a-zaicev@yandex.ru (SPIN: 6549-5154, Author ID: 217005, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0934-7313>)

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор, профессор кафедры терапии № 1 факультета повышения квалификации и последиplomной подготовки специалистов Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>)

Elena V. Bolotova, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Professor of the Department of Therapy No.1 of the Faculty of Advanced Studies and Postgraduate Training of Specialists, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6257-354X>)

Дудникова Анна Валерьевна – к. м. н., врач-терапевт консультативно-диагностического отделения клиники Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (861) 257-04-53; e-mail: avdudnikova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>)

Anna V. Dudnikova, Candidate of Medicine, Therapist of the Consultative and Diagnostic Department of the Clinic, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (861) 257-04-53; e-mail: avdudnikova@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2601-7831>)

Шульженко Лариса Владимировна – д. м. н., профессор, заведующая кафедрой пульмонологии факультета повышения квалификации и последиplomной подготовки специалистов Федерального государственного

бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая пульмонологическим отделением Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Научно-исследовательский институт – Красная клиническая больница №1 имени профессора С.В.Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Larisa V. Shulzhenko, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Pulmonology, Faculty of Postgraduate Physician Training, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Kuban State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Pulmonology, Federal Budgetary Healthcare Institution “Research Institute – Regional Hospital No.1 named after S.V.Ochopovskiy”; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: larisa_shulzhenko@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2110-0970>)

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (843) 236-06-52; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Alexander A. Vigel, Doctor of Medicine, Professor, Head of Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (843) 236-06-52; e-mail: lordara@inbox.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>)

Костина Наталья Эдуардовна – к. м. н., заведующая пульмонологическим отделением Бюджетного учреждения здравоохранения Воронежской области «Воронежская областная клиническая больница № 1», главный пульмонолог департамента здравоохранения Воронежской области; тел.: (473) 257-97-40; e-mail: nata166k@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5128-5005>)

Natalia E. Kostina, Candidate of Medicine, Head of the Pulmonology Department, Budgetary healthcare institution of the Voronezh region “Voronezh Regional Clinical Hospital No.1”, chief pulmonologist of the Voronezh Government Health Department; tel.: (473) 257-97-40; e-mail: nata166k@yahoo.com (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5128-5005>)

Недашковская Наталья Геннадьевна – врач-пульмонолог, заведующая отделением пульмонологии Государственного бюджетного учреждения Ростовской области «Областная клиническая больница № 2», главный внештатный пульмонолог Министерства здравоохранения Ростовской области; тел.: (863) 250-80-52; e-mail: nenagen@mail.ru

Natalya G. Nedashkovskaya, Candidate of Medicine, Pulmonologist, Head of the Pulmonology Department, State Budgetary Institution of the Rostov Region “Regional Clinical Hospital No.2”; Chief Freelance Pulmonologist of the Ministry of Health, Rostov region; tel.: (863) 250-80-52; e-mail: nenagen@mail.ru

Участие авторов

Зайцев А.А. – концепция и дизайн исследования, сбор материала
Болотова Е.В. – статистическая обработка; написание и редактирование текста

Дудникова А.В. – статистическая обработка; написание текста
Шульженко Л.В., Визель А.А., Костина Н.Э., Недашковская Н.Г. – сбор материала

Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Zaitsev A.A. – concept and design of the study
Bolotova E.V. – statistical processing, writing and editing the text

Dudnikova A.V. – statistical processing, writing the text
Shulzhenko L.V., Wiesel A.A., Kostina N.E., Nedashkovskaya N.G. – collection of the material

All authors have made a significant contribution to the search and analytical work and preparation of the article, read and approved the final version before publication, and accepted responsibility for the integrity of all parts of the article.