

Эффективность фитотерапевтических препаратов при остром вирусном риносинусите

Острый вирусный риносинусит (РС)¹ — одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, значительно снижающее качество жизни больных (Hellgren J. et al., 2010). В соответствии с Европейским меморандумом по риносинуситу и полипозу носа (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps — EPOS) 2012 г., РС, помимо воспаления в носу и придаточных пазухах, включает наличие ≥ 2 симптомов: назальная обструкция или выделения из носа, лицевая боль или ощущение тяжести, утрата/снижение обоняния (Fokkens W.J. et al., 2012). Возможны и такие дополнительные симптомы, как повышение температуры тела, усталость, головная боль.

Грань между острым и хроническим РС определяют в основном с учетом продолжительности заболевания, а не наличия специфических симптомов. Согласно EPOS 2012 г., полное, без остаточных симптомов, излечение при РС наступает не позднее, чем через 12 нед, тогда как при хроническом по истечении этого периода остается ≥ 1 симптома. Длительность острого вирусного риносинусита составляет < 10 дней, острого поствирусного — от 10-го дня до 12 нед. В последнем случае часто отмечают двухфазную картину симптоматики с ее сохранением/ухудшением к концу 10-дневного периода.

Основная причина острого вирусного РС — вирусы (риновирус, вирус гриппа, парагриппа-1 и -2, коронавирус). При вирусной инфекции повышаются уровни провоспалительных цитокинов и нейтрофилов (Masood A. et al., 2007), однако схожий тип реакции отмечают и при бактериальной инфекции, за которую может быть ошибочно принят РС с соответственно назначением антибиотиков, которые на этой стадии болезни не способствуют излечению.

Современная стратегия лечения при остром вирусном РС заключается в уменьшении тяжести симптомов, минимизации продолжительности заболевания и предотвращении возможных осложнений, а также хронизации заболевания. Золотого стандарта в лечении при вирусном РС сегодня не существует. Антибиотики при неосложненном вирусном РС не показаны; ввиду большого количества вирусов, вызывающих РС, производство эффективной вакцины затруднено. Интраназальные кортикостероиды, применяемые отдельно или в комбина-

ции с антибиотиками, в целом рекомендованы для лечения при остром поствирусном РС, однако требуется дальнейшее документальное обоснование их клинического применения (Meltzer E.O. et al., 2005).

Представления о полезных свойствах фитотерапевтических препаратов при РС до настоящего времени были ограниченными, однако в последние годы показана эффективность некоторых из них (Ismail C., 2005; Guo R. et al., 2006; Reden J. et al., 2011). Так, в исследованиях *in vitro* и на животных моделях продемонстрированы противомикробный и противовирусный эффекты, включая секретолитическую и противовоспалительную активность специального экстракта BNO 1016 (активная субстанция препарата Синупрет® экстракт) компании «Бионорика SE» (Германия) (Ismail C., 2005). Последний является стандартизированным высокодозированным продуктом, созданным на основе сухого экстракта фиксированной комбинации пяти растительных препаратов — корня горечавки (*Gentiana radix*), цветков первоцвета (*Primula flos*), травы щавеля (*Rumicis herba*), цветков бузины (*Sambuci flos*) и травы вербены (*Verbenae herba*) в соотношении 1:3:3:3:3.

В фармакологических исследованиях растительного экстракта BNO 1011² установлена его противовирусная активность, а также стимуляция частоты биений ресничек респираторного эпителия *in vitro* (Glatthar-Saalmüller B. et al., 2011; Kreindler J.L. et al., 2012).

В исследовании фазы IIb/III (ARhiSi-1) документально подтверждена эффективность и безопасность BNO 1016 при применении в дозе 160 мг/сут (3 раза в день) в течение 15 дней, что подтверждено в последующем испытании фазы III (ARhiSi-2) (Jund R. et al., 2012; Bachert C. et al., 2013). Впоследствии данные обоих исследований — ARhiSi-1 и ARhiSi-2 — были объединены и проанализированы R. Jund и соавторами (2015) с целью подтвердить отмеченный терапевтический эффект на большей популяции пациентов.

В указанном обобщенном исследовании участвовали взрослые амбулаторные пациенты ($n=589$) обоих полов в возрасте 18–75 лет с неосложненным РС, подтвержденным данными ультразвукового исследования придаточных пазух носа. Диагноз устанавливали при внезапном появлении как минимум трех основных симптомов (насморк/выделение из передних отделов носа, стекание

слизи по задней стенке глотки, заложенность носа, головная боль, лицевая боль/ощущение тяжести) длительностью ≤ 3 дней. Оценка по Шкале выраженности симптомов (Major Symptom Score — MSS) у всех пациентов составила 8–12 баллов из максимальных пятнадцати. Заложенность носа и легкая/умеренная лицевая боль/ощущение тяжести оценены в 1–2 балла.

Пациентов, получавших кортикостероиды или антибиотики (локально или системно) в течение 4 нед перед 1-м визитом, исключили из исследования. Кроме того, не включали лиц, принимавших симптоматические средства от простуды, иммуномодуляторы (за 7 дней до начала исследования), женщин в период беременности и кормления грудью, лиц с тяжелыми заболеваниями почек или печени, тяжелыми соматическими, неврологическими и/или психиатрическими заболеваниями.

Анализ основывался на данных двух вышеуказанных проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых мультицентровых исследований с параллельными группами, проведенных в период 2009–2010 гг. в 37 центрах по всей Германии с участием 16 оториноларингологов и 21 врача внутренней медицины и общей практики.

Лечение заключалось в применении *per os* 3 раза в сутки либо 160 мг BNO 1016, либо плацебо в течение 15 дней.

В ходе терапии пациенты ежедневно отмечали наличие у них симптомов. При каждом визите (3-и; 7-е; 10-е и 14-е сутки — 2; 3; 4- и 5-й визиты соответственно) у испытуемых оценивали 5 симптомов по шкале MSS и ответ на лечение. Кроме того, в ходе визитов пациенты заполняли опросник связанного со здоровьем качества жизни (Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version — SNOT-20 GAV) (Baumann I. et al., 2007).

Результаты исследования свидетельствовали об эффективности применения растительного препарата BNO 1016 в указанной дозе при остром вирусном риносинусите. Так, значение MSS постепенно улучшалось в обеих группах в течение 15-дневного периода лечения в среднем в пределах от 10,02 \pm 1,61 до 2,47 \pm 2,55 для BNO 1016 и 9,87 \pm 1,52 до 3,63 \pm 3,63 — в группе плацебо. Очевидная разница в значениях MSS между двумя группами уже была явной при 4-м визите (10-е сутки), что указывает на более быстрое восстановление в группе BNO 1016, показывая разницу в 0,94 балла, со средними значениями 4,11 против 5,05. Разница между группами лечения при 5-м визите была статистически значимой в пользу BNO 1016 (табл. 1).

¹В последние годы вместо диагноза «синусит» международно признан и используется термин «риносинусит» с целью подчеркнуть, что воспаление при этом заболевании локализуется одновременно в носу и придаточных пазухах носа (как правило, одной или нескольких).

²BNO 1011 — сухой экстракт без вспомогательных веществ, тогда как BNO 1016 (Синупрет® экстракт) содержит и вспомогательные вещества, которые добавляют по техническим причинам, например, чтобы из сухого экстракта можно было прессовать таблетки.

Таблиця 1 Динамика изменений по шкале MSS от 1-го (1-е сутки) до 5-го (14-е сутки) визита

Значение MSS	FAS, среднее (SD)		PP, среднее (SD)	
	BNO 1016 480 мг (n=294)	Плацебо (n=295)	BNO 1016 480 мг (n=213)	Плацебо (n=220)
1-й визит (0-е сутки) – визит включения в исследование	10,02 (1,61)	9,87 (1,52)	9,70 (1,28)	9,65 (1,27)
2-й визит (3-и сутки)	7,71 (2,40)	7,86 (2,71)	7,50 (2,11)	7,78 (2,53)
3-й визит (7-е сутки)	5,54 (2,74)	6,15 (3,13)	5,15 (2,45)	6,14 (3,06)
4-й визит (10-е сутки)	4,11 (2,66)	5,05 (3,44)	3,77 (2,32)	4,93 (3,42)
5-й визит (14-е сутки) ^{1,2}	2,47 (2,55)	3,63 (3,63)	2,06 (2,31)	3,76 (3,76)
Значение p ^{1,2}	<0,0001		<0,0001	

В табл. 1 и 2: FAS (full analysis set) – популяция для полного анализа; PP (per-protocol population) – протокольная популяция; SD (standard deviation) – стандартное отклонение; ¹односторонний критерий, α=0,025; ²повторные измерения – ковариационный анализ ANCOVA.

Таблиця 2 SNOT-20 GAV: итоговая сумма баллов от 3-го (7-е сутки) до 5-го (14-е сутки) визита

SNOT-20 GAV	FAS, среднее (SD)		PP, среднее (SD)	
	BNO 1016 480 мг (n=288)	Плацебо (n=291)	BNO 1016 480 мг (n=213)	Плацебо (n=218)
1-й визит (0-е сутки) – визит включения в исследование	41,24 (13,32)	41,24 (13,52)	40,87 (12,22)	40,06 (12,15)
3-й визит (7-е сутки)	24,55 (14,71)	27,00 (15,11) ³	23,09 (13,66)	26,84 (14,67)
5-й визит (14-е сутки)	12,49 (13,78)	16,41(16,43)	10,47 (12,10)	16,11 (15,99)
p ^{1,2}	p=0,0015		p<0,0001	

³Два расчета по SNOT-20 GAV не оценены.

Динамика улучшения качества жизни пациентов, принимавших BNO 1016, представлена в табл. 2.

Поскольку серьезных побочных эффектов при применении BNO 1016 не отмечено, а частота и интенсивность нежелательных явлений были одинаковы для BNO 1016 и плацебо, сделан вывод об их сопоставимом профиле безопасности и, соответственно, благоприятном соотношении польза/риск первого.

Исходя из полученных данных, установлено, что ежедневное применение растительного экстракта BNO 1016 в дозе 480 мг/сут в течение 2 нед является безопасным и эффективным методом лечения при неосложненном остром вирусном РС. Такая терапия обеспечивает быструю клинически значимую ремиссию симптомов и улучшает качество жизни пациентов по сравнению с плацебо.

Кроме того, согласно данным Кокрановского обзора A. Zalmanovici Trestioreanu, J. Yaphe (2010), растительный препарат BNO 1016, по-видимому, столь же (или даже более) эффективен, чем некоторые локально применяемые при РС кортикостероиды.

Заслуживает внимания также тот факт, что в более раннем систематическом обзоре J. Meizer и соавторов (2006) продемонстрирован благоприятный эффект экстракта

BNO 101 (препарат Синупрет® компании «Бионорика SE»), в составе которого — те же компоненты, что и BNO 1016, но в более низкой дозе. Результаты экспериментальных исследований показали уменьшение бактериального роста уже спустя 4 дня приема препарата (Ismail C., 2005). Установлено, что этот растительный экстракт оказывает существенный противовоспалительный эффект, снижая экспрессию циклооксигеназы-2 и образование простагландина E₂ (Rossi A. et al., 2012). Таким образом, механизм действия препарата Синупрет® оправдывает его терапевтическое применение при риносинусите и других вирусных/бактериальных инфекциях верхних дыхательных путей, связанных с воспалением.

Другие растительные препараты с менее изученным химическим составом, возможно, также обладают некоторым противовоспалительным эффектом при хроническом синусите (Lee J.S. et al., 2008).

Список использованной литературы

Bachert C., Mondigler M., Steindl H. et al. (2013) Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group dose-finding study of herbal medicine (dry extract) BNO 1016 in acute rhinosin- sitis (ARhSi-1). 84th Annual Meeting of the German

Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery 2013.

Baumann I., Blumenstock G., DeMaddalena H. et al. (2007) Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Adapted Version. HNO, 55(1): 42–47.

Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al. (2012) EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology, 50(1): 1–12.

Glattthar-Saalmüller B., Tauchhaus U., Rode S. et al. (2011) Antiviral activity of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret™ against viruses causing respiratory infections. Phytomedicine, 19: 1–7.

Guo R., Canter P.H., Ernst E. (2006) Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. Otolaryngol. Head Neck Surg., 135(4): 496–506.

Hellgren J., Cervin A., Nordling S. et al. (2010) Allergic rhinitis and the common cold — high cost to society. Allergy, 65(6): 776–783.

Ismail C. (2005) Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rational for the Sinupret compound. HNO, 53 (Suppl. 1): S38–S42.

Jund R., Mondigler M., Stammer H. et al. (2015) Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. Acta Otolaryngol., 135(1): 42–50.

Jund R., Mondigler M., Steindl H. et al. (2012) Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. Rhinology, 50: 417–426.

Kreindler J.L., Chen B., Kreitman Y. et al. (2012) The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. Am. J. Rhinol. Allergy, 26(6): 439–443.

Lee J.S., Kim I.S., Kim J.H. et al. (2008) Suppressive effects of *Houttuynia cordata* Thunb (Saururaceae) extract on Th₁ immune response. J. Ethnopharmacol., 117(1): 34–40.

Masood A., Mousoulidis I., Panesar J. (2007) Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. Postgrad. Med. J., 83(980): 402–408.

Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H. (2005) Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. J. Allergy Clin. Immunol., 116(6): 1289–1295.

Meizer J., Saller R., Schapowal A., Brignoli R. (2006) Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. Forsch. Komplementmed., 13(2): 78–87.

Reden J., El-Hifnawi D., Zahnert T., Hummel T. (2011) The effect of a herbal combination of primrose, gentian root, vervain, elder flowers, and sorrel on olfactory function in patients with a sinonasal olfactory dysfunction. Rhinology, 49(3): 342–346.

Rossi A., Dehm F., Kieselbach C. et al. (2012) The novel Sinupret® dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. Fitoterapia, 83(4): 715–720.

Zalmanovici Trestioreanu A., Yaphe J. (2010) Intranasal steroids for acute sinusitis (review) (http://www.cochrane.org/CD005149/ARI_steroids-for-acute-sinusitis-in-adults-and-children).

Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических работников

Синупрет®
Р.с. № UA/4373/01/01 от 06.04.2016 г., № UA/4373/02/01 от 31.03.2016 г., № UA/4373/03/01 от 24.07.2015 г., № UA/4373/04/01 от 24.07.2015 г., № UA/15267/01/01 от 15.08.2016 г.
Состав. Синупрет®: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит корня генцианы — 6 мг, цветков первоцвета с чашечками — 18 мг, травы щавеля — 18 мг, цветков бузины — 18 мг, травы вербены — 18 мг; 100 г капель оральных содержат 29 г спиртово-водного экстракта из лекарственных растений: корня генцианы 0,2 г, цветков первоцвета с чашечками 0,6 г, травы щавеля 0,6 г, цветков бузины 0,6 г, травы вербены 0,6 г; 100 г сиропа содержат 10 г спиртово-водного экстракта из лекарственных растений: корня генцианы 0,07 г, цветков первоцвета с чашечками 0,207 г, травы щавеля 0,207 г, цветков бузины 0,207 г, травы вербены 0,207 г. **Синупрет® форте:** 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит корня генцианы 12 мг, цветков первоцвета с чашечками 36 мг, травы щавеля 36 мг, цветков бузины 36 мг, травы вербены 36 мг. **Синупрет® экстракт:** 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 160 мг сухого экстракта (3–5:1) из корня генцианы, цветков первоцвета с чашечками, травы щавеля, цветков бузины, травы вербены в соотношении 1:3:3:3:3. **Фармакотерапевтическая группа.** Средства, действующие на респираторную систему. Средства, применяемые при кашле и простудных заболеваниях. **Код АТС.** R05X. **Фармакологические свойства:** компоненты, входящие в состав препарата, проявляют комплексную активность, которая заключается в секретолитическом, противоотечном, противовоспалительном, иммуностимулирующем и противовирусном эффектах. Активные компоненты препарата подавляют размножение различных респираторных вирусов, таких как вирус гриппа А, парагриппа и респираторно-синцициальный вирус. Под влиянием препарата регулируется секреция и уменьшается отек тканей, восстанавливаются дренаж и вентиляция околоносовых пазух, устраняется заложенность носа, нормализуется защитная функция эпителия дыхательных путей. Повышается эффективность антибиотикотерапии. **Показания:** острое и хроническое воспаление придаточных пазух носа. **Побочные эффекты:** нечасто — случаи желудочно-кишечных расстройств (включая боль в желудке, тошноту, диарею, рвоту, дискомфорт в животе); реакции повышенной чувствительности, включая сыпь, покраснение кожи, зуд, крапивницу, отек Квинке, одышку, припухлость лица; головокружение. **С полной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по медицинскому применению.**