

ОБЗОР

Открытый доступ

# Основанное на доказательствах лечение острого риносинусита, используя растительные препараты



Клаус Бахерт

## Резюме

**Общие сведения.** Чрезмерное использование антибиотиков по необоснованным показаниям, в том числе для лечения острого неосложненного риносинусита, способствовало появлению резистентных к антибиотикам штаммов бактерий и привело к необходимости внедрения альтернативных методов лечения. В данном обзоре представлена оценка качества доказательств для лечения острого риносинусита с помощью растительных препаратов с целью их позиционирования среди других методов лечения и определения будущих направлений исследований. В базе данных MEDLINE был произведен поиск рандомизированных контролируемых исследований с применением Синупрет®, экстракта *Pelargonium sidoides*, *Cyclamen europaeum* (CE), эвкалиптола и ГелоМиртол®. Был произведен поиск результатов исследований с использованием назального спрея с N-ацетилцистеином и мометазона фуроатом (MFNS) с целью сравнения эффективности растительных препаратов с данными традиционными препаратами, которые показаны при остром риносинусите.

**Основное содержание.** Наиболее убедительными были доказательства для Синупрета, за которым следовал экстракт *Pelargonium sidoides*. Их использование при остром риносинусите обосновано рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями, демонстрирующими как клиническую эффективность, так и безопасность. Данные сравнения с традиционными методами лечения, такими как глюкокортикостероиды для местного применения, были обнаружены только для Синупрета и предполагали сопоставимую эффективность в небольшом исследовании.

Для других растительных препаратов сводный уровень достоверности доказательств был низким. В результате поиска были найдены два небольших плацебо-контролируемых рандомизированных исследования с применением назального спрея CE. В двух исследованиях не было возможности сделать выводы о безопасности и эффективности назального спрея CE, и сообщалось об отсутствии эффективности CE в отношении уменьшения выраженности симптомов. Было найдено только одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для ГелоМиртола и эвкалиптола. Упомянутые исследования указывали на уменьшение выраженности симптомов острого риносинусита при использовании данных двух продуктов, но для подтверждения полученных результатов необходимы повторные более крупные исследования.

Исследования, в которых непосредственно сравнивали растительные препараты, — немногочисленны; в одном рандомизированном исследовании эвкалиптол сравнивали с Синупретом, однако результаты требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

Исследования применения N-ацетилцистеина ограничиваются небольшими клиническими исследованиями, в то время как использование мометазона фуроата (MFNS) подтверждено результатами, сопоставимыми по доказательной силе с результатами по Синупрету для соответствующих показаний.

**Выводы.** Доступны современные исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность растительных препаратов для лечения острого риносинусита. Учитывая, что доказательства для Синупрета являются наиболее убедительными и сопоставимы с доказательствами для широко доступного кортикостероида для местного применения, MFNS, Синупрет можно рассматривать для лечения острого неосложненного риносинусита.

**Ключевые слова:** острый риносинусит, растительный препарат, традиционное лечение, антибиотики

\* Корреспонденция: [Claus.Bachert@UGent.be](mailto:Claus.Bachert@UGent.be)

Глава лаборатории исследования верхних дыхательных путей (URL), Университетская больница Гента, С. Neumannslaan 10, 9000 Гент, Бельгия

## Введение

Острый риносинусит, распространенная инфекция верхних дыхательных путей, оказывает существенное влияние на качество жизни и приводит к высоким социально-экономическим издержкам [1, 2]. Рекомендации по лечению острого риносинусита ясны. Европейский согласительный документ по риносинуситу и назальным полипам (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, EPOS) от 2012 года рекомендует использовать антибиотики только при синусите бактериального происхождения [1], а Международное консенсусное заявление по аллергии и ринологии: риносинусит (International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis, ICAR: RS) рекомендует использовать консервативный подход к применению антибиотиков на том основании, что острый риносинусит даже бактериального происхождения имеет высокую скорость самопроизвольного разрешения [3]. В случае острого вирусного риносинусита рекомендации поддерживают использование стероидов местного применения, антигистаминных препаратов и ипратропия бромида (уровень достоверности доказательств Ia), аспирин/нестероидных противовоспалительных препаратов (уровень достоверности доказательств Ib) и препаратов растительного происхождения (уровень достоверности доказательств Ib). Однако системные стероиды рекомендованы только при осложненном синусите [3].

Несмотря на существование указанных рекомендаций по применению антибиотиков, острый риносинусит часто лечат антибиотиками, что способствует глобальному появлению устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий [4]. Одним из вариантов решения проблемы чрезмерного использования антибиотиков в этой ситуации является определение альтернативных методов лечения риносинусита, которые позволяют вылечить инфекцию и контролировать симптомы.

Растительные препараты впервые вызвали интерес врачей в 1990-х годах, и с тех пор проводятся различные исследования растительных препаратов [5]. До 1990-х годов доказательства использования растительных препаратов для лечения острого риносинусита были в основном субъективными. Однако за последние 20 лет были проведены рандомизированные контролируемые исследования риносинусита с применением ряда растительных препаратов [6,7,8].

Целью данного обзора является оценка уровня и качества доказательств для лечения острого риносинусита с помощью растительных препаратов и анализ их положения в контексте других методов лечения. В этой связи мы выбрали четыре растительных препарата, для которых были получены доказательства высокого уровня по крайней мере в одном двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании с участием примерно 100 или более пациентов, либо в сравнении с плацебо, либо в сравнении с другим активным лечением: Синупрет®, экстракт *Pelargonium sidoides*, *Cyclamen europaeum* (CE), эвкалипitol и ГелоМиртол форте®. Для обеспечения контекста для этих

данных мы сравнили убедительность доказательств использования растительных препаратов с убедительностью доказательств для двух синтетических препаратов, которые в настоящее время показаны для лечения острого риносинусита: N-ацетилцистеина и мометазона фуората. Еще одна цель состояла в том, чтобы выявить существующие пробелы в знаниях и направления для будущих исследований растительных препаратов для лечения острого риносинусита.

В январе 2019 года в базе данных MEDLINE был произведен поиск исследований с применением препарата Синупрет, экстракта *Pelargonium sidoides*, CE, эвкалиптола, ГелоМиртола, N-ацетилцистеина и мометазона фуората, которые были охарактеризованы как надлежащим образом спланированные, двойные слепые, рандомизированные контролируемые исследования. Мы не рассматривали *Petasites hybridus* (белокопытник), Аллер-7 или китайские растительные препараты для лечения аллергического ринита, поскольку их оценка была выполнена ранее, а результаты опубликованы Го (Guo) и соавт. [6].

Структура поисковой строки была «острый риносинусит» или «острый ринит» или «острый синусит» и «[название препарата]». Поиск был направлен на выявление рандомизированных контролируемых исследований, однако, когда таковых найдено не было, были включены другие типы исследований.

## Синупрет

Синупрет применяется для лечения синусита с 1934 года [9]. Это растительный препарат, содержащий смесь *Gentianae radix*, *Primulae flos cum calycibus*, *Sambuci flos*, *Rumicis herba* и *Verbenae herba* [10]. Доклинические исследования показывают, что Синупрет оказывает благоприятное воздействие на острый риносинусит благодаря своим противовирусным, муколитическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам [11]. Синупрет доступен с низкой (BNO 101) и высокой (BNO 1016) дозой активного вещества [12, 13]. В рамках поиска литературы были обнаружены три клинических исследования, объединенный анализ двух клинических исследований и нерандомизированное исследование Синупрета при остром риносинусите. В Таблице 1 обобщены клинические данные по Синупрету.

## Синупрет в сравнении с плацебо

Нойбауэр (Neubauer) и Мерц (März) провели исследование эффективности и токсичности Синупрета (BNO 101) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [9]. В исследовании приняли участие 160 пациентов с диагнозом острый бактериальный синусит ( $n = 81$  в группе Синупрета и  $n = 79$  в группе плацебо). Синупрет или плацебо принимали в виде двух таблеток, покрытых сахарной оболочкой, три раза в день в течение 2 недель вместе с антибиотиком и противоотечным средством. В целом пациенты в группе Синупрета продемонстрировали значительно лучшие первичные исходы — рентгенологические

**Таблица 1** Клинические исследования Синупрета

Исследование	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
<b>Синупрет в сравнении с плацебо</b>				
Neubauer N, и März. 1994 [9]	Двойное слепое клиническое исследование	Пациенты с острым бактериальным синуситом с затемнением простой рентгенограмме синуса	n = 81 в группе Синупрета (BNO 101) n = 79 в группе плацебо	<b>Первичные исходы:</b> По рентгенологическим данным и оценке пациентов Синупрет продемонстрировал значительно лучшие результаты, чем плацебо <b>Исследовательские результаты:</b> Результаты уменьшения симптомов отека слизистой оболочки, заложенности носа и головной боли были лучше при применении Синупрета, чем плацебо.
Jund R, et al. 2012 [14] и Jund R, et al. 2015 [15]	Двойное слепое клиническое исследование	Пациенты с диагнозом острый вирусный риносинусит, который был подтвержден с помощью УЗИ верхнечелюстных пазух	<b>Анализ ИТТ [14]</b> n = 190 в группе Синупрета (BNO 1016) n = 190 в группе плацебо  <b>Анализ РР [14, 15]</b> n = 147 в группе Синупрета (BNO 1016) n = 153 в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> Число пациентов с MSS ≤ 1 по оценке исследователя, составило 48,4 % в группе Синупрета и 35,8 % в группе плацебо. (p = 0,0063). Показатель NNT для пациентов с MSS ≤ 1 составил 8 <b>Вторичные исходы:</b> MSS по оценке пациента, SNOT-20 GAV и УЗИ были показали лучшие результаты для Синупрета, чем плацебо  <b>Вторичный исход:</b> Балл MSS по оценке исследователя составил 2,07 ± 0,18 в группе Синупрета и 3,47 ± 0,28 в группе плацебо (p = 0,0001). Показатель NNT для пациентов с MSS ≤ 1 составил 7
Jund R, et al. 2015 [13]	Объединенный анализ двух рандомизированных клинических исследований	Пациенты с диагнозом острый вирусный риносинусит, который был подтвержден с помощью УЗИ верхнечелюстных пазух	n = 294 в группе Синупрета (BNO 1016) n = 295 в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> Показатель MSS улучшился в течение периода лечения в среднем на 10,02 ± 1,61 балла до 2,47 ± 2,55 для Синупрета и на 9,87 ± 1,52 до 3,63 ± 3,63 для плацебо. Различия между группами лечения по окончании терапии (1,16 ± 3,14 балла; p < 0,0001) были статистически значимыми в пользу Синупрета <b>Вторичный исход:</b> Качество жизни по оценке пациентов в конце лечения было значительно выше для Синупрета (p = 0,0015)
<b>Синупрет в сравнении с традиционными препаратами</b>				
Passali D, et al. 2015 [16]	Открытое исследование	Пациенты с острым синуситом, как определено в рекомендациях EPOS 2012	n = 30 в группе Синупрет Форте n = 30 в группе флутиказона фууроата	<b>Первичный исход:</b> На 14-й день у 66,7 % и 50 % пациентов в группах Синупрета и флутиказона показатель MSS был ≤ 1, соответственно <b>Вторичный исход:</b> На 14-й день оценка по SNOT-20 показала балл, равный 7,0 в группе Синупрета и 6,5 в группе флутиказона
Weber U, et al. 2002 [17]	Нерандомизированное исследование	Пациенты с острым синуситом	n = 30 в группе Синупрета/Циннабариса 3X n = 33 в группе традиционного лечения	<b>Основные результаты исследования</b> Между двумя группами не было выявлено клинически значимых различий в оценке пациентов исследователями, в оценках врачами, а также в оценке качества жизни

EPOS — Европейский согласительный документ по риносинуситу и назальным полипам, GAV — адаптированная для Германии версия, ИТТ — все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению, MSS — шкала выраженности симптомов, NNT — число пролеченных больных на одного излеченного, РР — совокупность пациентов без отклонений от протокола, SNOT-20 — тест для оценки результатов лечения заболеваний носа и придаточных пазух носа из 20 пунктов

данные и оценку терапии пациентом в конце лечения, чем пациенты, которые получали плацебо. Аналогично пациенты в группе Синупрета сообщали о значительно лучших вторичных критериях эффективности, включая отек слизистой оболочки, заложенность носа и головную боль, по

сравнению с пациентами в группе плацебо. Ни в одной из групп исследования не было получено сообщений о высокой токсичности. Основным ограничением этого исследования является участие в исследовании пациентов только мужского пола.

Метаанализ, проведенный Мельцером (Melzer) и соавт., включая опубликованные и неопубликованные данные для BNO 101, подтвердил результаты этого исследования [12]. Включенные в метаанализ исследования также проводились преимущественно с участием мужчин, что ограничивало применение результатов к более широкой популяции.

Подобное благоприятное воздействие Синупрета (BNO 1016) было отмечено у пациентов с острым вирусным риносинуситом в тщательно разработанном двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании [14, 15]. В отличие от исследования, проведенного Нойбауэром и Мерцом, пациенты не получали иного лечения острого риносинусита, кроме исследуемого препарата, и в обеих группах лечения доля женщин была выше, чем мужчин [14]. В этом рандомизированном исследовании приняли участие 386 пациентов ( $n = 194$  в группе Синупрета и  $n = 192$  в группе плацебо). Пациенты получали две таблетки Синупрета по 80 мг или плацебо три раза в день в течение 15 дней. В выборке «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению» (ITT) ( $n = 190$  в каждой группе) количество пациентов, которые считались вылеченными (по оценке исследователя по шкале выраженности симптомов [MSS]  $\leq 1$ ), было значительно выше в группе Синупрета, чем в группе плацебо (48,4 % ср. с 35,8 %;  $p = 0,0063$ ) в конце лечения. Число пролеченных больных на одного излеченного (NNT), у которых MSS  $\leq 1$  в конце лечения, составило восемь в ITT. Этот результат был подтвержден оценкой пациента по MSS, адаптированной для Германии версией (GAV) теста для оценки результатов лечения заболеваний носа и придаточных пазух носа из 20 пунктов (SNOT-20) и ультразвукографической визуализацией. Частота нежелательных явлений была сопоставимой в обеих группах. Анализ совокупности пациентов без отклонений от протокола (PP) дал результаты одновременно с анализом ITT [14, 15]. Одним из возможных ограничений исследования был способ оценки симптомов риносинусита исследователями на основании описания пациента, а не на основании прямой оценки пациентом. Результаты этого большого исследования были объединены с результатами исследования с аналогичным дизайном, чтобы подтвердить эффективность Синупрета при остром риносинусите для большой выборки пациентов ( $n = 589$ ) [13]. Объединенный анализ подтвердил предыдущие результаты со значительным улучшением показателей MSS и качества жизни в группе Синупрета по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, рандомизированные исследования с большим уровнем достоверности продемонстрировали превосходство Синупрета над плацебо у пациентов с бактериальным или вирусным риносинуситом. Исследования с применением Синупрета при бактериальном синусите включали практически только пациентов мужского пола, в то время как исследования Синупрета при вирусном синусите включали смешанную выборку.

### **Синупрет в сравнении с другими методами лечения**

В ограниченном количестве исследований были получены доказательства эффективности и безопасности Синупрета по сравнению с синтетическими препаратами. В рамках поиска литературы было обнаружено одно открытое исследование, в котором сравнивали Синупрет Форте с интраназальным флутиказона фууроатом [16]. В исследовании участвовали 60 пациентов с острым риносинуситом в соответствии с рекомендациями EPOS 2012 г., которым давали Синупрет Форте ( $n = 30$ ) или интраназальный флутиказона фууроат ( $n = 30$ ). Синупрет Форте (одна таблетка) назначали три раза в день, а флутиказона фууроат (два впрыскивания в каждую ноздрю) один раз в день в течение 14 дней. Как Синупрет, так и интраназальный флутиказон приводили к сопоставимому улучшению состояния по MSS и SNOT-20 по оценке исследователя на 14-й день. Пациенты в группе препарата Синупрет Форте не сообщали о каких-либо нежелательных явлениях. В группе флутиказона один пациент сообщил о носовом кровотечении, а два пациента сообщили о зуде в носу. Выводы исследования ограничены его относительно небольшим размером и открытым дизайном.

В другом исследовании сравнивали комбинацию Синупрета и Циннабариса 3X с синтетическими препаратами, включая антибиотики, муколитические и симпатомиметические средства, у пациентов с острым синуситом или обострением хронического рецидивирующего синусита [17]. Хотя различия в лечении менялись в зависимости от конечной точки, эти различия не были клинически значимыми. Исследование было ограничено его нерандомизированным дизайном и тем фактом, что группы исследования не были равномерно подобраны до назначения лечения; при этом авторы пришли к выводу, что «для получения достоверных результатов необходимо проводить рандомизированные исследования с участием не менее 400 пациентов».

В целом, надежных прямых сравнительных исследований Синупрета с традиционными методами лечения на настоящий момент не обнаружено. Опубликованным исследованиям не хватает статистической мощности или они не были разработаны для демонстрации различий или эквивалентности между видами лекарственных препаратов, что ограничивает возможности выводов.

### **Экстракт *Pelargonium sidoides***

Корни *Pelargonium sidoides* в течение длительного времени использовали в традиционной медицине зулусских племен, но современная синтетическая форма в виде жидкого растительного экстракта, также известного как EPs 7630, стала доступна только недавно [18, 19]. EPs 7630 продемонстрировал противовирусный, а также иммуномодулирующий эффект *in vitro* [20, 21]. В рамках поиска литературы были обнаружены два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования EPs 7630 при остром риносинусите. Исследования EPs 7630 обобщены в [Таблице 2](#).

**Таблица 2** Клинические исследования экстракта *Pelargonium sidoides* (EPs 7630)

Исследование	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
Lizogub VG, et al. 2007 [22]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование	Пациенты демонстрировали либо два основных симптома простуды и один незначительный симптом простуды, либо один основной симптом и три незначительных симптома простуды. Симптомы должны были присутствовать в течение от 24 до 48 часов	n = 52 в группе стандартной дозы EPs 7630 n = 51 в группе плацебо [22]	<b>Первичный исход:</b> Сравнивая исходный уровень с днем 5, среднее значение SSID улучшилось на $14,6 \pm 5,3$ балла в группе EPs 7630 ( $n = 52$ ) и на $7,6 \pm 7,5$ балла в группе плацебо ( $n = 51$ ) ( $p < 0,0001$ ) <b>Вторичные исходы:</b> Пациенты в группе EPs 7630 сообщили о более значимом смягчении отдельных симптомов CIS, чем пациенты в группе плацебо, а также улучшении способности выполнять работу и качества жизни
Riley DS, et al. 2018 [23]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование	Пациенты демонстрировали либо два основных симптома простуды и один незначительный симптом простуды, либо один основной симптом и три незначительных симптома простуды. Симптомы должны были присутствовать в течение от 24 до 48 часов	n = 52 в группе высокой дозы EPs 7630 n = 52 в группе плацебо [23]	<b>Первичный исход:</b> Средний показатель SSID, сравнивая исходный уровень с днем 3 и днем 5 составил $16,0 \pm 7,4$ балла для группы EPs 7630 и $8,3 \pm 7,6$ балла для группы плацебо ( $p < 0,0001$ ) <b>Вторичные исходы:</b> Пациенты в группе EPs 7630 сообщили о более значимом улучшении способности выполнять работу и качества жизни
Bachert C, et al. 2009 [24]	Двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование	Пациенты с острым риносинуситом	n = 51 в группе высокой дозы EPs 7630 n = 52 в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> Изменение показателя SSS через 7 дней было более значимым в группе EPs 7630 (5,5 балла), чем в группе плацебо (2,5 балла) ( $p < 0,00001$ ) <b>Вторичные исходы:</b> Показатели: качество жизни, способность выполнять работу и удовлетворенность лечением были в пользу EPs 7630 в сравнении с плацебо
Perić A, et al. 2020 [25]	Рандомизированное открытое исследование	Пациенты с острым бактериальным риносинуситом легкой и средней степени тяжести	n = 25 в группе EPs 7630 3 × 20 мг в день n = 25 в группе амоксициллина 3 × 500 мг в день	<b>Исходы*:</b> Значительное улучшение показателей TSS, TES и отдельных симптомов при использовании EPs 7630 в сравнении с амоксициллином ( $p < 0,001$ для всех) Не было выявлено различий между группами в абсолютном улучшении при оценке ринореи и стекании слизи в носоглотке. Ни в одной из групп не было получено сообщений о нежелательных явлениях.

CIS — шкала интенсивности простуды, SSID — показатель суммарной разницы выраженности симптомов, SSS — шкала оценки тяжести симптомов синусита, TES — общая эндоскопическая шкала, TSS — общая шкала выраженности симптомов

\*Не получено сообщений о дифференциации первичных и вторичных исходов

### ***Pelargonium sidoides* в сравнении с плацебо**

Лизогуб (Lizogub) и соавт. и Райли (Riley) и соавт. испытывали две дозы экстракта *Pelargonium sidoides* в рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании из двух частей, в котором стандартную дозу EPs 7630P сравнивали с плацебо [22] и высокую дозу EPs 7630 сравнивали с плацебо [23]. Пациентов случайным образом распределили в часть исследования для изучения стандартной дозы в сравнении с плацебо, или в часть исследования для изучения высокой дозы в сравнении с плацебо [23]. После включения в одну из частей исследования пациенты были случайным образом распределены в одну из групп лечения. Включенные в исследование пациенты демонстрировали либо два основных симптома простуды и один незначительный симптом простуды, либо один основной симптом и три незначительных симптома простуды. Симптомы должны были длиться от 24

до 48 часов. Использовали анализ ИТТ.

Стандартная доза EPs 7630 была определена как 30 капель три раза в день [22]. От исходного значения до дня 5 средний показатель суммарной разницы выраженности симптомов (SSID) по шкале интенсивности простуды (CIS) — первичная конечная точка — улучшился на  $14,6 \pm 5,3$  балла для стандартной дозы EPs 7630 ( $n = 52$ ) и на  $7,6 \pm 7,5$  балла для плацебо ( $n = 51$ ) ( $p < 0,0001$ ). Аналогично пациенты в группе стандартной дозы EPs 7630 сообщили о более значительном улучшении индивидуальных симптомов CIS, способности выполнять работу и качества жизни, чем пациенты в группе плацебо. Два пациента в группе EPs 7630 ( $n = 52$ ) и один пациент в группе плацебо ( $n = 51$ ) сообщили о нежелательных явлениях (один случай трахеита в каждой группе и один случай носового кровотечения, возможно, связанные с исследуемым препаратом в группе EPs 7630).

Высокая доза EPs 7630 была определена как 60 капель три раза в день [23]. Средний показатель SSID по CIS, сравнивая исходный уровень с днем 3 и исходный уровень с днем 5 — первичной конечной точкой — составил  $16,0 \pm 7,4$  балла для группы высокой дозы EPs 7630 и  $8,3 \pm 7,6$  балла для группы плацебо ( $p < 0,0001$ ). Как и в случае стандартной дозы, пациенты в группе EPs 7630 сообщили о более значительном улучшении способности выполнять работу и качества жизни, чем пациенты в группе плацебо. Нежелательные явления были чаще отмечены в группе высокой дозы EPs 7630 (15,4 %), чем в группе плацебо (5,8 %), наиболее частыми из них были несильное носовое кровотечение и легкий дискомфорт в эпигастральной области. Ни одно из нежелательных явлений не было серьезным, и не было получено сообщений о серьезных нежелательных явлениях.

В совокупности эти данные предполагают, что оптимальной дозой EPs 7630 может являться стандартная доза. Однако в статье отсутствует исследование по подбору дозы и заметны несоответствия определения первичной конечной точки и результатов, полученных с более высокой дозой [23]. Более того, первичные конечные точки не были идентичными (SSID, сравнивая исходный уровень с днем 5 в части со стандартной дозой по сравнению с SSID, сравнивая

исходный уровень с днем 3 и исходный уровень с днем 5 в части с высокой дозой), хотя они представляли собой части одного исследования [22, 23]. Интересно, что результаты этого клинического исследования, состоящего из двух частей, были опубликованы с разницей в 10 лет, при этом результаты, полученные для стандартной дозы EPs 7630, были впервые опубликованы в 2007 году, а результаты для высокой дозы — в 2018 году.

Тем временем другая группа опубликовала результаты рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования, в котором сравнивали высокую дозу EPs 7630 (как определено ранее Райли и соавт.) с плацебо [24]. В этом исследовании 51 пациента распределили в группу EPs 7630 и 52 пациента — в группу плацебо. После применения лечения в течение 7 дней среднее снижение тяжести симптомов синусита по шкале оценки тяжести симптомов синусита (SSS) — первичная конечная точка была выше в группе EPs 7630 (5,5 балла), чем в группе плацебо (2,5 балла), с разницей в 3,0 балла (95 % доверительный интервал [ДИ] от 2,0 до 3,9,  $p < 0,00001$ ). Пациенты в группе EPs 7630 также сообщили о лучшем качестве жизни, и их способность заниматься трудовой деятельностью была выше, чем у пациентов в группе плацебо, о чем свидетельствуют вторичные

**Таблица 3** Клинические исследования назального спрея на основе *Cyclamen europaeum*

Исследование	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
Pfaar O, et al. 2012 [27]	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с острым риносинуситом	$n = 48$ в группе назального спрея CE $n = 51$ в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> В выборке ИТТ разница средних общих показателей в рамках оценки симптомов риносинусита, полученных с помощью визуальной аналоговой шкалы через 5–7 дней, не была статистически значимой для двух групп <b>Вторичные исходы:</b> Только уменьшение боли в лице и эндоскопическая оценка в значительной степени были в пользу назального спрея CE по сравнению с плацебо
Ponikau JU, et al. 2012 [28]	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с острым риносинуситом	$n = 24$ в группе назального спрея CE $n = 24$ в группе плацебо	<b>Первичные исходы:</b> Изменение затемнения носовых пазух от исходного уровня до конечной точки было больше в группе назального спрея CE, чем в группе плацебо (среднее различие: 16,32; 95 % ДИ: от –32,239 до –0,396). Однако показатель TSS перед использованием препарата существенно не отличался для двух групп (среднее различие: –0,61; 95 % ДИ: от –1,790 до 0,578) <b>Вторичные исходы:</b> Не было отмечено значительной разницы между группами лечения в отношении изменения симптомов по сравнению с исходным уровнем, а слизисто-гнойного отделяемого и воспаления на 8-й день.
Zalmanovici Trestioreanu A, et al. 2018 [30]	Кокрановский метаанализ	Пациенты с острым риносинуситом	$n = 147$ всего участников	<b>Основные исходы исследования:</b> Ни в одном из исследований не было получено сообщений о первичных исходах метаанализа (доля участников, у которых симптомы исчезли или смягчились на 14-й и 30-й день). Легкие нежелательные явления более часто отмечались при использовании назального спрея CE (50 %), чем при приеме плацебо (24 %) (RR: 2,11; 95 % ДИ от 1,35 до 3,29)

CE *Cyclamen europaeum*, ДИ доверительный интервал, ИТТ все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению, RR коэффициент риска

результаты. О нежелательных явлениях сообщили 11,8 % пациентов в группе EPs 7630 и 3,8 % пациентов в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе активного препарата, которые считались связанными с исследуемым препаратом, были жалобы на расстройства желудочно-кишечного тракта.

В целом, в двух плацебо-контролируемых исследованиях была показана стабильная эффективность и безопасность высокой дозы EPs 7630. В обоих исследованиях две трети пациентов составляли женщины, и сравнение групп лечения по полу, возрасту, весу, росту и индексу массы тела не показало разницы между группами лечения [22, 23]. Однако исследования по подбору дозы, напрямую сравнивающие стандартную дозу EPs 7630 с высокой дозой, могли бы поддержать сделанные выводы, так же как и проспективные прямые сравнительные исследования с традиционными методами лечения или другими растительными препаратами. Сообщения о нежелательных явлениях чаще поступали при приеме EPs 7630, чем при приеме плацебо.

#### ***Pelargonium sidoides* в сравнении с другими методами лечения**

Оценку эффективности EPs 7630 для лечения неосложненного острого бактериального риносинусита (ОБРС) недавно провели Перич (Perić) и соавт. [25]. В этом проспективном открытом исследовании не меньшей эффективности случайным образом распределили 50 пациентов с ОБРС с легкими или умеренными симптомами 1:1 для получения лечения в форме таблеток EPs 7630 3 x 20 мг/день или таблеток амоксициллина 3 x 500 мг/день в течение 10 дней. Значительно большее улучшение по общей шкале выраженности симптомов, общей эндоскопической шкале и шкале оценки отдельных симптомов (заложенность носа, ринорея, стекание слизи в носоглотке, боль/чувство давления в лице, потеря обоняния) наблюдались у пациентов, получавших EPs 7630, по сравнению с пациентами в группе

приема амоксициллина ( $p < 0,001$  для всех). Однако не было выявлено значительных различий между группами в абсолютном улучшении при оценке ринореи и стекании слизи в носоглотке. Ни в одной из групп не было получено сообщений о нежелательных явлениях, а анализы культур выявили меньшее количество типов бактерий в образцах из средней части носового хода для группы EPs 7630 по сравнению с группой амоксициллина [25].

#### **Cyclamen europaeum (CE)**

Экстракт CE долгое время использовался в Юго-Восточной Европе для лечения болезней носоглотки [26]. Однако первые рандомизированные исследования, оценивающие эффективность и безопасность этого продукта при остром риносинусите, стали доступны совсем недавно [27, 28]. В нынешнем составе водно-спиртовой экстракт CE содержит долю сапонина [28]. При интраназальном введении экстракт вызывает быстрое, обильное и часто болезненное отделение слизи за счет холинергического рефлекса, продолжающегося около 30 минут [28, 29]. В рамках поиска литературы были обнаружены два двойных слепых рандомизированных исследования, в которых сравнивали назальный спрей CE с соответствующим плацебо при остром риносинусите. Эти два исследования были впоследствии включены в Кокрановский мета-анализ с целью оценки эффективности и безопасности назального спрея CE при остром риносинусите. Исследования экстракта CE обобщены в [Таблице 3](#).

#### **CE в сравнении с плацебо**

Пациенты с острым риносинуситом от умеренной до тяжелой степени, как определено в первых рекомендациях EPOS, были включены в двойное слепое рандомизированное исследование приема назального спрея CE ( $n = 48$ ) или соответствующего плацебо ( $n = 51$ ) в течение 15 дней одновременно с антибиотиками [27]. Каждый спрей вводили интраназально один раз в день вечером. В выборке ПТ

**Таблица 4** Клинические исследования ГелоМиртола и эвкалиптола

Исследование	Препарат	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
Federspil P, et al. 1997 [37]	ГелоМиртол	Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование	Острый синусит	$n = 331$	<b>Основные исходы исследования:</b> Изменения в оценке симптомов по сравнению с исходным уровнем были более значимыми в группе ГелоМиртола и неуказанного эфирного масла, чем при приеме плацебо.
Kehrl W, et al. 2004 [38]	Двойное слепое рандомизированное исследование	Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование	Острый негнойный риносинусит	$n = 76$ в группе эвкалиптола $n = 76$ в группе плацебо	<b>Первичные исходы:</b> Изменение суммарной бальной оценки всех симптомов, сравнивая исходный уровень с днем 7, было более значимым в группе эвкалиптола ( $-12,5 \pm 3,6$ ), чем в группе плацебо ( $-6,5 \pm 3,5$ ) ( $p < 0,0001$ ). <b>Вторичный исход:</b> Изменения для отдельных компонентов суммарной бальной оценки всех симптомов были более значимыми в группе эвкалиптола, чем в группе плацебо.

разница средних общих показателей в рамках оценки симптомов риносинусита, полученных с помощью визуальной аналоговой шкалы через 5–7 дней — первичная конечная точка, — не была статистически значимой для двух групп. Тем не менее, уменьшение боли в лице и эндоскопическая оценка назальной полости в значительной степени были в пользу назального спрея СЕ по сравнению с плацебо. В конце исследования пациенты и исследователи оценили степень удовлетворенности и в значительной степени отдали предпочтение назальному спрею СЕ по сравнению с плацебо. Сообщений о серьезных нежелательных явлениях не поступало, однако пациенты в группе СЕ сообщали о раздражении/чувстве жжения в носу чаще, чем пациенты в группе плацебо [27]. Учитывая отсутствие расчетов мощности в статье, в этом исследовании может не быть достаточных доказательств первичной конечной точки.

В более мелкокомасштабном двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном для представления плана будущих исследований, также сравнивали назальный спрей СЕ с плацебо [28]. В этом исследовании доля пациентов женского пола как в группе плацебо, так и в группе лечения составляла 69 %. Пациентов с острым риносинуситом случайным образом распределили для получения назального спрея-плацебо ( $n = 24$ ) или назального спрея СЕ ( $n = 24$ ) в форме одного введения в каждую ноздрю один раз в день в течение 7 дней. Изменение затемнения носовых пазух от исходного уровня до конечной точки было больше в группе назального спрея СЕ, чем в группе плацебо (среднее различие: 16,32; 95 % ДИ: – от 32,239 до –0,396,  $p = 0,045$ ). Однако балл по общей шкале выраженности симптомов (TSS) существенно не отличался для двух групп (среднее различие: –0,61; 95 % ДИ: – от 1,790 до 0,578,  $p = 0,312$ ). Никаких различий также не установлено в отношении других симптомов или эндоскопических результатов. Не смотря на то, что цель этого исследования заключалась в представлении дизайна

будущих клинических исследований назального спрея СЕ, не обнаружено опубликованных или продолжающихся крупномасштабных исследований назального спрея СЕ с 2012 года.

В целом, в обоих испытаниях сообщалось о постоянном отсутствии влияния назального СЕ на симптомы синусита и не хватало статистической мощности, чтобы сделать надежные выводы о безопасности и эффективности назального спрея СЕ. Также возможно, что немедленное раздражающее действие СЕ могло поставить под угрозу «слепой» режим обоих исследований. Кокрановский метаанализ, опубликованный в 2018 году на основе этих двух исследований, показал, что эффективность СЕ неизвестна, в то время как нежелательные явления, включая раздражение в носу и горле, несильное носовое кровотечение и чихание были чаще отмечены при использовании назального спрея СЕ, чем при применении плацебо (коэффициент риска [RR]: 2,11; 95 % ДИ от 1,35 до 3,29) [30]. Этот метаанализ показал общий низкий риск систематической ошибки, связанной с отбором, эффективностью и выявлением определенного исхода в двух включенных исследованиях. Авторы также подчеркнули необходимость дальнейших рандомизированных контролируемых исследований для оценки эффективности такого лечения острого риносинусита [30].

### ГелоМиртол форте

ГелоМиртол форте представляет собой дистиллят смеси четырех ректифицированных эфирных масел [31]. Доклинические исследования показали, что этот продукт обладает антиоксидантным, муколитическим, противовоспалительным и антимикробным действием [32, 33]. ГелоМиртол был впервые испытан в клинических условиях в 1995 году с участием здоровых добровольцев в ходе исследования, которое продемонстрировало его муколитическое и возбуждающее секрецию действие [34].

**Таблица 5** Сравнительные исследования растительных препаратов при остром риносинусите

Исследование	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
Tesche S, et al. 2008 [43]	Двойное слепое рандомизированное клиническое исследование	Пациенты с подозрением на острый риносинусит	$n = 75$ в группе 5-компонентного лекарственного препарата растительного происхождения $n = 75$ в группе эвкалиптола	<b>Первичный исход:</b> Изменение суммарной бальной оценки всех симптомов, сравнивая исходный уровень с днем 7, было более значимым в группе эвкалиптола ( $-11,0 \pm 3,3$ ), чем в другой группе ( $-8,0 \pm 3,0$ ) ( $p < 0,0001$ ). <b>Вторичный исход:</b> Изменения для отдельных компонентов суммарной бальной оценки всех симптомов были более значимыми в группе эвкалиптола, чем во второй группе.
Gottschlich S, et al. 2018 [31]	Неинтервенционное исследование	Пациенты с рекомендацией использования ГелоМиртола или Синупрета для лечения и с диагнозом острый риносинусит в соответствии с рекомендациями EPOS	$n = 117$ в группе ГелоМиртола $n = 111$ в группе Синупрета (BNO 1016)	В целом эффективность ГелоМиртола и Синупрета была сопоставима. Исследование имеет методические недостатки.

**Таблица 6** Клинические исследования мометазона фуората

Исследование	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
Meltzer EO, et al. 2000 [46]	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с острым риносинуситом	$n = 200$ в группе MFNS 400 мкг два раза в день $n = 207$ в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> Со дня 1 по день 15 среднее значение TSS у пациентов, которые получали MFNS 400 мкг дважды в день, снизилось на 5,87 (50,5 %) по сравнению со снижением на 5,05 (44,4 %) у пациентов, которые получали плацебо ( $p \leq 0,01$ ). <b>Вторичные исходы:</b> Оценка индивидуальных симптомов показала стабильно более значимое смягчение симптомов у пациентов, которые получали MFNS, по сравнению с группой плацебо, хотя облегчение отдельных симптомов было различным. Больше количество пациентов в группе лечения MFNS, чем в группе плацебо, продемонстрировало улучшения на день 21.
Nayak AS, et al. 2002 [47]	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с острым риносинуситом	$n = 325$ в группе плацебо $n = 318$ в группе MFNS 200 мкг два раза в день $n = 324$ в группе MFNS 400 мкг два раза в день	<b>Первичный исход:</b> Лечение с применением 200 мкг или 400 мкг MFNS два раза в день привело к значительно более значимому смягчению симптомов в целом со дня 1 по день 15, чем плацебо (5,89, $p = 0,014$ и 5,86, $p = 0,017$ в сравнении с 5,22 для плацебо) <b>Вторичные исходы:</b> Оценка индивидуальных симптомов показала стабильно большее улучшение у пациентов, получавших любую дозу MFNS, по сравнению с плацебо. Обе дозы MFNS хорошо переносились. Тест на стимуляцию АКТГ не выявила признаков подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси.
Meltzer EO, et al. 2005 [48]	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с острым риносинуситом	$n = 243$ в группе MFNS 200 мкг один раз в день $n = 235$ в группе MFNS 200 мкг два раза в день $n = 251$ в группе амоксициллина три раза в день $n = 252$ в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> Разница в MSS по сравнению с исходным уровнем при приеме MFNS два раза в день была значительно выше, чем у плацебо ( $p < 0,001$ ) и амоксициллина ( $p = 0,002$ ) <b>Вторичные исходы:</b> Общий ответ на лечение был выше при использовании MFNS два раза в день, чем при использовании амоксициллина ( $p = 0,013$ ) и плацебо ( $p = 0,001$ ). Все виды лечения продемонстрировали приемлемый профиль переносимости
Bachert C, et al. 2007 [49]	Предварительный анализ двойного слепого рандомизированного исследования Meltzer EO et al. 2005	Пациенты с острым риносинуситом	$n = 243$ в группе MFNS 200 мкг один раз в день $n = 235$ в группе MFNS 200 мкг два раза в день $n = 251$ в группе амоксициллина три раза в день $n = 252$ в группе плацебо	<b>Основные исходы исследования:</b> Было отмечено клинически значимое ( $\geq 0,8$ ) улучшение (снижение) средних общих показателей LS по опроснику SNOT-20 во всех четырех группах лечения на день 15, но единственное значительно большее улучшение было отмечено при использовании MFNS два раза в день по сравнению с плацебо ( $p = 0,047$ )
Meltzer EO, et al. 2012 [50]	Ретроспективный анализ двойного слепого рандомизированного исследования Meltzer EO et al. 2005	Пациенты с острым риносинуситом	$n = 240$ в группе MFNS 200 мкг один раз в день $n = 233$ в группе MFNS 200 мкг два раза в день $n = 248$ в группе амоксициллина $n = 246$ в группе плацебо	<b>Основные исходы исследования:</b> Пациенты, которые получали MFNS два раза в день, показали больше дней с минимальными симптомами, чем пациенты, которые получали плацебо (62,69 % в сравнении с 50,33 %, $p < 0,0001$ ) или амоксициллин (62,69 % в сравнении с 54,35 %, $p = 0,0040$ ). У пациентов, которые получали MFNS один раз в день, процент дней с минимальными симптомами был незначительно выше, чем у пациентов, которые получали плацебо (54,72 % в сравнении с 50,33 %, $p = 0,1286$ ) или амоксициллин (54,72 % в сравнении с 54,35 %, $p = 0,8982$ )
Zalmanovici Trestioreanu A, et al. 2013 [51]	Кокрановский метаанализ	Пациенты с острым риносинуситом	$n = 1943$ пациентов	<b>Первичный исход:</b> Результаты приема MFNS 400 мкг в день превосходили результаты для плацебо в отношении разрешения или смягчения симптомов (RR 1,10; 95 % ДИ от 1,02 до 1,18, $p = 0,0093$ ), тогда как результаты приема MFNS 200 мкг в день были подобны результатам для плацебо (RR 1,04; 95 % ДИ от 0,98 до 1,11, $p = 0,19$ ) <b>Вторичный исход:</b> Не было получено сообщений о серьезных нежелательных явлениях

ДИ — доверительный интервал, LS — наименьший квадрат, MSS — шкала выраженности симптомов, MFNS — назальный спрей на основе мометазона фуората, RR — коэффициент риска, SNOT — тест для оценки результатов лечения заболеваний носа и придаточных пазух носа, TSS — общая шкала выраженности симптомов

**Таблица 7** Клинические исследования N-ацетилцистеина

Исследование	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
Bahouee M, et al. 2017 [54]	Двойное слепое контролируемое исследование	Подострый синусит, подтвержденный КТ	$n = 18$ в группе ацетилцистеина $n = 21$ в группе плацебо	<b>Основной исход исследования:</b> Никаких различий между группами по шкале Ланда – Маккея после лечения не выявлено
Macchi A, et al. 2012 [8]	Одностороннее слепое рандомизированное исследование	Пациенты с рецидивирующим острым риносинуситом	$n = 75$ в группе амброксола и флунизолида $n = 75$ в группе N-ацетилцистеина и флунизолида	<b>Первичный исход</b> Все симптомы, оцениваемые в рамках анализа клинической эффективности, продемонстрировали снижение интенсивности в обеих группах лечения <b>Предварительный анализ:</b> В выборке ИТТ доля пациентов, у которых к концу лечения отмечалось улучшение, составила 82,67 % по сравнению с 50,67 % в группах N-ацетилцистеина и амброксола, соответственно ( $p < 0,0001$ ).

КТ — компьютерная томография, ИТТ — все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению

Рандомизированные контролируемые испытания также продемонстрировали эффективность этого продукта при хроническом и остром бронхите [35, 36]. В рамках поиска литературы было обнаружено одно двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование ГелоМиртола при остром риносинусите, обобщение которого представлено в Таблице 4.

#### ГелоМиртол в сравнении с плацебо

В исследовании с участием 331 пациента с неосложненным острым синуситом ГелоМиртол сравнивали с плацебо вместе с другим эфирным маслом [37]. В выборке ИТТ изменения в оценке симптомов по сравнению с исходным уровнем были более значимыми при приеме ГелоМиртола и другого эфирного масла, чем при приеме плацебо. Однако исследование потенциально было ограничено выборочной отчетностью о результатах [7, 37], подчеркивая необходимость в дополнительных данных, описывающих профиль эффективности и переносимости ГелоМиртола.

#### Эвкалиптол

Эвкалиптол — основной активный компонент ГелоМиртола, [39], а также основной компонент эвкалиптового масла [40]. Как и другие растительные препараты, эвкалиптол обладает противовоспалительными и антимикробными свойствами [41]. При проведении испытаний независимо от ГелоМиртола он показал эффективность при различных респираторных заболеваниях, включая астму, хроническое обструктивное заболевание легких и острый бронхит [42]. В рамках поиска литературы было обнаружено одно двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование эвкалиптола при остром риносинусите, обобщение которого представлено в Таблице 4.

#### Эвкалиптол в сравнении с плацебо

В этом исследовании 152 пациентов случайным образом распределили 1:1 в группу плацебо ( $n = 76$ ) или эвкалиптола ( $n = 76$ ) [38]. Пациенты принимали две капсулы, содержащие

эвкалиптол (100 мг) или плацебо, три раза в день в течение 7 дней. Исходные характеристики, такие как возраст, пол, вес, суммарная бальная оценка всех симптомов, аллергия и статус курения, были сбалансированы для двух групп лечения. Спрей на основе ксилометазолина использовали в качестве сопутствующей терапии для облегчения заложенности носа. Изменение суммарной бальной оценки всех симптомов при сравнении исходного уровня с днем 7 было более значимым для эвкалиптола ( $-12,5 \pm 3,6$ ), чем для плацебо ( $-6,5 \pm 3,5$ ) ( $p < 0,0001$ ), как и улучшение оценки для отдельных симптомов. Результаты риноскопии, включая покраснение слизистой оболочки, отек и вязкость/количество секрета, также были лучше в группе эвкалиптола, чем в группе плацебо. Ни один из пациентов не сообщил о нежелательных явлениях в группе плацебо, в то время как пять пациентов сообщили о головной боли, боли в ушах, носовом кровотечении, скручивании стопы, изжоге и экзантеме в группе эвкалиптола. Авторы считают, что изжога и экзантема связаны с эвкалиптолом. В целом данные об эффективности и безопасности эвкалиптола, полученные в этом исследовании, требуют подтверждения в дальнейших крупномасштабных клинических исследованиях.

#### Сравнительные исследования растительных препаратов

Данные прямых сравнительных исследований могут помочь в принятии решений о лечении, а также помочь врачам принимать основанные на доказательствах решения. Невозможно предполагать эквивалентность или превосходство одного препарата по сравнению с другим на основании сравнений различных исследований, и необходимо опираться на прямые сравнительные данные.

В рамках поиска литературы было обнаружено одно рандомизированное исследование [43] и одно неинтервенционное исследование, сравнивающее растительные препараты [31]. В Таблице 5 обобщены сравнительные исследования растительных препаратов при остром риносинусите.

Теше (Tesche) и его коллеги провели двойное слепое рандомизированное исследование для сравнения растительного препарата, содержащего пять компонентов, возможно, напоминающего Синупрет, с эвкалиптом [43]. Следует отметить, что в этом исследовании четко не указано использование Синупрета при упоминании состава препарата. Кроме того, в исследование не была включена группа плацебо. В исследовании приняли участие 150 пациентов из трех центров, из которых 75 пациентов были случайно распределены в каждую группу лечения. Две капсулы, содержащие 200 мг эвкалиптола, принимали три раза в день, а одну таблетку 5-компонентного лекарственного препарата растительного происхождения принимали три раза в день. Каждое лечение проводили в течение 7 дней, и в качестве сопутствующей терапии применяли спрей на основе ксилометазолина для облегчения заложенности носа.

Изменение суммарной бальной оценки всех симптомов, сравнивая исходный уровень (первичная конечная точка для выборки ИТТ) с днем 7, было более значимым в группе эвкалиптола ( $-11,0 \pm 3,3$ ), чем в другой группе ( $-8,0 \pm 3,0$ ) ( $p < 0,0001$ ). Аналогичным образом эвкалиптом продемонстрировал более значимое улучшение в сравнении с другим препаратом, по каждому отдельному компоненту суммарной бальной оценки всех симптомов в дни 4 и 7. Смягчение покраснения слизистой оболочки, отека и сухости на день 7 было более значимым для группы эвкалиптола в сравнении с другим препаратом, что подтверждает эффект, наблюдаемый для суммарной бальной оценки всех симптомов. Два пациента в группе эвкалиптола и три пациента в другой группе сообщили о легких нежелательных явлениях.

Синупрет (BNO 1016) сравнивали с ГелоМиртолом в неинтервенционном параллельном групповом исследовании [31]. В общей сложности 228 пациентов распределили в группы для приема ГелоМиртола ( $n = 117$ ) или Синупрета ( $n = 111$ ). В исследовании сообщили о сопоставимой эффективности двух методов лечения симптомов острого риносинусита с более быстрым исчезновением боли в лице при приеме ГелоМиртола, чем при приеме Синупрета. Однако в исследовании существует значительное количество недостатков как в отношении его дизайна, так и методического подхода. Например, дизайн исследования ближе к дизайну рандомизированного контролируемого исследования, а для проведения анализа нет достаточных статистических данных рандомизированного исследования, таких как заранее определенные конечные точки [44].

В целом, существует лишь несколько прямых сравнительных исследований растительных препаратов. Только в одном рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали растительный препарат, содержащий пять компонентов, напоминающий Синупрет, с эвкалиптом, в то время как в другом исследовании, сравнивающим ГелоМиртол с Синупретом, выявлены серьезные методические недостатки. Существует необходимость в проведении дальнейших рандомизированных сравнительных

исследований растительных препаратов для дифференциации и определения свойств каждого препарата.

## Традиционные методы лечения острого риносинусита

### **Назальный спрей на основе мометазона фууроата в сравнении с плацебо или амоксициллином**

Назальный спрей на основе мометазона фууроата (MFNS) используют с 1998 года для лечения воспалительных заболеваний носа [45]. Мометазона фууроат — глюкокортикостероид, который в некоторых странах показан при рините и остром риносинусите, а также при некоторых других состояниях, включая астму, кожные заболевания и фимоз [45]. Считается, что при остром риносинусите противовоспалительные свойства мометазона фууроата опосредуют его положительные эффекты [45]. В рамках поиска литературы были обнаружены три клинических исследования мометазона фууроата при остром риносинусите, один Кокрановский метаанализ, а также два предварительных анализа того же исследования. Данные исследования обобщены в [Таблице 6](#).

В одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с эпизодами синусита и острым риносинуситом в анамнезе на момент включения в исследование были случайным образом распределены для получения 400 мкг MFNS два раза в день ( $n = 200$ ) или плацебо ( $n = 207$ ) в качестве дополнительной терапии при лечении амоксициллином в течение 21 дня [46]. Среднее снижение балла по общей шкале выраженности симптомов (TSS) от исходного уровня до дня 15 — первичной конечной точки было более значимым в группе MFNS (5,87), чем в группе плацебо (5,05) ( $p \leq 0,01$ ). Снижение TSS со дня 16 до дня 21 также было более значимым в группе MFNS (7,90), чем в группе плацебо (6,52) ( $p \leq 0,01$ ). Отдельные симптомы, такие как заложенность носа, боли в лице или головная боль, значительно смягчились при приеме MFNS, чем при приеме плацебо, сравнивая день 16 с днем 21. Однако такие симптомы, как ринорея, стекание слизи в носоглотке или кашель, существенно не отличались для групп MFNS и плацебо. В обеих группах лечения большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными.

Сведение к минимуму системной активности интраназальных стероидов является важным фактором для снижения риска подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (HPA) оси. В последующем двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании более низкую дозу MFNS (200 мкг дважды в день,  $n = 318$ ) сравнивали с использованной ранее дозой MFNS (400 мкг дважды в день,  $n = 324$ ) или плацебо ( $n = 325$ ), также в сочетании с антибиотиками [47]. Снижение TSS, сравнивая исходный уровень с днем 15 — первичной конечной точкой, было минимально более значимым при использовании MFNS 200 мкг (5,89,  $p = 0,014$  в сравнении с плацебо) и MFNS 400 мкг (5,86,

$p = 0,017$  в сравнении с плацебо), чем при использовании плацебо (5,22). Различия между тремя группами сохранялись от исходного уровня до дня 21. Аналогичным образом, оценка отдельных симптомов, таких как заложенность носа, боли в лице, ринорея и стекание слизи в носоглотке или кашель, показала более значимое улучшение при использовании MFNS, чем при приеме плацебо. Большинство нежелательных явлений были легкой или умеренной интенсивности, но включали головную боль и носовое кровотечение. Тест на стимуляцию АКТГ показал отсутствие подавления оси НРА при обеих дозах MFNS.

Поскольку в двух предыдущих исследованиях сравнивали MFNS в качестве дополнительного лечения к амоксициллину, в двойном слепом исследовании, контролируемом с помощью двух плацебо в 2005 г., проведенном Мельцером (Meltzer) и соавт., сравнивали MFNS, амоксициллин и плацебо в качестве монотерапии [48]. Пациентов случайным образом распределили для получения 200 мкг MFNS один раз в день ( $n = 243$ ), MFNS 200 мкг два раза в день ( $n = 235$ ), амоксициллина три раза в день ежедневно ( $n = 251$ ) или плацебо ( $n = 252$ ). На последнем визите различия в MSS по сравнению с исходным уровнем для выборки ITT — первичной конечной точки были значительно выше при приеме MFNS два раза в день, чем при приеме плацебо ( $p < 0,001$ ) и амоксициллина ( $p = 0,002$ ). На последнем визите показатели при приеме MFNS один раз в день превосходили показатели для плацебо ( $p = 0,018$ ), но были подобны амоксициллину ( $p = 0,193$ ). Разница в MSS по сравнению с исходным уровнем была аналогична для амоксициллина и плацебо ( $p = 0,275$ ). У меньшего числа пациентов была отмечена неэффективность лечения с применением MFNS два раза в день (4,7 %) в сравнении с MFNS один раз в день (10,3 %), амоксициллином (7,2 %) и плацебо (10,7 %). Исследование подтвердило, что прием антибиотиков не показан при остром риносинусите. Большинство нежелательных явлений были легкими или умеренными и считались связанными с исследуемыми препаратами. Предварительный анализ этого исследования показал, что прием MFNS два раза в день демонстрировал лучшие показатели качества жизни, чем плацебо [49], и большее количество дней с минимальными симптомами, чем плацебо или амоксициллин [50]. Более высокая эффективность более высокой дозы MFNS была подтверждена в Кокрановском метаанализе [51]. Результаты приема MFNS 400 мкг в день превосходили результаты для плацебо в отношении разрешения или улучшения симптомов (RR 1,10; 95 % ДИ от 1,02 до 1,18,  $p = 0,0093$ ), тогда как результаты приема MFNS 200 мкг в день были подобны результатам для плацебо (RR 1,04; 95 % ДИ от 0,98 до 1,11,  $p = 0,19$ ) [51].

#### ***N*-ацетилцистеин в сравнении с плацебо**

В настоящее время двумя основными показаниями к применению *N*-ацетилцистеина являются хроническое обструктивное заболевание легких и передозировка парацетамолом [43, 44]. Он также представляет потенциальный

интерес для лечения острого риносинусита благодаря его антимикробному действию, способности препятствовать образованию биопленки, а также муколитическому и антиоксидантному действию [52, 53]. В рамках поиска литературы были обнаружены два клинических исследования *N*-ацетилцистеина при остром риносинусите, которые обобщены в Таблице 7.

В одном небольшом двойном слепом рандомизированном исследовании ( $n = 39$ ) сравнивали *N*-ацетилцистеин с плацебо в сочетании с амоксициллин-клавулановой кислотой, псевдоэфедрином и стандартными каплями для носа на основе солевого раствора [54]. Авторы обнаружили, что *N*-ацетилцистеин не влияет на балл по шкале Ланда – Маккея, используемой для рентгенологического определения стадии синусита, и пришли к выводу, что добавление *N*-ацетилцистеина к традиционному лечению не приносит пользу при остром синусите.

В другом исследовании, в котором только исследователи находились в слепом режиме, *N*-ацетилцистеин сравнивали с амброксомом, другим муколитическим агентом [8]. У пациентов, включенных в это рандомизированное исследование, был установлен рецидивирующий острый риносинусит с отрицательным результатом микробиологического теста, они получали флунизолид 0,1 % в сочетании с *N*-ацетилцистеином ( $n = 75$ ) или амброксомом ( $n = 75$ ) интраназально два раза в день в течение 20 дней. В выборке ITT смягчение симптомов, связанных с синуситом, было более значимо в группе *N*-ацетилцистеина, чем в группе амброксола. Авторы сообщили о более высокой доле пациентов с улучшением к концу лечения в группе *N*-ацетилцистеина (82,67 %), чем в группе амброксола (50,67 %) ( $p < 0,0001$ ). В месяцы 3 и 6 количество случаев обострения риносинусита после предыдущего эпизода также было ниже в группе *N*-ацетилцистеина, чем в группе амброксола. Доля пациентов, которые сообщали о нежелательных явлениях, была ниже в группе *N*-ацетилцистеина (18,67 %), чем в группе амброксола (52 %). Основные ограничения этого исследования связаны с его открытым дизайном, отсутствием четко определенных конечных точек и отсутствием сопоставимости обеих групп лечения на исходном уровне.

В целом, доказательства использования *N*-ацетилцистеина при остром риносинусите ограничены мелкомасштабными клиническими исследованиями, дизайн которых не позволяет сделать четких выводов об эффективности *N*-ацетилцистеина при этом показании.

#### **Выводы**

Была проведена оценка ряда растительных препаратов для лечения острого риносинусита в рандомизированных клинических исследованиях. Для Синупрета представлена самая сильная доказательная база, включая многоцентровые клинические исследования с большим уровнем достоверности, за ним следует EPs 7630, эффективность которого подтверждают небольшие исследования. Из всего

ряда других растительных препаратов, включая назальный спрей CE, ГелоМиртол и эвкалиптол, для каждого препарата доступно в лучшем случае только одно рандомизированное исследование. Кроме того, каждое исследование, упомянутое в настоящем обзоре, проводили в одной стране без расчетов мощности и с включением небольшого количества участников. В идеальном варианте, для подтверждения или опровержения результатов и повышения доверия к этим препаратам необходимо провести международные многоцентровые исследования с достаточной мощностью.

Среди синтетических методов лечения, описанных в настоящем обзоре, для MFNS представлены самые убедительные доказательства. Интересно, что доказательства для Синупрета столь же сильны, как и для синтетических методов лечения, таких как MFNS. Несмотря на то, что сравнения различных исследований не могут заменить прямые сравнения, клинические исследования Синупрета и MFNS предполагают сопоставимую эффективность этих двух препаратов. Однако пациенты могут предпочесть лекарственный препарат «стероидному» варианту.

Выбор между синтетическим препаратом и препаратом растительного происхождения является сложным по причине отсутствия сравнительных исследований растительных препаратов с традиционными лекарственными препаратами. Действительно, большинство исследований, проведенных для растительных препаратов, были плацебо-контролируемыми исследованиями. В настоящее время доступно только одно исследование недостаточной мощности, в котором проведено сравнение Синупрета с флутиказона фуолатом [16]. Точно так же нет достаточных данных соответствующего качества, чтобы руководствоваться научно обоснованным подходом при выборе между различными растительными препаратами. Насколько нам известно, доступно только одно прямое сравнительное исследование растительных препаратов, в котором подчеркивается необходимость дальнейших проспективных исследований для сравнения растительных препаратов [43]. Отдельное исследование, сравнивающее Синупрет и ГелоМиртол, не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности того или иного препарата по причине дизайна данного исследования [31].

Синупрет (BNO 1016) — единственный растительный препарат, в отношении которого имеются данные, полученные в результате должным образом разработанных рандомизированных контролируемых исследований с достаточной мощностью. В контексте злоупотребления антибиотиками выбранные растительные препараты являются многообещающей альтернативой традиционным методам лечения; их следует рассматривать для лечения острого неосложненного риносинусита.

#### Сокращения

A(B)RS: острый (бактериальный) риносинусит; CE: Cyclamen europaeum; ДИ: доверительный интервал; CIS: шкала интенсивности простуды; КТ: компьютерная томография; EPOS: Европейский согласительный документ по риносинуситу и назальным полипам; GAV: адаптированная для Германии версия; ось HPA: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось; INCS: интраназальный кортикостероид; ИТ: все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению; LS: наименьший квадрат; MSS: шкала выраженности симптомов; MFNS: назальный спрей на основе мометазона фуоата; NNT: число пролеченных больных на одного излеченного; PP: совокупность пациентов без отклонений от протокола; RR: коэффициент риска; SNOT 20: тест для оценки результатов лечения заболеваний носа и придаточных пазух носа; SSS: шкала оценки тяжести симптомов синусита; SSID: показатель суммарной разницы выраженности симптомов; TES: общая эндоскопическая шкала; TSS: общая шкала выраженности симптомов; ; финансирование; ЗАО НПЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина.

#### Благодарности

Помощь при составлении медицинской документации предоставлена д-ром Тьерри Дельтейлем (Thierry Deltheil) из Synergy Vision Ltd. (Лондон, Великобритания).

#### Вклад авторов

CB определил объем обзора, а также выполнил критическое редактирование ключевого интеллектуального содержания. CB одобрил окончательную версию для публикации.

#### Информация об авторах

CB — профессор, руководитель клиники и глава лаборатории исследования верхних дыхательных путей в Университетской больнице Гента, Гент, Бельгия. Он участвует в разработке рекомендаций EPOS и ARIA для синусита и ринита.

#### Финансирование

Помощь при составлении медицинской документации профинансирована компанией Бионорика.

#### Доступность данных и материалов

Не применимо.

#### Соблюдение этических норм и согласие на участие

Не применимо.

#### Согласие на публикацию

Не применимо.

#### Конфликт интересов

CB получал финансовую поддержку или выступал в качестве консультанта для Sanofi, GSK, Astra-Zeneca, Novartis, Bionorica, Asit Biotech, Stallergenes Greer и ALK.

Получено: 25 июля 2019 г. Принято: 23 ноября

Публикация онлайн: 07 декабря 2020 г.

## Библиография

- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50:1–12. <https://doi.org/10.4193/Rhino50E2>.
- Worrall G. Acute sinusitis. *Can Fam Physician*. 2011;57:565–7.
- Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis executive summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(Suppl 1):S3–21. <https://doi.org/10.1002/ialr.21694>.
- Sharma P, Finley R, Weese S, Glass-Kaastra S, Mclsaac W. Antibiotic prescriptions for outpatient acute rhinosinusitis in Canada, 2007–2013. *PLoS One*. 2017;12:e0181957. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181957>.
- Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, Appel S, Wilkey S, Van Rompay M, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998;280:1569–75. <https://doi.org/10.1001/jama.280.18.1569>.
- Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:483–95. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60375-4](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60375-4).
- Koch AK, Klose P, Lauche R, Cramer H, Baasch J, Dobos GJ, et al. A systematic review of phytotherapy for acute rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2016;23:165–9. <https://doi.org/10.1159/000447467>.
- Macchi A, Terranova P, Castelnovo P. Recurrent acute rhinosinusitis: a single blind clinical study of N-acetylcysteine vs ambroxol associated to corticosteroid therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:207–17. <https://doi.org/10.1177/039463201202500123>.
- Neubauer N, Marz RW. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret(R) sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine*. 1994;1:177–81. [https://doi.org/10.1016/S0944-7113\(11\)80061-9](https://doi.org/10.1016/S0944-7113(11)80061-9).
- Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, Haunschild J, Sauterin L, Werz O. The novel Sinupret(R) dry extract exhibits anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83:715–20. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2012.02.008>.
- Marz RW, Ismail C, Popp MA. Profile and effectiveness of a phytotherapeutic combination preparation for treatment of sinusitis. *Wien Med Wochenschr*. 1999;149:202–8.
- Melzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13:78–87. <https://doi.org/10.1159/000091969>.
- Jund R, Mondigler M, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135:42–50. <https://doi.org/10.3109/00016489.2014.952047>.
- Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C, et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50:417–26. <https://doi.org/10.4193/Rhino12.015>.
- Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschr Med*. 2015;157:6–11. <https://doi.org/10.1007/s15006-015-2934-4>.
- Passali D, Loglisci M, Passali GC, Cassano P, Rodriguez HA, Bellussi LM. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2015;77:27–32. <https://doi.org/10.1159/000370123>.
- Weber U, Luedtke R, Friese KH, Fischer I, Moeller H. A non-randomised pilot study to compare complementary and conventional treatments of acute sinusitis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2002;9:99–104. <https://doi.org/10.1159/000057271>.
- Schoetz K, Erdelmeier C, Germer S, Hauer H. A detailed view on the constituents of EPs 7630. *Planta Med*. 2008;74:667–74. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1074515>.
- Bladt S, Wagner H. From the Zulu medicine to the European phytomedicine Umkaloabo. *Phytomedicine*. 2007;14(Suppl 6):2–4. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2006.11.030>.
- Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother Res*. 2001;15:122–6. <https://doi.org/10.1002/ptr.785>.
- Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. Investigation of the influence of EPs(R) 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine*. 2011;18:384–6. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2010.09.008>.
- Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a pelargonium *sidoides* preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY)*. 2007;3:573–84. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2007.09.004>.
- Riley DS, Lizogub VG, Zimmermann A, Funk P, Lehman W. Efficacy and tolerability of high-dose pelargonium extract in patients with the common cold. *Altern Ther Health Med*. 2018;24:16–26.
- Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009;47:51–8.
- Peric A, Gacesa D, Barac A, Sotirovic J, Peric AV. Herbal drug EPs 7630 versus amoxicillin in patients with uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: a randomized, open-label study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020;129:969–76. <https://doi.org/10.1177/0003489420918266>.
- Mullol J, Crespo C, Carre C, Brosa M. Pharmacoeconomics of Cyclamen europaeum in the management of acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013;123:2620–5. <https://doi.org/10.1002/lary.24167>.
- Pfaar O, Mullol J, Anders C, Hormann K, Klimek L. Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2012;50:37–44. <https://doi.org/10.4193/Rhino10.096>.
- Ponikau JU, Hamilos DL, Barreto A, Cecil J, Jones SW, Manthei SE, et al. An exploratory trial of Cyclamen europaeum extract for acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012;122:1887–92. <https://doi.org/10.1002/lary.23366>.
- Gedevanishvili MD, Gogitidze NM, Sikharulidze IS. Reflex mechanisms of nasoparanasal secretion in administration of sinuforte. *Vestn Otorinolaringol*. 2007;(3):54–5.
- Zalmanovici Trestioreanu A, Barua A, Pertzov B. Cyclamen europaeum extract for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD011341. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011341.pub2>.
- Gottschlich S, Roschmann K, Candler H. Phytomedicines in acute rhinosinusitis: a prospective, non-interventional parallel-group trial. *Adv Ther*. 2018;35:1023–34. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0736-7>.
- Rantzsch U, Vacca G, Duck R, Gillissen A. Anti-inflammatory effects of Myrtol standardized and other essential oils on alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Med Res*. 2009;14(Suppl 4):205–9. <https://doi.org/10.1186/2047-783x-14-s4-205>.
- Christoph F, Kaulfers PM, Stahl-Biskup E. In vitro evaluation of the antibacterial activity of beta-triketones admixed to Melaleuca oils. *Planta Med*. 2001;67:768–71. <https://doi.org/10.1055/s-2001-18350>.
- Behrbohm H, Kaschke O, Sydow K. Effect of the phytotherapeutic drug Gelomyrtol forte on mucociliary clearance of the maxillary sinus. *Laryngorhinootologie*. 1995;74:733–7. <https://doi.org/10.1055/s-2007-997835>.
- Meister R, Wittig T, Beuscher N, de Mey C. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in long-term treatment of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled study. *Study Group Investigators. Arzneimittelforschung*. 1999;49:351–8. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300426>.

## Примечание от издателя

Springer Nature сохраняет нейтралитет относительно заявлений о компетенциях в опубликованных картах и указанных принадлежностей к учреждениям.

## Отправьте свою статью в журнал SpringerOpen<sup>®</sup> и получите:

- ▶ Удобная подача онлайн
- ▶ Тщательное рецензирование
- ▶ Открытый доступ: статьи доступны онлайн бесплатно
- ▶ Высокая узнаваемость в отрасли
- ▶ Сохранение авторских прав на свою статью

Подайте свою следующую рукопись на веб-сайте ▶ [springeropen.com](http://springeropen.com)