

# Синуфорте® підвищує ефективність пероральних антибіотиків щодо зменшення загострень і рецидивів хронічного риносинуситу: дослідження в умовах реальної клінічної практики (CHRONOS)

Останніми роками спостерігається підвищення розповсюженості респіраторних захворювань, зокрема запальних хвороб носа і навколоносових пазух. Хронічний риносинусит (ХРС) – комплексний патологічний стан, який чинить різкий негативний вплив на якість життя пацієнтів та асоціюється зі значними економічними витратами. Ведення цього захворювання залишається складним завданням для лікарів і пацієнтів. Захворюваність на ХРС щороку збільшується, і на сьогодні він належить до найпоширеніших хронічних хвороб. Розповсюдженість ХРС становить 10,9% у Європі та 14% у США.

Точного визначення загострення ХРС не існує. Зазвичай під загостренням розуміють раптове погіршення хронічних симптомів (або появу нових симптомів) у пацієнта зі встановленим діагнозом ХРС. Вірогідність загострення ХРС є приблизно вдвічі вищою у зимовий сезон, коли частіше спостерігаються респіраторні вірусні інфекції. Відповідно до Європейських рекомендацій з ведення риносинуситу й назальних поліпів (EPOS, 2012) загострення ХРС слід лікувати так, як гострий риносинусит, зокрема із застосуванням антибіотиків і кортикостероїдів залежно від тяжкості симптомів.

Існує багато доказів стосовно того, що головним етіологічним фактором при ХРС є запалення і лише меншою мірою – інфекція. Крім того, як короткі, так і пролонговані курси антибіотикотерапії, що застосовуються при загостреннях ХРС, порушують кількісний та якісний склад мікрофлори навколоносових пазух і, таким чином, можуть посилювати дисбіоз, уже наявний при хронічних запальних респіраторних захворюваннях, таких як ХРС.

Неефективність стандартної антибіотикотерапії, підвищення розповсюженості резистентних штамів патогенів, сумнівна ефективність кортикостероїдів при ХРС без назальних поліпів та нездатність досягти повного контролю над хворобою за допомогою хірургічного втручання свідчать про необхідність розробки нових методів місцевого лікування.

Екстракт цикламену європейського (*Sinuspraeum europaeum* – SE) застосовується як топічний лікарський засіб з найдавніших часів. Він позбавлений системних побічних ефектів і загалом є безпечнішим порівняно з ліками для системного застосування. Синуфорте® – сучасний препарат SE, що містить екстракт зі свіжих бульб рослини. Цей екстракт, який отримують із ботанічно чистої сировини, є природним джерелом низки біологічно активних сполук, зокрема сапонінів. Бульби SE ліофілізують без додавання будь-яких допоміжних речовин; розчинником, що забезпечує відновлення ліофілізованого порошку, є вода для ін'єкцій. Синуфорте® призначається в кожен ніздрю 1 р/добу протягом 8 днів.

У раніше проведених дослідженнях було продемонстровано ефективність і безпеку екстракту SE в пацієнтів з гострим риносинуситом (Pfaag O. et al., 2012; Ponikau J.U. et al., 2012).

Метою цього дослідження було вивчити ефективність екстракту SE у лікуванні загострень ХРС при застосуванні в монотерапії або в комбінації з пероральним

антибіотиком, а також порівняти його ефективність із ефективністю стандартної пероральної антибіотикотерапії.

## Методи

У проспективне багатоцентрове дослідження включали пацієнтів віком від 18 до 60 років, які відповідали таким критеріям: встановлений діагноз ХРС (МКХ-10: J32.0-4 та J32.8-9); значне гостре посилення симптомів (або поява нових симптомів) у попередні 10 днів, яке потребувало

консультації оториноларинголога; наявність  $\geq 2$  симптомів ХРС і загальна оцінка тяжкості симптомів 4-7 балів за 10-бальною візуально-аналоговою шкалою (ВАШ) на момент; рішення лікаря про необхідність призначення специфічного лікування або інтенсифікації попередньої терапії.

Основні критерії виключення: ХРС із назальними поліпами; легкий або тяжкий ХРС; непрозорість навколоносових пазух за даними рентгенографії або комп'ютерної томографії; орбітальні або внутрішньочерепні

ускладнення; лікування антибіотиками або кортикостероїдами в попередній місяць; тяжка супутня патологія (імуносупресія, тяжкі ендокринні, респіраторні або метаболічні хвороби тощо); супутній алергічний риніт; вагітність або лактація.

Пацієнтів з легким загостренням ХРС не включали в дослідження, оскільки вони не потребують антибіотикотерапії, а хворих з тяжким загостренням – через необхідність обов'язкового призначення системних антибіотиків.

У всіх клінічних центрах лікарі мали змогу на свій розсуд обирати один із трьох режимів лікування. Пацієнти 1-ї групи отримували пероральний антибіотик + інтраназально екстракт SE (Синуфорте® назальний спрей), 2-ї групи – інтраназально екстракт SE в монотерапії, 3-ї групи – пероральний антибіотик у монотерапії.

Екстракт SE призначали по 1 впорскуванню у кожен ніздрю 1 р/добу протягом 8 днів. Вибір антибіотика здійснювали емпірично відповідно до стандартних протоколів. Найчастіше застосовувались амоксицилін, амоксицилін/клавуланат, макроліди та цефалоспорины I-III покоління. Антибіотикотерапія зазвичай тривала 7 днів за деякими винятками (наприклад, азитроміцин 500 мг 1 р/добу протягом 3 днів або моксифлоксацин 400 мг 1 р/добу 5-6 днів).

Пацієнти будь-коли могли припинити лікування та участь у дослідженні. Натомість лікарі мали змогу змінювати антибіотик і призначати додаткову терапію (наприклад, системні або топічні кортикостероїди, топічні антимікробні засоби, іригаційну терапію за Проетцом тощо).

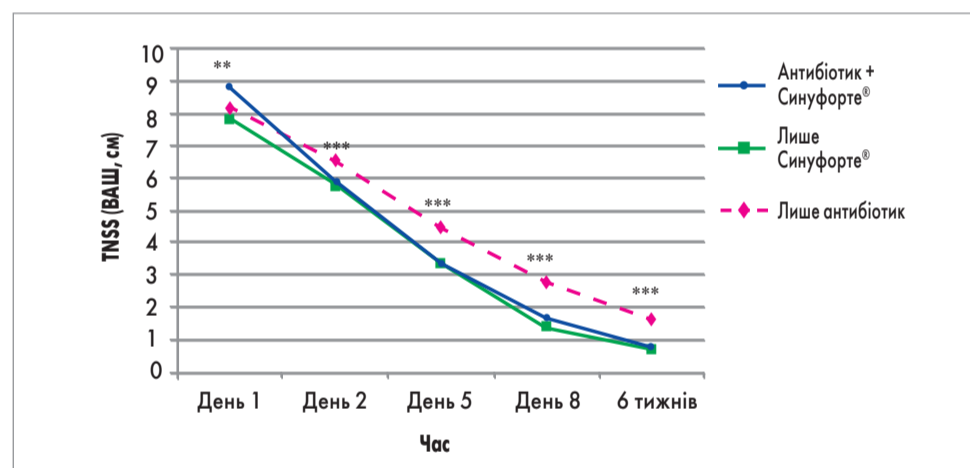


Рис. 1. Зміна оцінки за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту (TNSS) (різниця між групами: \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

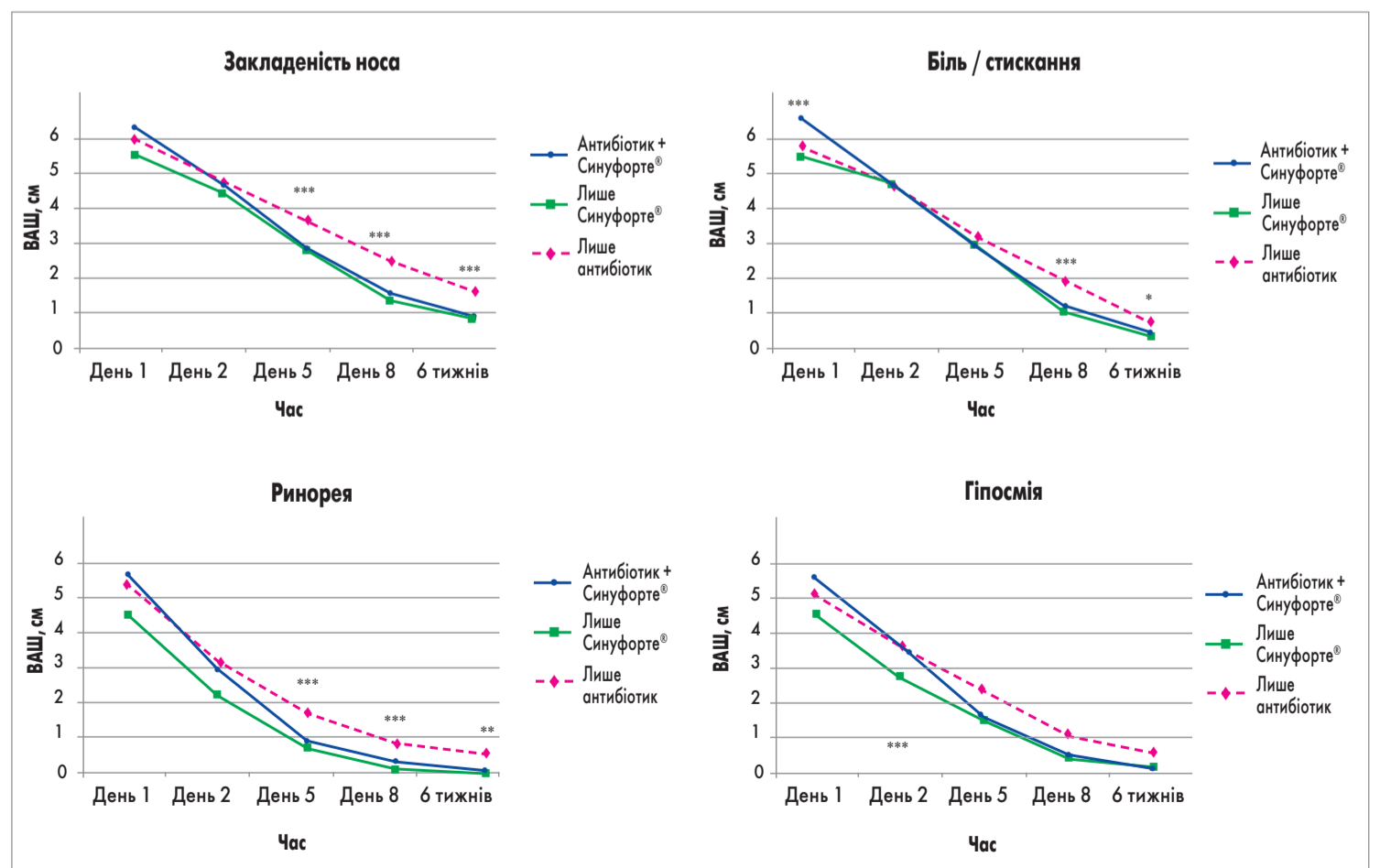


Рис. 2. Зміни окремих назальних симптомів (різниця між групами: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

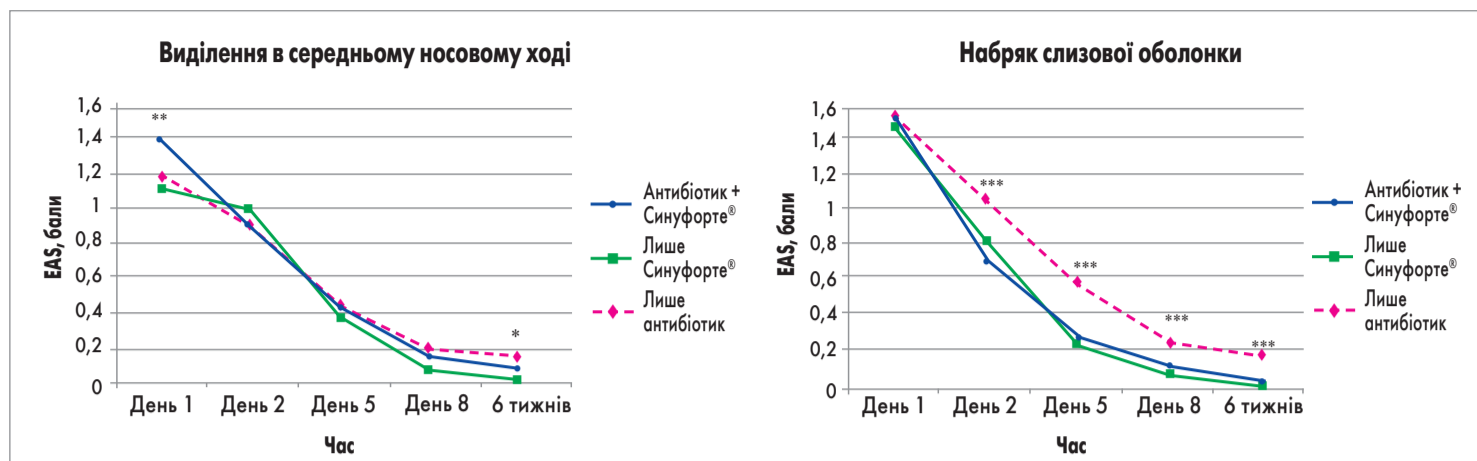


Рис. 3. Зміна ендоскопічного вигляду слизової оболонки (шкала EAS) (\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ )

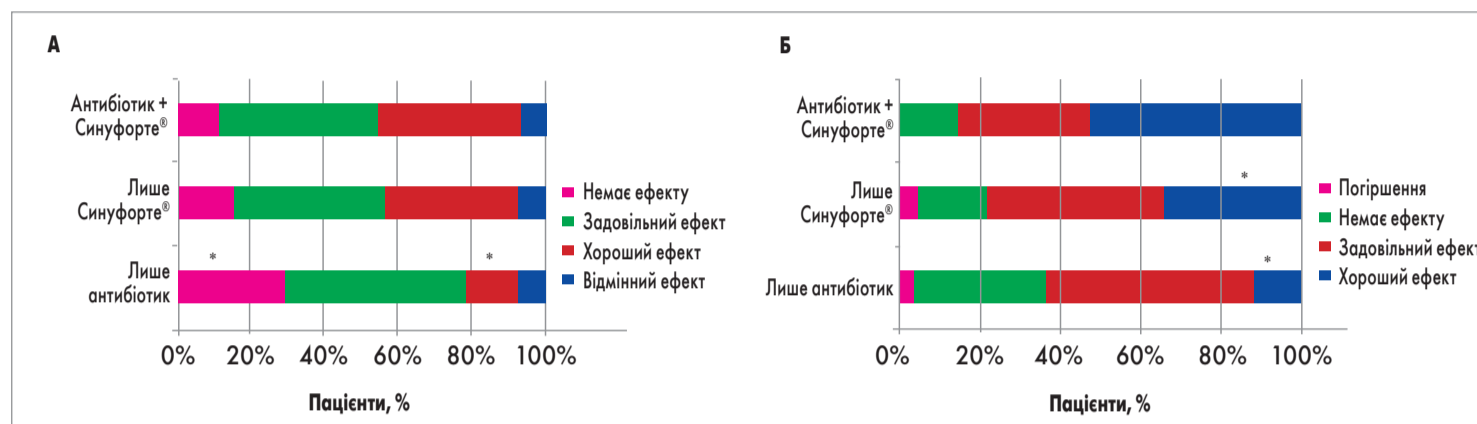


Рис. 4. Оцінка ефективності лікування пацієнтами: А – після завершення терапії (день 8); Б – після короткочасного спостереження (6 тиж) (\*  $p < 0,01$  vs групи 1)

Будь-які відхилення від протоколу фіксували в індивідуальних картах пацієнтів.

Після первинного візиту пацієнтів спостерігали на 3-й, 5-й, 8-й день (наприкінці лікування) і через 6 тиж.

Ефективність лікування оцінювали за динамікою таких параметрів: оцінка за шкалою загальної тяжкості симптомів риніту TNSS, оцінка окремих назальних симптомів (закладеність носа, ринорея, біль / відчуття тиску в проекції навколоносових пазух, гіпосмія), ендоскопічний вигляд порожнини носа (виділення в середньому носовому ході та набряк слизової оболонки за шкалою EAS). Крім того, пацієнти оцінювали ефективність лікування як «відмінно», «добре», «задовільно» або «погано».

Після 6 міс від початку лікування пацієнтам телефонували та запитували про кількість епізодів загострення ХРС після відміни терапії.

### Результати

У дослідження включили 317 пацієнтів із загостренням ХРС (135 чоловіків і 182 жінки; середній вік  $46,4 \pm 5,0$  року). До 1-ї (антибіотик + Синуфорте®), 2-ї (монотерапія Синуфорте®) та 3-ї групи (монотерапія антибіотиком) увійшли 128, 90 і 99 хворих відповідно.

До лікування оцінка TNSS була вищою в 1-й групі порівняно з 2-ю. Починаючи з 3-го дня лікування і під час усіх наступних візитів оцінка TNSS була значно кращою в 1-й та 2-й групах порівняно з такою в 3-й групі ( $p < 0,001$ ) (рис. 1).

На початку тяжкість окремих назальних симптомів була однаковою в трьох групах, крім ринореї, яка була більш вираженою в 1-й групі порівняно з 2-ю. Лікування Синуфорте® (у монотерапії або в комбінації з антибіотиком) значно ( $p < 0,001$ ) зменшувало закладеність носа, ринорею та біль / відчуття тиску порівняно з монотерапією антибіотиком (рис. 2). Гіпосмія поліпшувалась упродовж лікування однаково в усіх групах (рис. 2). За покращенням окремих назальних симптомів групи монотерапії Синуфорте® та комбінованого лікування Синуфорте® + антибіотик статистично не відрізнялися.

До лікування оцінка виділень у середньому носовому ході була гіршою в 1-й групі порівняно з 2-ю і 3-ю групами; тяжкість набряку слизової оболонки була подібною в трьох групах. Застосування Синуфорте® в монотерапії або разом з антибіотиком забезпечило значне ( $p < 0,001$ ) зменшення набряку починаючи вже від 3-го дня лікування (рис. 3). Після закінчення лікування (8-й день) оцінка виділень у середньому носовому ході була ( $p < 0,05$ ) значно кращою в 1-й і 2-й групах порівняно з такою в 3-й групі (рис. 3). У групах монотерапії Синуфорте® і комбінованого лікування динаміка ендоскопічних параметрів була подібною.

Після 8 днів лікування жоден з учасників дослідження не повідомив про погіршення свого стану. Відсутність ефекту частіше спостерігалася в 3-й групі (монотерапія антибіотиком) і найрідше – в 2-й групі (монотерапія Синуфорте®). Кількість пацієнтів з оцінкою ефективності лікування «задовільно» була подібною в трьох групах; натомість у 3-й групі оцінку «добре» поставили втричі менше пацієнтів порівняно з 1-ю та 2-ю групами ( $p = 0,001$ ; рис. 4). Оцінка «відмінно» надавалася з однаковою частотою в усіх групах (рис. 4).

Після 6 тиж спостереження погіршення стану відзначили лише кілька пацієнтів. За розподілом хворих з оцінкою «відсутність ефекту» або «задовільний ефект» три групи статистично не відрізнялися. Натомість «хороший ефект» у 3-й групі відзначався в 6 разів рідше порівняно з 1-ю групою ( $p = 0,007$ ; рис. 4).

Опитування пацієнтів через 6 міс виявило значно нижчу частоту рецидивів загострень ХРС у 1-й групі (Синуфорте® + антибіотик); рецидиви спостерігалися лише в 3,9% ( $n = 5$ ) пацієнтів цієї групи порівняно з 23,3 та 20,2% в 2-й і 3-й групах відповідно.

В 1-й групі відхилення від протоколу не відзначалося. У 2-й групі антибіотик був доданий до Синуфорте® 5,5% пацієнтів. У 3-й групі через відсутність клінічного ефекту початковий антибіотик був замінений на препарат другої лінії в 5%. Потреби в призначенні системних або топічних кортикостероїдів не було в усіх групах. Пункцію або лаваж навколоносових пазух

через 3 або 5 днів лікування потребували 3,1 та 13,1% пацієнтів 1-ї та 3-ї груп відповідно; у 2-й групі ці втручання не виконувалися. Іригаційну терапію проводили 2,3; 4,4 та 9,1% пацієнтів 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відповідно. Отже, стосовно потреби в додаткових втручаннях, задоволеність лікарів терапією була значно ( $p < 0,05$ ) вищою в 1-й та 2-й групах (із застосуванням Синуфорте®) порівняно з 3-ю групою.

Тяжких побічних ефектів протягом дослідження не спостерігали. Лише в 7 пацієнтів (у 5 в 1-й та у 2 – у 2-й групі) після інтраназального застосування екстракту СЕ відзначалися легкі небажані реакції (свербіж, чхання, печіння в носі або подразнення горла), які не потребували зміни протоколу або припинення лікування.

### Обговорення

Системні антибіотики (при тяжкому захворюванні бактеріальної етіології) та інтраназальні кортикостероїди (при середньотяжкому або тяжкому захворюванні) залишаються основою лікування гострого і хронічного риносинуситу. Проте ці препарати асоціюються зі значними побічними ефектами і не завжди забезпечують достатнє полегшення симптомів, що зумовлює пошук ефективних альтернативних засобів терапії, особливо в пацієнтів із загостреннями ХРС.

Будьби цикламену європейського, рослини родини первоцвітних (Primulaceae), застосовуються для топічного лікування багатьох захворювань з найдавніших часів. Останніми роками ліофілізований екстракт СЕ у формі назального спрею широко використовується при синуситах. Хімічний склад СЕ є складним і до кінця не вивченим. Вважається, що терапевтичну дію забезпечують передусім трипертенові сапоніни, що належать до групи органічних глікозидів. Сапонінова фракція СЕ стимулює назопараназальну секрецію. Після потрапляння в носову порожнину сапоніни СЕ викликають подразнення холінергічних нервових закінчень n. trigeminus у слизовій оболонці, що сприяє швидкому і рясному виходу запального екссудату з навколоносових пазух із подальшим полегшенням носового дихання

тривалістю приблизно 30 хв. Сапоніни також мають прямий осмотичний ефект і здатні стимулювати мукоциліарний кліренс. У низці попередніх досліджень було встановлено, що застосування екстракту СЕ поліпшує кровообіг у слизовій оболонці носа і розширює судини, які постачають кров до слизових залоз.

У двох рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях, проведених у Європі (Fokkens W. et al., 2007) і США (Lund V.J., Mackay I.S., 2007), було продемонстровано, що екстракт СЕ зменшує біль у проекції навколоносових пазух, поліпшує ендоскопічну картину, збільшує рентгенологічну прозорість синусів і підвищує задоволеність терапією лікарів і пацієнтів з гострим риносинуситом. Ці дослідження з високим рівнем доказів (Ib) підтверджують, що екстракт СЕ (Синуфорте®) є раціональною терапевтичною опцією для лікування гострого риносинуситу (рекомендації EPOS, 2012). У дорослих пацієнтів з риносинуситом призначення екстракту СЕ додатково до антибіотиків більш ефективно полегшує симптоми порівняно з монотерапією антибіотиками (Kryukov A.I. et al., 2007; Rybak A.A. et al., 2008).

Представлене дослідження, проведене в умовах реальної клінічної практики, показало, що Синуфорте® в монотерапії або в комбінації з пероральним антибіотиком є значно ефективнішим у ліванні загострень ХРС порівняно з монотерапією антибіотиком стосовно полегшення назальних симптомів (TNSS, закладеність, ринорея, біль / відчуття тиску), зменшення набряку слизової оболонки та виділень у середньому носовому ході. Найкращі результати щодо профілактики рецидивів загострень після 6 міс спостереження були отримані в групі комбінованого лікування Синуфорте® + антибіотик (зменшення частоти загострень у 4 рази порівняно з монотерапією). Крім того, застосування Синуфорте® асоціювалося зі зменшенням потреби в призначенні додаткових терапевтичних втручань або заміні антибіотика через його неефективність.

Отримані результати узгоджуються з даними попереднього дослідження, в якому додавання Синуфорте® до перорального антибіотика в пацієнтів з гострим риносинуситом підвищило частоту успіху лікування на 15 та на 24% у разі комбінованого застосування з пероральним антибіотиком і топічним кортикостероїдом (Mullol J. et al., 2013).

### Висновки

Результати дослідження свідчать, що в пацієнтів із загостренням ХРС середнього ступеня тяжкості екстракт СЕ (Синуфорте®), застосований у монотерапії або в комбінації з пероральними антибіотиками, забезпечує краще полегшення симптомів і тривалий протирецидивний ефект порівняно з антибіотиками в монотерапії. Отже, інтраназальний екстракт СЕ можна вважати альтернативою стандартній антибіотикотерапії в ліванні неускладненого нетяжкого загострення ХРС. Важливо, що застосування Синуфорте® дозволяє зменшити нераціональне використання антибіотиків і пов'язане з ним підвищення антибіотикорезистентності.

Список літератури знаходиться в редакції.

Стаття друкується в скороченні.

Lopatin A.S., Ivanchenko O.A., Soshnikov S.S., Mullol J. Cyclamen europaeum improves the effect of oral antibiotics on exacerbations and recurrences of chronic rhinosinusitis: a real-life observational study (CHRONOS). Acta Otorhinolaryngologica Italica. Epub 2017 May 22.

Переклад з англ. Олексій Терещенко

# Синуфорте®

СИЛА ПРИРОДИ,  
ЩО ЛІКУЄ  
СИНУСИТ

Зареєстрований  
як лікарський засіб

- Природньо очищує навколоносові пазухи
- Застосовується 1 раз на добу
- Має високу лікувальну ефективність\*



**Показання.** Гострі або хронічні рецидивуючі синусити: катаральні або гнійні гайморити, фронтити, етмоїдити, сфеноїдити або комбіновані синусити. У комбінації з антибіотиками: гострі гнійні синусити (з явищами генералізованої інфекції або орбітальних ускладнень). Гострий ексудативний та хронічний ексудативний отити. Гострі та хронічні риніти у стадії загострення. Постопераційна реабілітація після ендоскопічних оперативних втручань.

**Спосіб застосування та дози.** При кожному натиску розпилювач-дозатор розпилує 0,13 мл (2–3 краплі) препарату, що становить разову дозу. Вища добова доза препарату становить 0,26 мл. Дорослим та дітям віком від 5 років 1 раз на добу, по 1 розпиленню у кожен носовий хід. Рекомендується застосовувати через день, залежно від перебігу захворювання, допускається щоденне застосування. Тривалість одного курсу лікування 6–8 днів при щоденному застосуванні або 12–16 днів при застосуванні через день.

**Склад.** 1 флакон містить порошку ліофілизованого соку та водного екстракту зі свіжих бульб цикламену європейського (*Syclamen europaeum*), гемолітичний індекс 1:6000 – 1:12000, розчинник — вода для ін'єкцій. Для інтраназального застосування. Код АТХ. R01AX. Побічні реакції. Короточасне відчуття слабкого або помірного печіння у носоглотці, чхання, рефлекторні явища у вигляді слинотечі, слъзотечі та почервоніння обличчя; нетривалий головний біль; у результаті капілярного діapedезу — виділення з носа блідо-рожевого кольору. У жодному із зазначених випадків немає потреби у припиненні лікування. **Протипоказання.** Кістозно-поліпозні параназальні синусити; підвищена чутливість до компонентів препарату. **Умови зберігання.** Свіжоприготовлений розчин зберігати у холодильнику не більше 15 днів (при температурі 2 °С – 8 °С). **Умови відпуску.** Без рецепта. **Виробник.** АТ Лабораторіо Рейг Жофре / Іспанія. Заявник. ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина. Р.П. UA/6478/01/01. \*Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату Синуфорте. Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів. Представництво в Україні: 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38

