

# Растительный препарат BNO 1016 – безопасное и эффективное средство для лечения острого вирусного риносинусита

**В последние годы в медицинской практике широко используется понятие «риносинусит» (РС), отражающее тот факт, что воспалительные явления присутствуют как в полости носа, так и в околоносовых пазухах. При РС, как правило, в процесс вовлекается одна или несколько околоносовых пазух. Это может быть подтверждено с помощью ультрасонографии или обнаружением затемнения пазух на рентгеновском снимке.**

В соответствии с EPOS (2012) острый РС (ОРС) определяется (помимо воспаления носовых и околоносовых пазух)  $\geq 2$  характерными симптомами: заложенностью носа или носовыми выделениями в сочетании с лицевой болью или давлением либо утратой/снижением обоняния [1]. Могут иметь место и дополнительные симптомы, такие как лихорадка, усталость или головная боль.

Острый ринит рассматривается как первая стадия развития РС. Грань между острым и хроническим РС определяется в основном продолжительностью заболевания, а не специфическими симптомами. В соответствии с указаниями, содержащимися в EPOS (2012), ОРС излечивается без остаточных симптомов через 12 нед, тогда как при хроническом РС даже спустя 12 нед патологические признаки (один или несколько) сохраняются. Длительность острого вирусного РС составляет  $< 10$  дней, острого поствирусного –  $> 10$  дней. В последнем случае часто наблюдается двухфазность клинической картины с сохранением или ухудшением симптомов к концу 10-дневного периода.

Основная причина ОРС – респираторные вирусы (риновирусы, вирусы парагриппа-1 и -2, коронавирус и вирусы гриппа), они повышают концентрацию провоспалительных цитокинов и нейтрофилов [2]. Подобный тип реакции встречается при бактериальной инфекции. Таким образом, ОРС вирусной этиологии можно ошибочно трактовать как бактериальную инфекцию и лечить антибиотиками (АБ), которые на этой стадии болезни не оказывают должного эффекта.

ОРС – одно из наиболее распространенных инфекционных заболеваний, которое ассоциируется не только с индивидуальным дискомфортом и ухудшением качества жизни, но и со значительной социально-экономической нагрузкой на общество [3]. Терапевтическая стратегия заключается в снижении тяжести симптомов, минимизации продолжительности заболевания, предотвращении осложнений и хронизации процесса.

В последние годы предложен новый способ лечения ОРС – фитотерапевтические препараты [4-6]. BNO 1016\* («Бионорика», Германия) – сухой экстракт пяти растений: корня горечавки, цветков первоцвета, травы шавеля, цветков бузины черной и травы вербены в соотношении 1:3:3:3:3. Это стандартизированный высокодозированный фитопрепарат для лечения ОРС. Фармакологические исследования (in vitro и на животных моделях) показали, что BNO 1016 обладает противомикробным и противовирусным эффектами, реализует секретолитическую и противовоспалительную активность [6]. В предыдущих работах документально зафиксированы эффективность и безопасность BNO 1016 при приеме в суточной дозе 160 мг 3 р/день в течение 15 дней [7]. Это было подтверждено и в испытании III фазы [8].

В рамках настоящей работы были объединены данные исследований IIb/III (код ARhiSi-1) и III фазы (код ARhiSi-2). Во время анализа данных 589 пациентов изучалась эффективность приема BNO 1016 в день (160 мг 3 р/сут) при лечении ОРС в сравнении с плацебо.

## Материалы и методы

**Пациенты.** С целью изучения объединенных данных применяли критерии включения в исследование ARhiSi-2:

- взрослые амбулаторные пациенты обоих полов в возрасте  $\geq 18$  и  $\leq 75$  лет с клиническим диагнозом острый вирусный РС (МКБ-10: J01.9), подтвержденным ультразвуковым исследованием (УЗИ) верхнечелюстных пазух (ОРС определяли на основании внезапного появления, по крайней мере, трех основных симптомов (насморк/выделения из передних отделов носа, стекание слизи по задней стенке глотки, заложенность носа, головная боль, лицевая боль / ощущение тяжести). Для включения в исследование симптомы должны были присутствовать в течение  $\geq 3$  дней);

- значение по шкале выраженности симптомов (Major Symptom Score – MSS)  $\geq 8$  и  $\leq 12$  баллов (из максимальных 15 баллов);

- наличие заложенности носа и легкой/умеренной лицевой боли / ощущения тяжести ( $\geq 1$  балл и  $\leq 2$  балла).

Интенсивность лицевой боли снизили до умеренной, чтобы ограничить включение пациентов только с неосложненным ОРС.

Были исключены пациенты, получавшие лечение кортикостероидами или АБ (локально или систематически) в течение 4 нед, предшествующих первому визиту к исследователю («визит включения»). Не включали также лиц, принимавших симптоматические средства по поводу простуды, иммуномодулирующие препараты (за 7 дней до включения), беременных или кормящих грудью женщин и пациентов с хроническими заболеваниями почек или печени, тяжелыми соматическими, неврологическими и/или психическими расстройствами.

**Дизайн анализа.** Анализ основан на двух однородных проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых мультицентровых исследованиях с параллельными группами, проведенных за период с 2009 по 2010 год в 37 специализированных центрах Германии (16 специалистов по оториноларингологии, 21 специалист по внутренним болезням и врачи общего профиля). Во время первого визита (день 0) в исследование включили амбулаторных больных ОРС, после получения письменного информированного согласия их рандомизировали на группы. Лечение предполагало прием 160 мг BNO 1016 3 р/день или плацебо 3 р/день курсом 15 дней (распределение пациентов осуществляли по принципу 1:1). Ни участники, ни исследователь не знали, какой препарат получает пациент.

Пациенты оценивали динамику симптомов ежедневно в течение всего периода наблюдения. Во время каждого посещения исследовательского центра (3-й, 7-й, 10-й, 14-й день; 2-й, 3-й, 4-й, 5-й визит соответственно) клиницист оценивал 5 симптомов по шкале MSS и ответ на лечение. Кроме того, пациенты заполняли опросник, касающийся качества жизни (SNOT-20 GAV) [9]. УЗИ околоносовых пазух проводили в ходе того и другого испытания в рамках первого визита с целью подтвердить диагноз. УЗИ в конце лечения (5-й визит) выполняли лишь при втором исследовании.

Данная работа была одобрена немецким регуляторным органом и получила положительное заключение от Комитета по этике; структура исследований соответствует Хельсинкской декларации и согласованному трехстороннему Руководству по надлежащей клинической практике (CPMP/ICH/135/95).

**Оценка эффективности.** Все анализы эффективности базируются на объединенных данных испытаний ARhiSi-1 и ARhiSi-2.

Первичной конечной точкой было среднее значение MSS во время 5-го визита (14-й день, популяция для полного анализа – Full Analysis Set, FAS; протокольная популяция – per-protocol population, PP). Кроме того, анализировали отдельные симптомы по шкале MSS при 5-м визите (14-й день, FAS и PP). Для FAS и PP провели анализ по анкете SNOT-20 как общей суммы показателей во время 3-го (7-й день) и 5-го (14-й день) визитов. Дополнительно исследователи классифицировали (FAS и PP) пациентов с терапевтическим эффектом по 4-балльной оценочной шкале во время 2-го (3-й день), 3-го (7-й день), 4-го (10-й день) и 5-го (14-й день) визитов.

Исследователи оценивали тяжесть каждого из пяти симптомов по шкале MSS при каждом визите, используя 4-балльную оценочную шкалу (0 баллов = отсутствует; 1 балл – незначительная; 2 балла – умеренная; 3 балла – тяжелая). Параметры боли и стекания слизи по задней стенке глотки оценивали в соответствии с описаниями пациентов.

Шкала MSS объединяет 5 наиболее важных симптомов РС, основанных на экспертных клинических рекомендациях (насморк/выделения из передних отделов носа, стекание слизи по задней стенке глотки, заложенность носа, головная боль, лицевая боль/тяжесть). Шкалу MSS использовали в качестве основного критерия эффективности в нескольких клинических испытаниях [10-12]. Значения MSS рассчитывали как сумму пяти оценок каждого из симптомов.

Общий ответ на лечение оценивали при каждом визите, используя 4-балльную оценочную шкалу (0 баллов – симптомы исчезли/излечены; 1 балл – выраженность симптомов уменьшилась по сравнению с 1-м визитом; 2 балла – симптомы не изменились по сравнению с 1-м визитом; 3 балла – симптомы ухудшились по сравнению с 1-м визитом). Больных, излечившихся либо сообщивших о снижении интенсивности симптомов (количество баллов – 0-1), классифицировали как пациентов с достижением терапевтического эффекта; отсутствие положительной динамики / ухудшение состояния (количество баллов – 2-3) трактовали как недостижение эффекта.

**Статистические анализы.** В комбинированный анализ были включены только группы плацебо и BNO 1016 (суточная доза – 480 мг) из испытания ARhiSi-1. Когда для указанного анализа применили критерии включения/исключения в ARhiSi-2, пациенты из ARhiSi-1 с показателем «лицевая боль/тяжесть»  $> 2$  баллов или его значением по шкале MSS  $> 12$  или  $< 8$  баллов были исключены из подлежащих анализу совокупностей.

Анализ эффективности проводили в основном на FAS, включавшей данные для всех рандомизированных пациентов с ОРС, получивших как минимум одну дозу препарата (используемого в исследовании) и как минимум одну оценку эффективности. PP включает всех рандомизированных пациентов из FAS, за исключением тех, у кого были существенные протокольные нарушения. Для оценки безопасности данные не объединяли. Вместо этого использовали выборку каждого испытания, подлежащую оценке безопасности (SEP).

Если пациент прекратил участие в испытании по причинам, связанным с исследуемым препаратом (неожиданное ухудшение симптомов заболевания/состояния во время наблюдения или недостаточная эффективность средства), исследователь использовал худшую категорию для глобальной оценки эффективности.

В случае отсутствия значения для расчета симптома по SNOT-20 использовали худшую категорию (если пропущено не более двух значений), в противном случае значение не учитывалось.

**Статистические методы.** Значения  $p \leq 0,025$  указывают на статистический уровень значимости.

\* BNO 1016 – специальный экстракт – активная субстанция препарата Синупрет экстракт.






# Bionorica®

## Нежить? Синусит?

# Синупрет® екстракт



-  усуває нежить<sup>1</sup>
-  полегшує носове дихання<sup>2</sup>
-  запобігає ускладненням<sup>3</sup>



NEW - NEW - NEW - NEW - NEW - NEW - NEW - NEW - NEW

**Синупрет® екстракт. Показання для застосування:** Гострі неускладнені запальні захворювання придаткових пазух носа (гострі неускладнені риносинусити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти віком від 12 років по 1 таблетці 3 рази на день. **Синупрет®. Показання для застосування:** Гострі та хронічні запалення придаткових пазух носа (синусити, гайморити). **Спосіб застосування та дози:** Дорослі та діти від 12 років – 2 таблетки або 50 крапель 3 рази на день або Синупрет® форте 1 таблетка 3 рази на день. Діти від 6 до 11 років – 25 крапель або 1 таблетка 3 рази на день або Синупрет® сироп 3,5 мл 3 рази на день. Діти від 2 до 5 років – по 15 крапель 3 рази на день або Синупрет® сироп 2,1 мл 3 рази на день. **Протипоказання:** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. **Особливості застосування:** При дотриманні режиму дозування і під лікарським контролем препарат можна застосовувати у період вагітності та годування груддю. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
2. Сучасна фармакотерапія простудних захворювань і їх найбільш частих ускладнень (Ю.Мітін, Л.Криничко) «Здоров'я України» № 8 (141) 2006.
3. Препарат Синупрет в лікуванні і профілактиці ускладнень гострої респіраторної інфекції у дітей (Е. Шахова) РМЗ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Доцільність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Ключніков), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр 24-26.

**Синупрет® сироп:** Р.П. №UA/4373/03/01 від 24.07.2015. **Синупрет® форте:** Р.П. №UA/4373/04/01 від 24.07.2015. **Синупрет® краплі:** Р.П. №UA/4373/02/01 від 31.03.2016. **Синупрет® таблетки:** Р.П. №UA/4373/01/01 від 06.04.16. **Синупрет® екстракт.** Р.П. № UA/15267/01/01 від 15.08.16.

ТОВ «Біонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.

\* Ø 720 мг застосованої рослинної сировини у Синупрет® екстракт відповідає 160 мг сухого екстракту у порівнянні з 156 мг рослинної сировини у Синупрет® форте



корінь генціани



квітки бузини



квіти первоцвіту з чашечкою



трава вербени



трава щавлю

Р. Юнд, М. Мондлигер, Х. Штаммер, П. Стиерна, К. Бахерт, госпиталь Гентского университета, Бельгия

# Растительный препарат BNO 1016 – безопасное и эффективное средство для лечения острого вирусного риносинусита

Продолжение. Начало на стр. 22.

## Результаты

В группу лечения BNO 1016 включили 303 пациента, в группу плацебо – 297 пациентов (табл. 1). Кроме того, 589 из 600 рандомизированных больных были рассмотрены в пределах FAS: в группе BNO 1016 – 294 (97%), в группе плацебо – 295 (98,2%). Критериям для включения в PP отвечали 213 и 220 (70,3 и 74,1%) пациентов соответственно.

Средняя продолжительность участия в исследовании составила 29 дней (с диапазоном 3–57 и 3–86 дней в группе BNO 1016 и плацебо соответственно). На основании подсчета количества таблеток уровень соблюдения режима лечения в группах оценили в 99,7 и 100,2% соответственно.

Исходные данные (среднее значение по шкале MSS) при включении не имели статистических различий между двумя группами лечения. Значение MSS постепенно улучшалось в обеих группах в течение 15-дневного периода лечения: в среднем с 10,02±1,61 до 2,47±2,55 для BNO 1016 и с 9,87±1,52 до 3,63±3,63 для плацебо. Разница между группами лечения при 5-м визите была статистически значимой в пользу BNO 1016 (FAS;  $p < 0,0001$ ).

Разница в значениях MSS между двумя группами была очевидной уже при 4-м визите (10-й день), что указывает на более быстрое восстановление в группе BNO 1016 (4,11 vs 5,05). При 5-м визите (14-й день) значения были 2,47±2,55 (BNO 1016) и 3,63±3,63 (плацебо). Нормализация самочувствия на фоне применения

BNO 1016 наблюдалась в среднем на 3 дня раньше (11-й и 14-й день соответственно). На момент завершения лечения при анализе PP исследователи констатировали более быстрое (на 4 дня) улучшение состояния пациентов, получавших BNO 1016. При 5-м визите (14-й день) в FAS каждый параметр демонстрирует статистический уровень значимости в пользу BNO 1016 ( $p < 0,0001$ ; табл. 2).

Абсолютные и относительные результаты лечения приведены в таблице 3. Статистически значимое улучшение (и для FAS, и для PP) в пользу BNO 1016 было выявлено уже на 7-й день (3-й визит).

Общее число баллов по SNOT-20 приведено в таблице 4. Отмечена значительная разница в пользу BNO 1016 в отношении качества жизни на момент завершения терапии ( $p = 0,0015$ ).

Не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях в ходе испытаний ARhiSi-1 или ARhiSi-2. В ходе ARhiSi-1 было зафиксировано 42 побочных эффекта (ПЭ) у 33 пациентов из SEP ( $n = 450$ ): 33 ПЭ у 26 из 300 пациентов (8,7%) при лечении BNO 1016, 9 – у 7 из 150 (4,7%) участников, получавших плацебо.

## Обсуждение

Данный анализ свидетельствует об эффективности перорального приема 480 мг (160 мг 3 р/день) растительного экстракта BNO 1016. Новая стратегия лечения болезни, имеющей определенную этапность и завершающейся в определенный срок, ускоряет нормализацию симптомов по сравнению с плацебо и улучшает качество жизни пациентов.

До сих пор наши знания о положительных эффектах растительных лекарственных средств при лечении ОРС были недостаточными. Фармакологические исследования BNO 1011 продемонстрировали его противовирусную активность [13], а также способность усилить двигательную активность реснитчатого эпителия *in vitro* путем стимуляции форсколином секреции ионов хлора [14]. BNO 1011 – сухой экстракт без вспомогательных веществ, тогда как в BNO 1016 их добавляют с технической целью (в частности, для обеспечения возможности прессовать таблетки из сухого экстракта).

Недавно был опубликован обзор о свойствах BNO 101 (Синупрет) – препарата с теми же компонентами, что и BNO 1016, но в более низкой дозе, который демонстрирует благоприятный терапевтический эффект [15]. Это растительное лекарственное средство обеспечивает существенный противовоспалительный эффект путем подавления циклооксигеназы-2 и синтеза простагландина E2 [16]. Целесообразно его применение при лечении синусита и других вирусных/микробных назальных инфекций, ассоциированных с воспалением. Экспериментальные исследования Синупрета показывают снижение роста бактерий уже после 4 дней приема [6]. Другие растительные препараты, химический состав которых менее изучен, по-видимому, также обладают некоторым противовоспалительным эффектом, например при хроническом синусите [17].

Хотя интраназальные кортикостероиды (применяемые отдельно или в комбинации с АБ) могут использоваться в лечении ОРС, необходимо дальнейшее документальное обоснование их клинического применения [18]. Недавний метаанализ эффективности мометазона для лечения ОРС показал, что препарат способен облегчать/устранять патологические симптомы, NNT (number needed to treat) равнялось 11 [19]. NNT для BNO 1016 составило 10. Таким образом, растительный комплекс BNO 1016, по-видимому, столь же (или даже более) полезен, чем некоторые кортикостероиды для местного применения, назначаемые при ОРС.

Шкала MSS в нашем анализе использована в соответствии с рекомендациями EPOS (2012), объединяющими 5 наиболее релевантных признаков ОРС, часто применяемых в качестве стандарта для первичных критериев эффективности в клинических исследованиях [1]. Кроме того, ультрасонография подтвердила терапевтический эффект [8]. Осуществленный нами анализ и исследование ARhiSi-2, посвященное клинической эффективности BNO 1016 [8], были первыми строго контролирурованными испытаниями (для оценки эффекта комбинированного растительного препарата с фиксированной дозой), которые отвечали современным требованиям для проспективного двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования.

Золотого стандарта лечения ОРС не существует. В терапии пациентов с неосложненным ОРС АБ не показаны. Из-за широкого спектра вирусных возбудителей ОРС производство эффективной вакцины затруднено. Социально-экономические издержки этого заболевания чрезвычайно высоки, его лечение сопряжено со значительными ресурсными расходами системы здравоохранения, производственными потерями [3]. В среднем каждый взрослый переносит 2–5 эпизодов инфекций верхних дыхательных путей в год, что объясняет чрезвычайную актуальность разработки стратегий лечения, способствующих сокращению длительности заболевания и улучшению качества жизни пациентов.

Поскольку частота и интенсивность нежелательных явлений сопоставимы в обеих группах, можно сделать вывод, что BNO 1016 имеет аналогичный с плацебо профиль безопасности и благоприятное соотношение польза/риск.

Проведенный анализ подтверждает результаты испытания III фазы препарата BNO 1016. Установлено, что ежедневный прием 480 мг BNO 1016 в течение 2 нед является безопасным и эффективным методом лечения при неосложненных ОРС, обеспечивающим быстрое и клинически значимое облегчение симптомов и улучшающим качество жизни по сравнению с плацебо.

ARhiSi-1 и ARhiSi-2	
Пациенты с лицевой болью / тяжестью <2 и MSS <12 терапии BNO 1016 480 мг или плацебо	
BNO 1016 (суточная доза – 480 мг)	Плацебо
Включены/рандомизированы	
n=303	n=297
Популяция для оценки безопасности (SEP)	
n=301 Отказались от информированного согласия (n=2)	n=296 Не принимали исследуемый препарат (n=1)
Популяция для полного анализа (FAS)	
n=294 Отсутствуют доступные данные касательно эффективности, отличающиеся от исходных (n=5) Диагноз не подтвержден (n=2)	n=295 Отсутствуют доступные данные касательно эффективности, отличающиеся от исходных (n=1)
Протокольная популяция (PP)	
n=213 Релевантные отклонения от протокола (n=90)	n=220 Релевантные отклонения от протокола (n=77)

Выраженность симптома по MSS при 5-м визите (14-й день)	FAS, среднее (SD)		PP, среднее (SD)	
	BNO 1016 480 мг (n=294)	Плацебо (n=295)	BNO 1016 480 мг (n=213)	Плацебо (n=220)
Насморк	0,62 (0,65) $p^* < 0,0001$	0,86 (0,82)	0,56 (0,63) $p^* < 0,0001$	0,87 (0,85)
Стекание слизи по задней стенке глотки	0,53 (0,71) $p^* < 0,0001$	0,79 (0,85)	0,43 (0,65) $p^* < 0,0001$	0,80 (0,87)
Заложенность носа	0,71 (0,80) $p^* = 0,0028$	0,91 (0,95)	0,61 (0,75) $p^* = 0,0001$	0,80 (0,87)
Головная боль	0,31 (0,62) $p^* < 0,0001$	0,57 (0,85)	0,23 (0,55) $p^* < 0,0001$	0,61 (0,88)
Лицевая боль	0,31 (0,64) $p^* < 0,0003$	0,51 (0,82)	0,23 (0,58) $p^* < 0,0001$	0,56 (0,87)

Примечания: \* – односторонний,  $\alpha = 0,025$ ; SD – стандартное отклонение

Ответ на лечение	FAS		PP	
	BNO 1016 480 мг (n=294)	Плацебо (n=295)	BNO 1016 480 мг (n=213)	Плацебо (n=220)
2-й визит (3-й день)	57,8% $p^* = 0,5455$	55,6%	60,6% $p^* = 0,3243$	55,9%
3-й визит (7-й день)	86,1% $p^* = 0,0076$	78,0%	89,7% $p^* = 0,0002$	76,4%
4-й визит (10-й день)	90,8% $p^* = 0,0002$	80,7%	95,8% $p^* < 0,0001$	80,5%
5-й визит (14-й день)	93,2% $p^* = 0,0016$	85,1%	94,8% $p^* = 0,0002$	83,6%

Примечания: \* – односторонний,  $\alpha = 0,025$

	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 (день 0)	41,24 (13,32)	41,24 (13,52)	40,87 (12,22)	40,06 (12,15)
3-й визит (7-й день)	24,55 (14,71)	27,00 (15,11)	23,09 (13,66)	26,84 (14,67)
5-й визит (14-й день)	12,49 (13,78)	16,41 (16,43)	10,47 (12,10)	16,11 (15,99)
$p^*$	$p = 0,0015$		$p < 0,0001$	

Примечания: \* – односторонний,  $\alpha = 0,025$

Статья печатается в сокращении.

Список литературы находится в редакции.

Материал предоставлен компанией «Бионорика».

