

В.И. Попович, д.м.н., профессор,

И.В. Кошель, к.м.н., Ивано-Франковский национальный медицинский университет

Синупрет® в комплексе с ирригационной терапией для лечения детей с острым поствирусным риносинуситом



В.И. Попович
Д.м.н., профессор

Острый риносинусит (ОРС) представляет собой воспалительное заболевание носа и придаточных пазух носа. Чаще всего он вызывается вирусными инфекциями, главным образом рино- или аденовирусами [1].

ОРС является самоограничивающимся заболеванием, длящимся 7-14 дней. В Украине приблизительно у 54% пациентов с ОРС отмечается самовыздоровление в этот период. 46% пациентов с ОРС испытывают длительное проявление симптомов или осложнений.

➔ ОРС включает в себя вирусную фазу ОРС (обычная простуда) и поствирусную фазу ОРС. В EPOS 2007 термин «невирусный ОРС» был выбран, чтобы указать, что большинство случаев ОРС не являются бактериальными. Однако этот термин привел к путанице, и в руководящих принципах EPOS 2012 термин «поствирусный ОРС» определял то же самое явление. Небольшой процент пациентов с поствирусным ОРС может иметь бактериальный ОРС [2]. Острый поствирусный риносинусит определяется как усиление симптомов через 5 дней или сохранение симптомов через 10 дней с продолжительностью менее 12 недель. Поствирусный ОРС является распространенным заболеванием, обычно возникает после вирусных инфекций верхних дыхательных путей.

Поствирусный ОРС не должен диагностироваться у пациентов с проявлением симптомов менее 10 дней, если не наблюдается выраженного ухудшения симптомов через 5 дней, а также присутствуют признаки сильной боли и повышения температуры тела $>38^{\circ}\text{C}$. Симптомы, наблюдающиеся в течение более 12 недель, указывают на наличие хронического риносинусита.

В соответствии с EPOS, медикаментозное лечение для облегчения симптомов поствирусного ОРС включает в себя топические кортикостероиды, лекарственный препарат растительного происхождения и аспирин. Терапевтическое орошение изотоническим солевым раствором также используется для снижения уровня интраназального давления.

В то время как вирусный ОРС диагностируется очень часто (примерно 6,3 млн случаев установления диагнозов в год только в Германии) [3], количество пациентов с поствирусным ОРС точно не известно. Тем не менее поствирусный ОРС имеет большое социально-экономическое значение. Он приводит к значительным прямым затратам на лечение и косвенным расходам, вызванным потерей трудоспособности и большим количеством дней отсутствия на работе в сравнении с вирусным ОРС [2].

Только около 0,5% случаев ОРС можно охарактеризовать как острый бактериальный риносинусит (ОБРС). Типичными симптомами ОБРС являются гнойные выделения из носа, зубная боль, лицевая боль и односторонняя чувствительность при пальпации в проекции гайморовой

пазухи, ухудшение симптомов после первоначального улучшения, гипертермия и нейтрофильный лейкоцитоз.

Однако ОРС является пятым по частоте установления диагнозом для назначения антибиотиков, хотя доказательства того, что это сокращает продолжительность болезни, отсутствуют. Частое и необоснованное применение антибиотиков приводит к возникновению повышенной резистентности, и по этой причине срочно необходимы альтернативные стратегии лечения, основанные на фактических данных.

Одним из возможных подходов является использование лекарственных препаратов растительного происхождения [4-6].

Потенциальная роль фитотерапии особенно велика в лечении поствирусного ОРС. Поскольку нет доказательств того, что инфекционные факторы играют роль в этиологии поствирусного ОРС, целесообразно проводить симптоматическую или патогенетическую терапию, а не использовать противовирусные препараты и антибиотики.

Общеизвестно, что патогенез поствирусного ОРС заключается в развитии воспаления и связанного с ним отека слизистой оболочки, главным образом в остиомеатальном комплексе (ОМК). Функция мукоцилиарной транспортной системы (МТС) нарушается на фоне нарастающей дисфункции синуса, а также увеличения продукции патологически видоизмененной слизи. Данные изменения приводят к постепенному ухудшению качественного состояния функции ОМК, особенно в том, что касается вентиляции и дренажа придаточных пазух носа.

Предпринимались неудачные попытки лечения поствирусного ОРС с применением нескольких стандартных средств, включая противоотечные, антибактериальные, антисептические, антигистаминные, гомеопатические и муколитические средства. Таким образом, лечение поствирусного ОРС продолжает оставаться актуальной проблемой.

Одним из многообещающих подходов является использование средства, которое способно подавлять целый ряд патологических процессов. Это комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет®, в состав которого входят горечавка, первоцвет вечерний, бузина, вербена и шавель. Доказано, что данное лекарственное средство усиливает активность мерцательного эпителия *in vitro* [7] и обладает противовоспалительной активностью в экспериментах на животных [8]. Препарат имеет широкий спектр фармакологических свойств, включающих в себя муколитическое, секретомоторное, противовирусное, противовоспалительное и иммуномодулирующее действия. Jund и соавт. [9] провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием 386 взрослых пациентов с острым вирусным риносинуситом. Пациенты группы активного лечения принимали суточную дозу фитопрепарата в течение 15 дней 3×160 мг. В группе активного лечения

наблюдались более существенные улучшения по результатам синоназального тестирования, включая итоговый показатель, назальные и риногенные симптомы, а также общее качество жизни.

До сих пор не проводился анализ совместимости сиропа Синупрет® с нормами Национального календаря прививок при лечении поствирусного ОРС у детей школьного возраста (6-11 лет).

В данный момент мы сообщаем об аналогичном исследовании, проведенном Jund и соавт. с участием детей в возрасте 6-11 лет с применением фитотерапии в лекарственной форме в виде сиропа.

План исследования

Указанное наблюдение было проспективным многоцентровым неинтервенционным рандомизированным исследованием по лечению поствирусного ОРС у детей в возрасте от 6 до 11 лет. Сравнивалось лечение с применением комплексной фитотерапии (сиропа Синупрет® в комплексе с ирригационной терапией) и стандартная ирригационная терапия, как резюмируется в таблице 1.

Синупрет® является растительным лекарственным препаратом, широко используемым для лечения различных заболеваний дыхательных путей, включая риносинусит и бронхит. Состав представляет собой смесь, полученную из частей 5 растений: корень горечавки; цветы первоцвета с почечной чашечкой, трава вербены лекарственной, трава шавеля, цветки бузины черной (1:3:3:3:3).

| Группы | Лекарственный препарат | Дозировка |
|----------|--|--|
| Лечение | Терапевтическое орошение (изотонический раствор морской соли) Фитопрепарат, сироп (Синупрет®) Лекарственные препараты (эпизодически): парацетамол, назальные деконгестанты | 4 р/день 3,5 мл, 3 р/день Возрастная дозировка |
| Контроль | Терапевтическое орошение (изотонический раствор морской соли) Лекарственные препараты (эпизодически): парацетамол, назальные деконгестанты | 4 р/день Возрастная дозировка |

Обе группы использовали симптоматические препараты (парацетамол или назальные деконгестанты, если необходимо), в обеих группах применяли терапевтическое орошение изотоническим раствором хлорида натрия 4 р/день. Терапевтическая группа дополнительно получала лекарственный препарат растительного происхождения – сироп Синупрет® – 3 р/день в возрастной дозе 3,5 мл.

Исследуемая популяция

В исследовании участвовали 120 детей (64 мальчика и 56 девочек) в возрасте от 6 до 11 лет (средний возраст

9,4 года) с острым поствирусным риносинуситом. Терапевтическая группа состояла из 65 детей, а контрольная – из 55.

Количество пациентов с симптоматикой длительностью >10 дней и больных, у которых были тяжелые симптомы через 5 дней, указано в таблице 2.

| Группы | Пациенты с симптоматикой длительностью >10 дней | | Пациенты, имевшие тяжелые симптомы через 5 дней | |
|--------------------------|---|-------|---|-------|
| | Количество пациентов | % | Количество пациентов | % |
| Все пациенты, n=120 | 101 | 84,2% | 19 | 15,8% |
| Основная группа, n=65 | 54 | 83,2% | 11 | 16,8% |
| Контрольная группа, n=55 | 47 | 85,4% | 7 | 12,6% |

Критерии включения

Основным критерием включения был острый поствирусный риносинусит с сохранением симптомов в течение 10 дней или их обострением после 5-го дня.

Следующие 5 ключевых симптомов оценивались врачом по шкале тяжести синусита (MSS) от 0 до 4 баллов: выделения из носа, заложенность носа, постназальное затекание, головная боль, лицевая боль, с общим количеством до 15 баллов (из максимально возможной суммы 20 баллов). Интерпретация результатов: 0 – симптом отсутствует, 1 – незначительное проявление, 2 – умеренное, 3 – сильное, 4 – очень сильное.

Критерии исключения

- Применение растительного препарата в течение 30 дней до начала проявления риносинусита.
- Диагноз аллергического риносинусита.
- Установленная непереносимость препаратов первого цвета.
- Тяжелое острое заболевание, требующее госпитализации или лечения антибиотиками.
- Иммунодефицитное состояние.
- Хроническая патология и анатомические аномалии ОМК, которые могут влиять на исход заболевания.
- Показания к применению терапии антибиотиками.
- Нежелательная реакция на исследуемый препарат.
- Нарушение протокола исследования.

Методология исследований

В течение периода наблюдения было проведено 4 визита: визит 1 (день 0), визит 2 (день 5), визит 3 (день 10) и визит 4 (день 14).

Во время каждого визита врач оценивал 5 ключевых симптомов. Кроме того, пациентами ежедневно оценивались выраженность ринореи, головной боли, лицевой боли по шкале от 0 до 4 баллов. Наличие кашля регистрировалось отдельно.

Критерии эффективности

Первичным критерием было улучшение симптомов. Вторичными критериями являлись частота перехода к назначению антибиотиков для оценки прогрессирования поствирусного ОРС в ОБРС.

Анализ данных

Данные были представлены в описательном виде. Различия между двумя группами проверялись при помощи парного теста с использованием двустороннего 95% ДИ со значением $p < 0,05$.

Результаты

Исследуемый контингент

Все 120 пациентов завершили период исследования продолжительностью 14 дней. Пять пациентов в основной группе и 9 пациентов в контрольной группе были исключены по причинам нарушения протокола; данные этих больных не анализировались. Указанное обстоятельство компенсировано за счет набора дополнительных участников.

Терапия антибиотиками

Пять (5/65) пациентов (7,7%) в основной группе были вынуждены принимать антибиотики по сравнению с шестью (6/55) больными (10,9%) в контрольной группе. Данное различие не было статистически значимым ($p > 0,05$). В большинстве случаев (9 пациентов) прием антибиотиков начинался во время 3-го визита из-за многократного повышения температуры тела ($\leq 39^\circ\text{C}$ и выше), повторного ухудшения тяжести симптомов синусита.

Оцениваемые врачом симптомы

Рисунок 1 демонстрирует оценку врачом симптома заложенности носа при визитах 1-4. Обе группы показали сопоставимые симптомы при визите 1 (B1). Во время визита 2 (B2) заложенность носа была значительно меньшей в терапевтической группе, чем в контрольной ($p = 0,041$). С визита 3 (B3) до визита 4 (B4) заложенность носа у участников обеих групп снижалась (до нуля при посещении 4).

На рисунке 2 показана оценка врачом выраженности выделений из носа при визитах 1-4. Различия в показателях во время B2 и B3 являются статистически значимыми ($p < 0,038$).

Выраженность стекания слизи по задней стенке носоглотки согласно оценке врача также была значительно ниже в основной, чем в контрольной группе, во время B2 (1,33 против 0,83; $p = 0,044$).

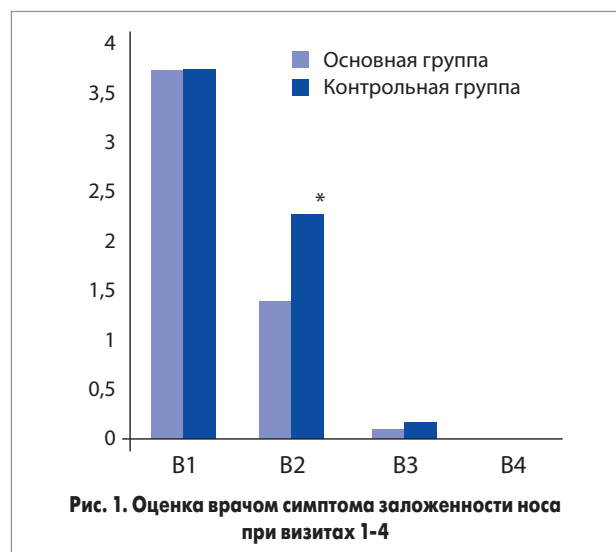


Рис. 1. Оценка врачом симптома заложенности носа при визитах 1-4



Рис. 2. Оценка врачом симптома выделения из носа во время визитов 1-4. Разницы в оценках во время B2 и B3 являются статистически значимыми (p<0,005)

Примечание: * различия достоверны (p<0,05).

Оценка врачом интенсивности головной боли показала, что этот симптом был ниже в основной группе в сравнении с контрольной во время B2 (0,45 против 0,32; p=0,048).

Наблюдалась тенденция к меньшему проявлению лицевой боли в терапевтической группе при B2, но различия не были статистически значимыми (0,27 против 0,42; p=0,1).

Кашель наблюдался у 60,8% пациентов основной группы и у 59,7% больных контрольной группы. На момент визита 2 (день 5) кашель регистрировался у 37,4% пациентов основной группы и у 43,2% больных контрольной группы, но различия не были статистически значимыми.

Оцениваемые пациентами симптомы

Рисунок 3 демонстрирует самооценку ринореи пациентом в течение первых 10 дней лечения. В начале исследования (день 1 и день 2) оценка пациентами в обеих

группах была сопоставима. Значительно меньший уровень выраженности ринореи обнаруживался в основной группе в дни 3, 4, 5, 6 и 7 (для всех случаев p<0,05). Аналогичные результаты получены при самооценке интенсивности головной боли и лицевой боли.

Обсуждение

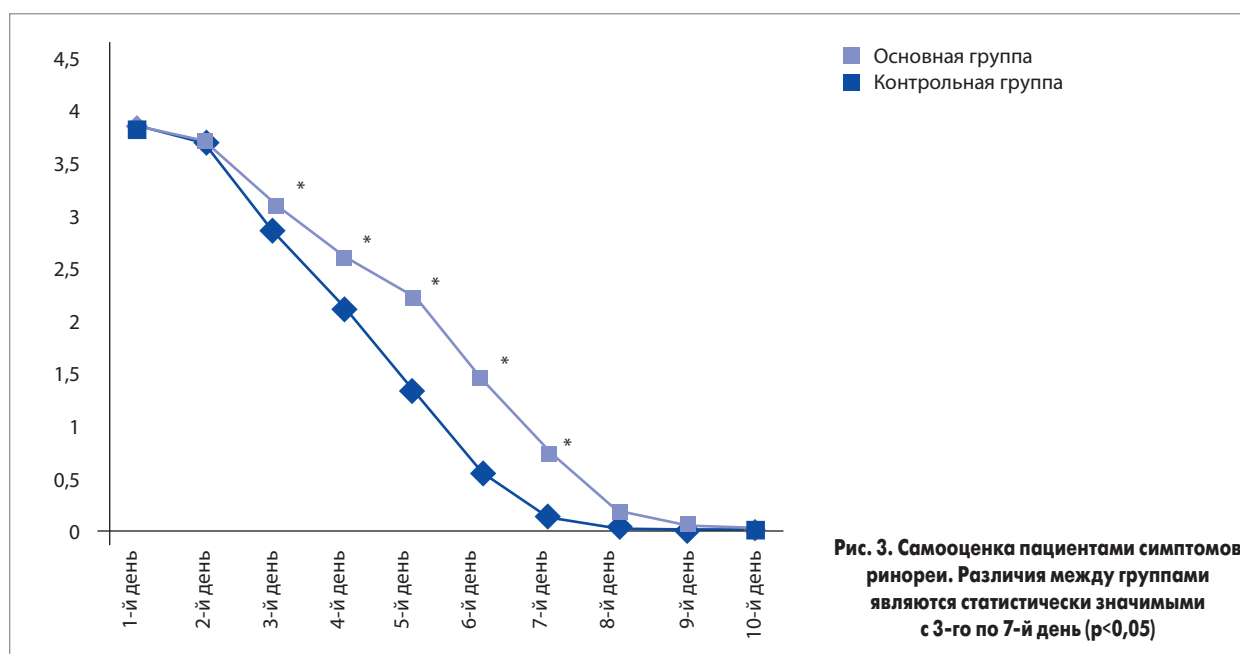
Острый поствирусный риносинусит – это распространенное заболевание, сопровождающееся воспалением слизистых оболочек и придаточных пазух носа [2, 3]. Основными его проявлениями являются воспаление и отек слизистой оболочки, главным образом в ОМК. Функция МТС нарушена на фоне увеличения выделения патологически измененной слизи. Эти симптомы возникают после острой вирусной инфекции и могут рассматриваться как следующая стадия развития заболевания после острого вирусного синусита, когда симптомы сохраняются более 10 дней.

Противовирусное лечение неэффективно. Орошение соевым раствором оказалось эффективным для улучшения симптомов в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях [10]. Международные и украинские рекомендации рассматривают ирригационную терапию как необходимое лечение для обеспечения лучшей мобилизации секрета при всех формах ОРС. Вследствие этих преимуществ мы использовали ирригационное лечение в обеих группах в качестве компонента базовой терапии с местной активностью.

Если будет иметь место ирригационная терапия, то воздействия могут считаться одинаковыми в обеих группах, поскольку параметры групп сопоставимы. Следовательно, оценочные различия в тяжести симптомов между группами лечения могут быть связаны с лекарственным препаратом растительного происхождения.

Дополнительный лекарственный препарат растительного происхождения с множественными системными эффектами может способствовать облегчению симптомов острого поствирусного риносинусита и препятствовать переходу к бактериальному воспалению. В исследованиях *in vitro* и на животных получены данные о том, что комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет® обладает рядом таких воздействий.

Rossi и соавт. [8] исследовали эффекты Синупрета в модели острого воспаления *in vivo*, каррагинининдуцированного плеврита у крыс. Синупрет® значительно уменьшал объем экссудата и количество лейкоцитов в плевральном экссудате. Также наблюдалось снижение уровня экспрессии циклооксигеназы-2, участвующей в формировании провоспалительного простагландина E2. Zhang и соавт. [7] доказали, что Синупрет® способствует усилению трансэпителиального транспорта хлоридов и повышает частоту биения ресничек мерцательного эпителия и толщину слоя жидкости, покрывающей просвет дыхательных путей. В совокупности эти виды воздействий, как правило, улучшают очистку слизистой оболочки.



Исследования *in vitro* доказывают, что одним из базовых механизмов может быть связывание антиоксидантных компонентов лекарственного препарата растительного происхождения с муковисцидозным трансмембранным регулятором проводимости, приводящее к прямой активации и увеличению транспорта хлоридов [11].

В представленном рандомизированном контролируемом исследовании изучалась эффективность Синупрета в купировании симптомов острого поствирусного риносинусита у детей в возрасте от 6 до 11 лет. В сравнении со стандартным лечением значительные улучшения были обнаружены в терапевтической группе по пяти ключевым симптомам, оценивавшимся врачом, и по трем параметрам, оценивавшимся больным. Также наблюдалось сокращение количества пациентов, принимавших антибиотики. Подобные заключения были сделаны в исследовании с участием взрослых пациентов [9].

В течение периода наблюдения ни у одного из пациентов не зарегистрировано нежелательных реакций на Синупрет®. Это подтверждает безопасность его применения у детей.

Ограничения

Это было рандомизированное неинтервенционное наблюдение. Ограничения включают отсутствие вирусологической информации и радиологических исследований.

Синупрет® является эффективным средством для лечения симптомов острого поствирусного риносинусита у детей. Синупрет® также может способствовать уменьшению частоты назначения антибиотиков при этом состоянии, что представляется важным в свете развития бактериальной резистентности. ■

Список литературы находится в редакции.

ИНФОРМАЦИЯ

Источник: Оториноларингология. Восточная Европа, 2017, том 7, № 2.