

В.И. Попович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального медицинского университета; Г.В. Бекетова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности сочетанного применения ирригации солевым раствором и фитопрепарата Синупрет® сироп в лечении острого вирусного риносинусита у детей в возрасте от 6 до 11 лет



В.И. Попович



Г.В. Бекетова

**Острый риносинусит (ОРС) – это самое частое инфекционное заболевание; помимо дискомфорта и снижения качества жизни пациента, оно имеет большое социальное и экономическое значение [1]. Понятие «риносинусит» введено в последние годы, поскольку было доказано, что воспалительный процесс развивается одновременно в полости носа и околоносовых пазухах.**

Каждый случай вирусной инфекции верхних дыхательных путей с симптомами ринита следует расценивать как ОРС. Согласно Европейскому меморандуму о риносинусите и полипах полости носа (EPOS 2012), ОРС, помимо воспаления носовых ходов и околоносовых пазух, характеризуется  $\geq 2$  специфическими симптомами: заложенностью носа или выделениями из носа. Наряду с этим могут наблюдаться боль и чувство давления в лице, а также anosmia/гипосмия [2]. Другие симптомы включают лихорадку, общую слабость и головную боль.

ОРС, как правило, длится от 7 до 14 дней и купируется самостоятельно. Заболевание имеет вирусную (острый вирусный риносинусит) и поствирусную фазы. В EPOS 2007 был выбран термин «вирусный ОРС», чтобы указать, что в большинстве случаев ОРС не является бактериальным. Примерно лишь в 5% случаев ОРС может быть диагностирован как острый бактериальный риносинусит (ОБРС). Типичные симптомы ОБРС включают выделения из носа, одностороннюю лицевую боль или болезненность при пальпации в проекции пазух (у детей старше 9-12 лет), зубную боль, обострение после первоначального улучшения, гипертермию и нейтрофилию.

ОРС занимает 5-е место среди диагнозов по частоте назначения антибиотиков, хотя нет доказательств того, что антибактериальная терапия сокращает длительность заболевания. Частое и необоснованное использование антибиотиков приводит к повышенной резистентности возбудителей, что требует альтернативных методов лечения, основанных на научных доказательствах. Основная причина ОРС в первые 10 дней заболевания – это, как правило, различные вирусы (риновирус, вирус парагриппа типа 1 и 2, коронавирус, вирус гриппа). Все они повышают концентрацию провоспалительных цитокинов и число нейтрофилов [3]. Кроме того, их активность приводит к расстройству мукоцилиарного клиренса в результате повреждения реснитчатого эпителия, а также усиливает выделение вязкого секрета. Эти изменения приводят к постепенному ухудшению состояния остиомеатального комплекса, расстройству вентиляции и нарушениям дренажа из околоносовых пазух. Аналогичная реакция наблюдается при бактериальной инфекции. Как следствие, ОРС можно с большой вероятностью ошибочно диагностировать как бактериальную инфекцию, в результате чего будет необоснованно проводиться антибактериальная терапия, которая не способствует выздоровлению на этой стадии заболевания.

Общепринятая стратегия при лечении острого вирусного риносинусита включает уменьшение тяжести симптомов, максимальное сокращение продолжительности заболевания, профилактику перехода в поствирусный и бактериальный риносинусит, а также предупреждение дальнейшего прогрессирования заболевания с переходом в хроническую форму. Использование антибиотиков, назальных деконгестантов, антигистаминных препаратов, гомеопатических средств и муколитиков при остром вирусном риносинусите не обосновано, так как их польза до сих пор не доказана.

Согласно EPOS 2012, симптоматическая фармакотерапия острого вирусного риносинусита включает лечебные ирригации изотоническим раствором морской соли и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) или жаропонижающие (НПВП, аспирин или парацетамол). Альтернативная стратегия предполагает использование препаратов растительного происхождения, которые способны подавлять ряд патологических процессов [4-6].

Примером может служить комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет®, в состав которого входит горечавка, первоцвет, бузина, вербена и щавель. Доказано,

что этот фитопрепарат усиливает активность мерцательного эпителия in vitro [7], а также проявляет противовоспалительные свойства в экспериментах на животных [8]. Он обладает широким спектром фармакологической активности, включая муколитический, секретомоторный, противовирусный, противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты. Jund и соавт. [9] провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 386 взрослых пациентов с острым вирусным риносинуситом. Группа активного лечения получала фитопрепарат в суточной дозе 3x160 мг в течение 15 дней. В группе активного лечения наблюдалось существенное улучшение по сравнению с группой плацебо согласно результатам синопозального теста, включая общий индекс, назальные симптомы, риногенные симптомы и общее качество жизни.

Исследования эффективности препарата Синупрет® сироп при лечении вирусного ОРС у детей школьного возраста (от 6 до 11 лет) ранее не проводились. В этой статье мы описываем результаты рандомизированного контролируемого исследования эффектов применения препарата Синупрет® в форме сиропа у детей в возрасте от 6 до 11 лет. Наше исследование аналогично исследованию Jund и соавт., проведенному с участием взрослых пациентов.

## Методы План исследования

Это было проспективное многоцентровое интервенционное рандомизированное исследование эффективности лечения вирусного ОРС у детей в возрасте от 6 до 11 лет. В этом исследовании проводилась оценка эффективности комплексной фитотерапии препаратом Синупрет® сироп в сочетании с лечебной ирригацией по сравнению с эффектами стандартной лечебной ирригации (табл.).

Синупрет® – это лекарственный препарат растительного происхождения, который широко применяется для лечения различных заболеваний дыхательных путей, включая риносинусит. Препарат представляет собой смесь из компонентов 5 растений: корня горечавки (*Radix Gentianae*), цветков первоцвета с чашечкой (*Flores Primulae cum Calibus*), цветков бузины (*Flores Sambuci*), травы вербены лекарственной (*Herba Verbenae*) и щавеля (*Herba Rumicis*) (1:3:3:3:3).

Обе группы получали препараты для симптоматической терапии (парацетамол или средства против заложенности носа, если необходимо). В обеих группах проводились лечебные ирригации изотоническим раствором морской соли 4 р/день. Группа фитопрепарата дополнительно получала Синупрет® сироп 3 р/день в дозе 3,5 мл соответственно возрасту.

## Исследуемая популяция

Исследуемая популяция была представлена 184 детьми (98 мальчиков и 86 девочек). С помощью непрозрачных запечатанных и последовательно пронумерованных конвертов 96 детей были распределены в группу препарата Синупрет®, 88 детей – в контрольную группу.

## Критерии включения

Основными критериями включения были острый вирусный риносинусит с острыми симптомами продолжительностью до 48 ч и общей оценкой тяжести синусита от 8 до 15 баллов по шкале оценки тяжести основных симптомов синусита (Major Sinusitis Severity, MSS). С целью определения балльной оценки по шкале

MSS врачи оценивали 5 основных симптомов (от 0 до 4 баллов для каждого из симптомов; максимальная суммарная балльная оценка по шкале MSS – 20 баллов): выделения из носа, заложенность носа, стекание слизи по задней стенке глотки, головная боль, лицевая боль (0 – отсутствует, 1 – легкая, 2 – умеренная, 3 – тяжелая, 4 – очень тяжелая).

## Критерии исключения

- Применение лекарственного препарата растительного происхождения в пределах 30 дней до первого проявления риносинусита
- Диагноз аллергического риносинусита
- Подтвержденная непереносимость препаратов первоцвета
- Тяжелое острое заболевание, требующее госпитализации или лечения антибиотиками
- Использование препаратов кортикостероидов для местного применения
- Иммунодефицит
- Хроническая патология и нарушения анатомии остиомеатального комплекса, которые могут повлиять на исход заболевания

## Методология

В течение исследования были выполнены 4 визита: визит 1 (день 0), визит 2 (день 5), визит 3 (день 7) и визит 4 (день 10). Оценку симптомов выполняли врачи и пациенты.

Врачи в рамках каждого визита оценивали 5 основных симптомов (от 0 до 4 баллов для каждого симптома): выделения из носа, заложенность носа, стекание слизи по задней стенке глотки, головная боль, лицевая боль. Кроме того, пациенты и их родители ежедневно оценивали основные жалобы (ринорея, головная боль и лицевая боль) по 10-балльной визуальной аналоговой шкале (ВАШ).

## Критерии эффективности

Основным критерием было уменьшение выраженности симптомов. Дополнительными критериями служили частота перехода к назначению антибиотиков, обострение после 5-го дня или стойкое сохранение симптомов после 10-го дня, а также продолжение заболевания.

## Статистический анализ

Был проведен описательный анализ данных. Различия между группами оценивали с помощью парного t-критерия с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ) и значением  $p < 0,05$ , свидетельствующим о статистической значимости различий.

## Результаты Исследуемая популяция

Весь период исследования (10 дней) прошли 169 из 184 пациентов. Четыре пациента из группы препарата Синупрет® и 12 пациентов из контрольной группы были исключены из исследования в связи с нарушением протокола, и данные этих пациентов были исключены из анализа. Таким образом, в анализ были включены данные 92 пациентов из группы препарата Синупрет® и 76 пациентов из контрольной группы.

## Результаты контрольного наблюдения

К визиту 4 (день 10) у 1 пациента (1,08%) из группы препарата Синупрет® и 4 пациентов (5,26%) из контрольной группы симптомы заболевания сохранялись или обострились после 5-го дня при отсутствии признаков воспаления, вызванного бактериальной инфекцией. У этих пациентов был диагностирован поствирусный риносинусит. Однако выявленные различия не были статистически значимыми. Аналогичная тенденция без статистически существенных различий наблюдалась для сроков выздоровления (в группе препарата Синупрет® длительность заболевания составляла 7,85 сут, в контрольной группе – 8,88 сут).

## Антибактериальная терапия

В целом в группе препарата Синупрет® антибиотики пришлось принимать 2 пациентам (2,17%), в контрольной группе – 4 пациентам (5,26%). Эта разница не была статистически существенной ( $p > 0,05$ ). Во всех случаях (6 пациентов) антибактериальная терапия была назначена во время визита 3 в связи с повышенной температурой тела ( $\geq 39^\circ\text{C}$ ) и обострением симптомов синусита.

Продолжение на стр. 26.

Таблица. Лечение в рамках исследования

Группы	Лекарственный препарат	Доза	Длительность
Синупрет®	• Лечебная ирригация (изотонический раствор морской соли)	4 р/день	10 дней
	• Фитопрепарат, сироп (Синупрет®)	3,5 мл 3 р/день	
	• Препараты для симптоматической терапии (парацетамол, противоотечные средства) по показаниям	Доза в зависимости от возраста	
Контроль	• Лечебная ирригация (изотонический раствор морской соли)	4 р/день	10 дней
	• Препараты для симптоматической терапии (парацетамол, противоотечные средства) по показаниям	Доза в зависимости от возраста	

В.И. Попович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии и офтальмологии с курсом хирургии головы и шеи Ивано-Франковского национального медицинского университета;  
Г.В. Бенетова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детских и подростковых заболеваний Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

## Результаты рандомизированного контролируемого исследования эффективности сочетанного применения ирригации солевым раствором и фитопрепарата Синупрет® сироп в лечении острого вирусного риносинусита у детей в возрасте от 6 до 11 лет

Продолжение. Начало на стр. 25.

### Оценка симптомов врачами

На рисунке 1 показаны результаты врачебной оценки (при риноскопии) выраженности заложенности носа в динамике в рамках визитов 1-4.

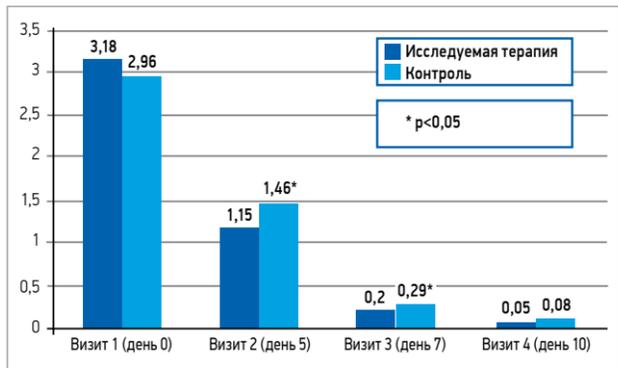


Рис. 1. Оценка врачами динамики заложенности носа в рамках визитов 1-4. Средняя балльная оценка (шкала MSS: 0-4 балла)  
Примечание: \*  $p < 0,05$ ; существенная разница между группами.

На момент визита 1 выраженность симптомов в группах была примерно одинаковой.

На момент визита 2 и визита 3 в группе препарата Синупрет® заложенность носа была значительно менее выражена по сравнению с контрольной группой ( $p=0,044$  и  $p=0,048$  соответственно). В период между визитом 3 и визитом 4 наблюдалось дальнейшее уменьшение выраженности заложенности носа в обеих группах, и к визиту 4 этот симптом у пациентов отсутствовал.

На рисунке 2 представлены результаты оценки врачами выделений из носа в рамках визитов 1-4.

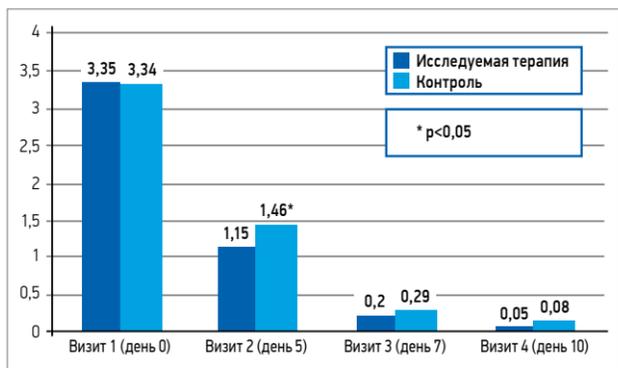


Рис. 2. Оценка врачами выделений из носа в рамках визитов 1-4. Средняя балльная оценка (шкала MSS: 0-4 балла)  
Примечание: \*  $p < 0,05$ ; существенная разница между группами.

Разница показателей, зарегистрированных для визита 2, является статистически значимой ( $p=0,037$ ). На момент визита 3 и визита 4 отмечалось дальнейшее уменьшение выраженности этого симптома, хотя различия между группами больше не были статистически существенными. На рисунке 3 можно видеть, что на момент визита 2 врачи оценивали стекание слизи по задней стенке глотки (при фарингоскопии) в группе препарата Синупрет® как менее выраженное по сравнению с контрольной группой (1,02 против 1,51 балла;  $p=0,034$ ). На момент визита 3 и визита 4 в обеих группах наблюдалось дальнейшее уменьшение выраженности симптомов при отсутствии статистически существенных различий.

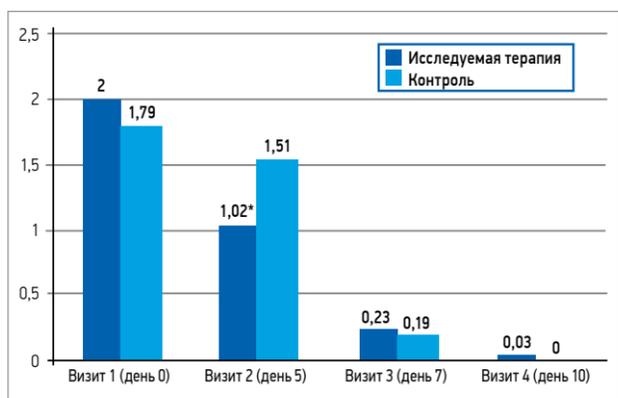


Рис. 3. Оценка врачами стекания слизи по задней стенке глотки в динамике. Средняя балльная оценка (шкала MSS: 0-4 балла)  
Примечание: \*  $p < 0,05$ ; существенная разница между группами.

Оценка врачами выраженности головной боли при визите 2 также показала, что этот симптом был несколько менее тяжелым в группе препарата Синупрет® по сравнению с контрольной группой (0,3 против 0,4), однако разница была незначительной. Оценка лицевой боли не выявила статистически существенных

различий между группами. На рисунке 4 показаны результаты обобщенной оценки (в баллах) врачами тяжести синусита по всем 5 симптомам. На момент визита 2 (день 5) отмечалась существенная разница между группами ( $p=0,037$ ) с преимуществом в группе исследуемой терапии.

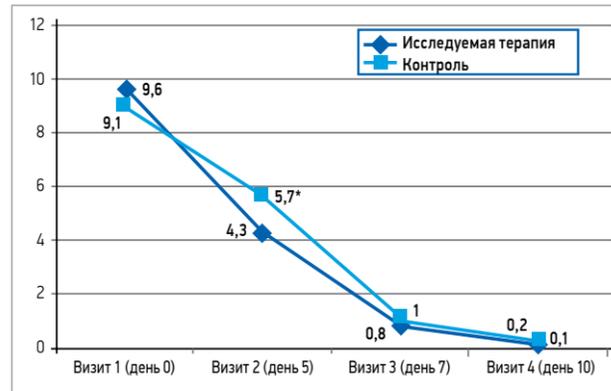


Рис. 4. Оценка врачами тяжести синусита по всем 5 симптомам. Средняя суммарная балльная оценка (шкала MSS: 0-20 баллов)  
Примечание: \*  $p < 0,05$ ; существенная разница между группами.

Уменьшение выраженности симптомов сохранялось с течением времени. Вместе с тем межгрупповые различия перестают быть статистически существенными на момент визита 3 и визита 4.

### Оценка симптомов пациентами

На рисунке 5 представлены результаты самостоятельной оценки пациентами (с помощью родителей) их состояния (средняя оценка) за первые 10 дней лечения по 3 симптомам: ринорея, лицевая и головная боль (от 0 до 10 баллов для каждого симптома).

В начале исследования (дни 1-4) результаты оценки, выполненной пациентами, были сходными в обеих группах. Существенно меньшая выраженность основных жалоб наблюдалась в группе препарата Синупрет® в дни с 5-го по 8-й ( $p < 0,05$  во всех случаях). В целом результаты самостоятельной оценки пациентами симптомов в динамике соответствуют результатам оценки, выполненной врачами, на момент визита 2 (статистически существенная разница между группами).

### Обсуждение

Острый вирусный риносинусит – это широко распространенное заболевание, составляющее существенную с экономической точки зрения проблему, которое сопровождается воспалением слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [1, 2]. В настоящее время не существует золотого стандарта терапии ОРС. Антибиотики для лечения неосложненного ОРС не показаны. Рандомизированные плацебо-контролируемые исследования подтвердили эффективность применения ирригаций солевым раствором для уменьшения выраженности симптомов заболевания [10]. В 2016 г. в национальные клинические рекомендации Украины по лечению ОРС был включен комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет®. Накоплен обширный опыт исследований in vitro и in vivo, свидетельствующий, что фитопрепарат Синупрет® обладает комплексным действием: противовоспалительным эффектом [8]; стимулирующим влиянием на трансэпителиальный транспорт хлоридов и увеличение частоты биения ресничек мерцательного эпителия [7, 11]; противовирусной активностью [12].

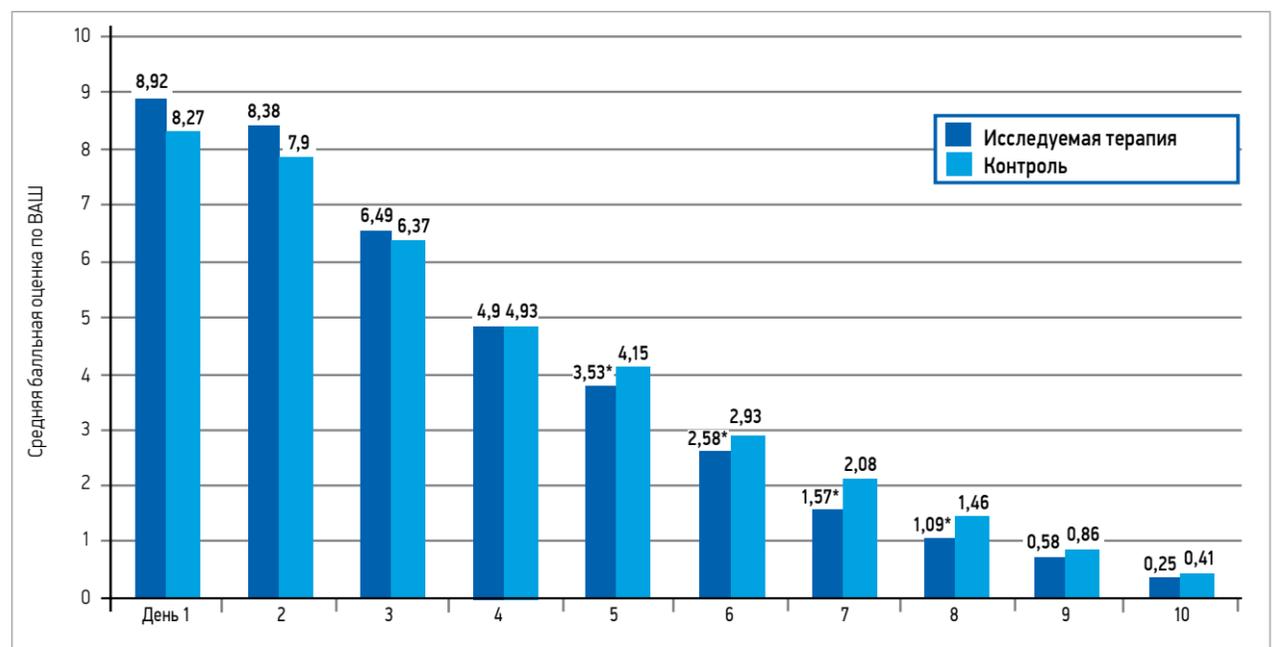


Рис. 5. Оценка пациентами собственного состояния в течение первых 10 дней лечения по 3 симптомам (ринорея, лицевая и головная боль)  
Примечание: \*  $p < 0,05$ ; существенная разница между группами.

До сих пор было мало известно о положительных эффектах фитопрепаратов при лечении ОРС у детей. В нашем предыдущем исследовании была изучена эффективность препарата Синупрет® у детей с острым поствирусным риносинуситом и продемонстрирован положительный эффект [13]. Результаты настоящего исследования свидетельствуют об эффективности применения фитопрепарата Синупрет® сироп (по 3,5 мл 3 р/день) для лечения острого вирусного риносинусита у детей в возрасте от 6 до 11 лет. Применение этого лекарственного препарата растительного происхождения в сочетании с ирригациями солевым раствором и симптоматической терапией обеспечивает раннее купирование симптомов и большую частоту полного излечения без применения антибактериальных препаратов. В нашем исследовании ирригации использовались в обеих группах как компонент базисной терапии с локальной активностью. Влияние ирригаций можно считать одинаковым в обеих группах, поскольку групповые характеристики сопоставимы.

Следовательно, выявленные межгрупповые различия в тяжести симптомов в динамике можно связать с действием исследуемого фитопрепарата. Дополнительная терапия фитопрепаратом с комплексным системным действием может использоваться для облегчения симптомов острого вирусного риносинусита, а также может предупреждать трансформацию в бактериальную инфекцию или поствирусный риносинусит. По сравнению со стандартной терапией в группе препарата Синупрет® наблюдалось значительное улучшение по данным врачебной оценки для 3 из 5 основных симптомов, а также уменьшение заложенности носа по данным оценки пациентами. В целом результаты оценки симптомов в динамике, выполненной врачами и пациентами, были схожими. Также были отмечены уменьшение числа пациентов, получавших антибиотики, тенденция к сокращению длительности заболевания и частоты трансформации заболевания в поствирусный риносинусит. Однако разница, выявленная для этих 2 показателей, не была признана статистически значимой. В исследовании с участием пациентов с поствирусным риносинуситом были получены сходные результаты [12]. В настоящем исследовании нежелательных реакций на препарат Синупрет® сироп не было ни у одного из пациентов. Этот факт может быть связан со сравнительно малым числом участников, однако он свидетельствует о хорошей переносимости препарата в форме сиропа при использовании у детей.

### Ограничения

Это было открытое рандомизированное интервенционное исследование. Ограничением является отсутствие вирусологических и рентгенологических данных. Кроме того, малый объем выборки ограничивает точность результатов оценки длительности заболевания и частоты назначения антибиотиков в исследуемых группах.

### Выводы

Синупрет® является эффективным средством для лечения острого вирусного риносинусита у детей, он также ускоряет регрессию основных симптомов заболевания.

Синупрет®, кроме того, способствует уменьшению частоты применения антибиотиков при этом состоянии и снижает вероятность прогрессирования болезни с переходом в фазу поствирусного риносинусита. Этот эффект представляется важным, учитывая потребность в сокращении необоснованного назначения антибиотиков и ограничении развития бактериальной резистентности.

Список литературы находится в редакции.

Clinical Phytoscience, 2018; 4: 21.

Нежить? Синусит?

**Синупрет® екстракт**

4 - кратна концентрація\*



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

## Лікування гострого риносинуситу<sup>4</sup>

**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. Протипоказання: Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Побічні ефекти: інколи спостерігаються шлунково-кишкові розлади, реакції підвищеної чутливості шкіри та алергії.

1-2. 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.

4. Рекомендації МОЗУ з лікування ГРС від 11.02.2016 №85.

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

**Синупрет® екстракт.** Р.П. № UA/15267/01/01 від 15.08.16.

**Виробник:** Біонорика (Німеччина).

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, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



корінь  
генціани



квітки  
бузини



квітки  
первоцвіту  
з чашечкою



трава  
вербени



трава  
щавлю