

Ефективність рослинного лікарського засобу BNO 1016 у лікуванні гострого риносинуситу в контексті раціональної антибіотикотерапії

Гострий риносинусит (ГРС) являє собою інфекцію верхніх дихальних шляхів, поширеність якої протягом 1 року становить 6-15% [1]. Велика кількість звернень пацієнтів до лікарів первинної ланки створює значний економічний тягар для системи охорони здоров'я [2]. В Європі, наприклад, 1-2% звернень до лікарів зумовлено підозрою на ГРС [1]. У США на частку ГРС припадає 2-10% звернень до лікарів первинної медичної допомоги й отоларингологів [3]; прямі витрати, пов'язані з ГРС, у 2000 р. оцінювалися майже в 6 млрд доларів США [4].

Хоча зазвичай ГРС є наслідком вірусної застуди, його часто лікують антибіотиками (АБ) [5]. Надмірне використання АБ, особливо без показань, спричиняє розвиток антибіотикорезистентності, що вважається світовою проблемою [6]. Згідно з чинними настановами ГРС слід лікувати симптоматично за допомогою деконгестантів (<10 днів), нестероїдних протизапальних препаратів / парацетамолу, цинку (в разі потреби), вітаміну С, сольових спреїв / полоскань або рослинних лікарських засобів (ЛЗ) [1, 3, 7].

Синупрет® екстракт є препаратом рослинного походження для лікування ГРС; він містить спеціальний сухий екстракт BNO 1016 кореня генціани (*Gentiana lutea L.*), квіток первоцвіту (*Primula veris L.*), трави щавлю (*Rumex crispus L.*), квіток бузини (*Sambucus nigra L.*) та трави вербени (*Verbena officinalis L.*). BNO 1016 або BNO 1011 (те саме, що й BNO 1016, але без допоміжних речовин) притаманні мукосекретолітичні та секретомоторні [8-11], протизапальні [12, 13], противірусні [14, 15] властивості, добре доведені *in vitro* й *in vivo*. Але як щодо результатів клінічних досліджень з оцінки ефективності цього ЛЗ?

Ефективність BNO 1016 уже оцінено у двох рандомізованих плацебо-контрольованих подвійних сліпих багатоцентрових клінічних дослідженнях, які відповідали вимогам Належної клінічної практики (GCP) та проводилися в Німеччині. Клінічне випробування ARhiSi-1 фази ІІ/ІІІ з вибору оптимального режиму дозування [20] довело ефективність за кількома вторинними кінцевими точками. Наприклад, за шкалою основних симптомів (Major Symptom Score, MSS) – часто використовуваною комбінованою шкалою, яка заснована на оцінці 5 основних ознак риносинуситу: ринореї (виділень із носа), постназального синдрому, закладеності носа, головного болю та болю/тиску в обличчі [4, 21]. В іншому підтверджувальному клінічному дослідженні ARhiSi-2 ІІІ фази оцінювали показники MSS як первинну кінцеву точку. BNO 1016 продемонстрував перевагу над плацебо із середньою різницею в $1,03 \pm 0,24$ бала ($p=0,0008$) за показниками шкали MSS на 14-й день терапії [22]. Новий метааналіз двох рандомізованих клінічних досліджень проведено з метою отримання доведеної відповіді на запитання «Чи може BNO 1016 працювати?». Результати проспективного когортного

дослідження, заснованого на даних реальної клінічної практики, дають уявлення про те, чи «працює» BNO 1016 та чи може його прийом сприяти зменшенню нераціональної антибіотикотерапії ГРС.

Матеріали та методи

Ми провели метааналіз клінічних досліджень ARhiSi-1 (EudraCT № 2008-002794-13) та ARhiSi-2 (EudraCT № 2009-016682-28) із загальною кількістю 676 пацієнтів, аналізуючи зниження показників шкали MMS і покращення значень тесту «Синоназальні результати-20» (Sino-Nasal Outcome Test 20, SNOT-20) на тлі застосування рослинного ЛЗ BNO 1016. Нами виконане ретроспективне когортне дослідження ($n=203\ 382$), у якому порівнювали реальну ефективність BNO 1016 у зменшенні ГРС-асоційованих несприятливих наслідків порівняно із застосуванням АБ, деяких інших загальноприйнятих методів терапії.

Результати

Метааналіз здатності BNO 1016 полегшувати ознаки ГРС і покращувати якість життя, пов'язану зі здоров'ям, у разі ГРС

Метааналіз ґрунтується на результатах лікування 676 пацієнтів, які брали участь у дослідженні ARhiSi-1, ARhiSi-2 й отримували 480 мг BNO 1016 або плацебо. У пацієнтів, які приймали BNO 1016, на 14-й день лікування значно покращилися значення шкали MSS порівняно з хворими із загальною популяцією, котрі отримували плацебо (зниження до 2,5 vs 3,5 балів). Середньоквадратична різниця (СКР) значень MSS між пацієнтами, які отримували BNO 1016, та хворими, які приймали плацебо, становила -1,9 ($p<0,0001$). У підгрупі пацієнтів із помірними/тяжкими симптомами за шкалою MSS, оціненими до початку терапії ($MSS \geq 10$), тобто в осіб із тяжким перебігом ГРС, спостерігали навіть значніше покращення: середній показник MSS в основній групі становив 2,4 vs 4,1 бала в групі плацебо; на 14-й день терапії СКР становила -2,3 бала ($p<0,0001$). У підгрупі пацієнтів із мінімальними/помірними ознаками ГРС згідно з вихідними даними MSS покращення було менш вираженим, але статистично вірогідним порівняно з плацебо (СКР -0,7; $p=0,016$).

Якість життя пацієнтів оцінювали за опитувальником SNOT-20, оскільки на момент проведення дослідження була доступна німецькомовна версія анкети. На 14-й день терапії загальний бал за шкалою SNOT-20 у групі BNO 1016 був вірогідно нижче за такий у групі плацебо (12,3 vs 15,8 бала). СКР (-3,5) між цими двома показниками була статистично вірогідною ($p=0,001$). У підгрупі пацієнтів із помірними/тяжкими симптомами згідно з вихідними значеннями MSS (≥ 10), які приймали BNO 1016, покращення шкали SNOT-20 на 14-й день терапії також було вираженішим порівняно з плацебо: 12,3 vs 18,7 бала відповідно; СКР між двома групами становила -4,9 бала ($p=0,0158$). В осіб із мінімальними/легкими ознаками ГРС згідно з вихідними значеннями MSS також спостерігали покращення, але менш виражене (12,3 vs 14,5 бала; СКР -2,1; $p=0,0932$).

Щодо безпеки, то відсоток пацієнтів, які повідомили принаймні про 1 небажане явище, був вищий у групі плацебо, ніж у групі BNO 1016. Загалом переносимість лікування була оцінена як дуже добра.

Аналіз реальних даних щодо ефективності BNO 1016 у хворих на ГРС

Із метою визначення реальної ефективності BNO 1016 у разі ГРС проаналізовано результати ретроспективного когортного дослідження з використанням бази даних IMS® Disease Analyzer. Загалом в аналіз включено дані 203 382 пацієнтів із діагнозом ГРС, установленим лікарем загальної практики ($n=120\ 178$) або отоларингологом ($n=83\ 204$) протягом січня 2012 р. – грудня 2020 р. Результати терапії ГРС за допомогою BNO 1016 протягом 365 днів порівнювали з 9 іншими загальноприйнятими способами лікування (переважно АБ у вигляді моно- чи комбінованої терапії), які є найпоширенішими схемами терапії ГРС у повсякденній клінічній практиці, хоча частково не мають схвалених показань до застосування. Щодо основних результатів: аналізували призначення АБ протягом перших 30 днів і наступних 31-365 днів, видані тривалі лікарняні листи (≥ 7 днів).

Більшість пацієнтів ($n=94\ 756$) продовжували отримувати монотерапію АБ як початкове лікування ГРС; 49 213 приймали АБ у комбінації з іншими ЛЗ. Майже всі пацієнти, які приймали АБ (моно- чи комбінована терапія) з початку дослідження, мали значно вищий ризик призначення АБ протягом наступних 30 днів після початку терапії порівняно з групою BNO 1016. Майже всі пацієнти, яким призначали моно- чи комбіновану терапію АБ, мали вірогідно вищий ризик призначення АБ протягом наступних 31-365 днів. Відношення шансів (ВШ) призначення АБ у майбутньому було досить високим і становило 2,25-3,54. Лікування топічними інгаляційними кортикостероїдами супроводжувалося достовірно високим ризиком призначення АБ (ВШ 1,57). На противагу цьому лікування BNO 1016 лише у 2,1% випадків асоціювалося з необхідністю призначення АБ для лікування ГРС протягом усього періоду спостереження. Отже, жодна терапія не показала кращих результатів (ВШ <1), аніж монотерапія BNO 1016, у запобіганні майбутній антибіотикотерапії.

Крім того, проаналізовано лікарняні листи тривалістю ≥ 7 днів, видані протягом перших 30 днів. На відміну від інших кінцевих точок дані щодо лікарняних листів аналізували лише для пацієнтів віком 18-65 років, діагноз яких було встановлено лікарем загальної практики. Порівняно з BNO 1016 застосування інших методів лікування асоціювалося зі значно вищим ВШ тривалого перебування на лікарняному (≥ 7 днів): 1,09-1,55. Прийом топічними інгаляційними кортикостероїдів асоціювався зі значним зниженням ризику тривалого (≥ 7 днів) перебування на лікарняному (ВШ 0,68). Отже, терапія BNO 1016 супроводжується значно меншим або еквівалентним ризиком тривалого перебування на лікарняному (≥ 7 днів) порівняно з іншими методами терапії.

Висновки

Результати метааналізу, представлені в цій роботі, підтверджують клінічну ефективність і демонструють дієвість рослинного ЛЗ BNO 1016 у реальній клінічній практиці. Цей препарат є цінним, ефективним із позицій доказової медицини способом лікування ГРС, коли призначення АБ не показано.

Bittner C. et al. Efficacy and effectiveness of the herbal medicinal product BNO 1016 in the management of acute sinusitis in the context of antibiotic stewardship. *Postgrad. Med.* 2023; 135 (6): 607-614. doi: 10.1080/00325481.2023.2234274.

Переклала з англ. **Тетяна Можина**



НЕЖИТЬ? СИНУСИТ?

Синупрет® екстракт

- усуває нежить¹
- полегшує носове дихання²
- запобігає ускладненням³

ЛІКУЄ НЕЖИТЬ, А НЕ МАСКУЄ СИМПТОМИ

СИНУПРЕТ® ЕКСТРАКТ таблетки, покриті оболонкою № 20. Р. П. № UA/15267/01/01. 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. 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) РМБ, 2011, № 5, Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 19-23; Додатність застосування фітопрепарату Синупрет при лікуванні гострих респіраторних вірусних інфекцій у дітей (С.Клюшнікова), Medical Nature № 4 (12) 2012 стр. 24-26. Виробник: Бйонорика СЕ (Німеччина), ТОВ «Бйонорика», 02095, м. Київ, вул. Княжий Затон, 9, тел.: (044) 594-66-88, 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.