

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

Р. Юнд, М. Мондиглер, Х. Штаммер, П. Стиерна, К. Бахерт

Госпиталь Гентского университета, Гент, Бельгия

Цель исследования: анализ обобщенных данных по эффективности, полученных в ходе двух сходных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Безопасность препарата оценивали на основе индивидуальной оценки пациентов.

Материалы и методы. Эффективность терапии оценивали у 589 пациентов. Лечение проводили путем перорального приема 3×160 мг BNO 1016 (n=294) или 3×1 таблетка плацебо (n=295) в течение 15 дней. В ходе обоих исследований пациенты прошли 5 визитов в исследовательских центрах. Симптомы оценивали в соответствии с Европейскими рекомендациями по риносинуситу и назальному полипозу 2012 г. (EPOS 2012). Ультрасонографию использовали для подтверждения диагноза в начале лечения и ремиссии симптомов при последнем визите. Эффективность оценивалась исследователем в виде среднего значения по шкале выраженности основного симптома (MSS) в конце лечения (визит 5, день 14). Пациенты сообщали о симптомах и социальных/эмоциональных последствиях риносинусита, пользуясь немецкой адаптированной версией специальной анкеты шкалы качества жизни, обусловленного состоянием здоровья, состоящей из 20 вопросов (SNOT-20, Sino-Nasal Outcomes Test, German Adapted Version).

Результаты. За период лечения значения MSS улучшились в среднем на 10,02±1,61 балла до 2,47±2,55 для BNO 1016 и на 9,87±1,52 балла до 3,63±3,63 для плацебо. Различия между группами лечения в конце терапии (1,16±3,14 балла; p<0,0001) и качество жизни по оценкам пациентов (p=0,0015) были статистически значимыми, в пользу BNO 1016.

Заключение. Ежедневный прием 480 мг вещества BNO 1016 в течение 15 дней является эффективным лечением острого вирусного риносинусита.

Ключевые слова: сухой экстракт, шкала выраженности основного симптома, MSS, SNOT-20, EPOS 2012, ультрасонография.

Острый ринит является первой стадией развития риносинусита. Грань между острым и хроническим риносинуситом в основном определяется продолжительностью заболевания, а не специфическими симптомами. В соответствии с определениями в EPOS 2012, острый риносинусит (ОРС) полностью вылечивается, без остаточных симптомов, через 12 нед, тогда как при хроническом риносинусите после этого периода один или несколько симптомов остаются. Острый вирусный риносинусит длится менее 10 дней, а острый поствирусный риносинусит – более 10 дней. В последнем случае часто можно видеть картину двухфазного течения с сохранением или ухудшением симптомов к концу 10-дневного периода.

Основной причиной ОРС являются главным образом ряд вирусов (риновирусы, вирусы парагриппа-1 и -2, коронавирус и вирусы гриппа), все они повышают концентрацию провоспалительных цитокинов и нейтрофилов [2]. Подобный тип реакции встречается при бактериальной инфекции. Таким образом, ОРС без труда можно ошибочно диагности-

ровать как бактериальную инфекцию и, следовательно, лечить антибиотиками, которые на этой стадии болезни не способствуют излечиванию.

ОРС является самым распространенным инфекционным заболеванием и имеет огромное социально-экономическое влияние на общество, помимо индивидуального дискомфорта с пониженным качеством жизни [3]. Стратегией лечения является снижение тяжести симптомов, минимизация продолжительности заболевания и предотвращение осложнений, а также дальнейшего развития в хроническую болезнь.

В последние годы предложен новый способ лечения ОРС – фитотерапевтические препараты [4–6]. BNO 1016 (действующее вещество препарата Синупре® экстракт, Бионорика СЕ, Ноймаркт, Германия) является новым препаратом на основе сухого экстракта фиксированной комбинации пяти растительных компонентов, содержащих корень горечавки (*Gentianae radix*), цветки первоцвета (*Primula flos*), траву шавеля (*Rumicis herba*), цветки бузины черной (*Sambuci Flos*) и траву вербены (*Verbenae herba*) в соотношении 1:3:3:3:3. Препарат является стандартизированным высокодозированным продуктом для лечения ОРС. Фармакологические исследования показали, *in vitro* и на животных моделях, что BNO 1016 обладает противомикробным и противовирусным эффектами, включая секретолитическую и противовоспалительную активность [6]. Предыдущая фаза 2b/3 исследования документально зафиксировала позитивную эффективность и безопасность BNO 1016 при суточной дозе 160 мг (прием трижды в день) в течение 15 дней [7]. Это было подтверждено в последующей подтверждающей фазе 3-го исследования [8].

Чтобы подтвердить наблюдаемый эффект лечения для большего количества пациентов, в ходе настоящей оценки были объединены данные фазы 2b/3 (код ARhiSi-1) и фазы 3 (код ARhiSi-2). Для анализа обследовали 589 пациентов, у которых сравнивали эффективность 480 мг BNO 1016 в день (3×160 мг) с плацебо при лечении ОРС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для изучения объединенных данных применяли критерии включения в исследование ARhiSi-2. Для анализа привлекали взрослых амбулаторных пациентов обоих полов в возрасте >18 и <75 лет с клиническим диагнозом ОРС (МКБ-10: J01.9), подтвержденным УЗИ верхнечелюстных пазух для всех пациентов. ОРС был определен внезапным появлением 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 длиться в течение 3 дней или менее. Все включенные пациенты должны были иметь проверенное исследователем значение MSS >8 и <12 баллов (из максимальных 15 баллов). Кроме того, должна присутствовать заложенность носа и легкая/умеренная лицевая боль / ощущение тяжести (>1 и <2 баллов). Наличие лицевой боли снизили до умеренной, чтобы ограничить включение пациентов только с неосложненным ОРС.

Были исключены пациенты, которых лечили кортикостероидами или антибиотиками (локально или систематически) в течение 4 нед перед первым визитом к исследователю («визит включения»). Кроме того, не включали людей, принимавших лекарства от обычных симптомов простуды, иммуномодулирующие препараты (за 7 дней до включения), беременных или кормящих грудью и людей с тяжелыми заболеваниями почек или печени, тяжелыми соматическими или неврологическими, и/или психиатрическими заболеваниями.

Дизайн анализа

Анализ базируется на двух одинаковых проспективных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, мультицентровых исследованиях с параллельными группами, проведенных в 2009–2010 гг. в 37 центрах (16 специалистов по оториноларингологии, 21 специалист по внутренним болезням и врачи общего профиля) по всей Германии. Во время первого визита в день 0 в исследование включали амбулаторных пациентов, страдающих от ОРС, рандомизировали на группы и брали письменное информированное согласие. Пациенты принимали 3×160 мг BNO 1016 или 3×1 таблетка плацебо в течение 15 дней. Распределение лечения в обоих исследованиях провели в соотношении 1:1. Ни участники, ни исследователь не знали, какой препарат им дают, проводя лечение двойным слепым способом.

В ходе лечения пациенты фиксировали свои симптомы ежедневно. При каждом визите в центр исследования (дни 3, 7, 10 и 14; визиты 2, 3, 4, и 5 соответственно) исследователь оценивал пять симптомов MSS и ответ на лечение. Кроме того, во время визитов пациенты заполняли анкету шкалы качества жизни, обусловленного состоянием здоровья (SNOT-20 GAV) [9].

УЗИ околоносовых пазух проводили в ходе обоих исследований при первом визите, чтобы подтвердить диагноз. УЗИ в конце лечения (визит 5) проводили лишь при втором исследовании.

Исследования были одобрены немецким регуляторным органом и получили положительное заключение от Комитета по этике; структура исследований соответствует Хельсинкской декларации и согласованному трехстороннему руководству по Надлежащей клинической практике (CPMP/ICH/135/95).

Анализ эффективности

Критерии эффективности. Все анализы эффективности базируются на объединенных данных испытаний ARhiSi-1 и ARhiSi-2 (см. раздел «Статистические анализы»).

Первичной конечной точкой анализируемой совокупности было среднее значение MSS при визите 5 (день 14, популяция для полного анализа – FAS и протокольная популяция – PP). Кроме того, анализировали одиночные симптомы по шкале MSS при визите 5, день 14 (FAS и PP). Более того, для FAS и PP провели анализ по анкете SNOT-20 как общей суммы показателей при визите 3 (день 7) и при визите 5 (день 14). Дополнительно исследователь классифицировал (FAS и PP) пациентов с лечебным эффектом по 4-балльной оценочной шкале при визите 2 (день 3), визите 3 (день 7), визите 4 (день 10) и визите 5 (день 14).

Оценка тяжести симптомов. Исследователи оценивали тяжесть каждого из пяти симптомов по MSS при каждом визите, используя 4-балльную оценочную шкалу повышающейся тяжести (0 – нет / не присутствует, 1 – незначительный, 2 – умеренный, 3 – тяжелый). Параметры боли и стекания слизи по задней стенке глотки оценивали в соответствии с описаниями пациентов.

Шкала выраженности основного симптома (MSS). MSS объединяет пять наиболее важных симптомов риносинусита, основанных на экспертных клинических рекомендациях (насморк/выделения из передних отделов носа, стекание слизи по задней стенке глотки, заложенность носа, головная боль, лицевая боль / ощущение тяжести). Эту шкалу использовали в качестве основного критерия эффективности в нескольких клинических испытаниях [10–12]. Значения MSS рассчитывали как сумму пяти оценок каждого из симптомов.

Оценка пациентов с лечебным эффектом и без лечебного эффекта. Исследователь оценивал общий ответ на лечение при каждом визите, используя 4-балльную оценочную шкалу (0 – симптомы исчезли/излечены; 1 – симптомы облегчены по сравнению с визитом 1; 2 – симптомы не изменились по сравнению с визитом 1; 3 – симптомы ухудшились по сравнению с визитом 1). Пациентов, которых излечили, или сообщили, что их симптомы облегчены (оценка 0 баллов и 1 балл), классифицировали как пациентов с лечебным эффектом, тогда как пациентов с неизменившимися или ухудшенными симптомами (оценка 2 и 3 балла) считали пациентами без лечебного эффекта.

Статистические анализы

Общее определение популяции. В комбинированный анализ были включены лишь группы лечения «плацебо» и «BNO 1016 480 мг» из испытаний ARhiSi-1: когда для такого анализа применили критерии включения и исключения в ARhiSi-2, пациенты, при включении в ARhiSi-1, с лицевой болью / тяжестью > 2 или значением MSS>12 или MSS<8, были исключены из подлежащих анализу совокупностей, поскольку это было нарушением критерия включения в ARhiSi-2. Распределение пациентов по различным совокупностям проведено в соответствии с правилами «Встреч для рассмотрения данных слепого метода» соответствующих испытаний ARhiSi-1 и ARhiSi-2.

Совокупности данных, подлежащие анализу, и обращение с пропущенными данными

Анализы эффективности проводили в основном на FAS, которая включает данные для всех рандомизированных пациентов с острым риносинуситом, 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 крупные протокольные нарушения. Для оценки безопасности объединение данных не проводили. Вместо этого для описания результатов по безопасности использовали выборку каждого испытания, подлежащую оценке безопасности (SEP).

Здесь исходные данные были использованы для ввода отсутствующих значений в случае раннего отсева пациентов из-за недостаточной эффективности анализа на FAS. Как правило, при отсутствии значений в случае выздоровления пациентов и прекращения их участия в исследовании, последнее документированное значение каждой конечной точки эффективности использовали для ввода соответствующих «пропавших» значений по всем следующим визитам, которые не были выполнены (метод переноса данных последнего наблюдения вперед, LOCF).

Если пациент выбыл из исследования по причинам, связанным с исследуемым препаратом, например, неожиданное ухудшение симптомов заболевания/состояния во время исследования или недостаточная эффективность, исследователь использовал худшую категорию для глобальной оценки эффективности.

В случае отсутствия значения для расчета симптома по шкале SNOT-20 использовали худшую категорию, если про-

пушено не более двух значений, в противном случае значение не учитывалось.

Статистические методы

Все данные анализировали с помощью компьютерной программы Система статистического анализа (SAS), версия 9. Поскольку большинство статистических тестов были односторонними, значения $p < 0,025$ указывают на статистический уровень значимости.

Если не указано иное, отклонения обозначены как стандартная ошибка среднего значения (SEM).

Все анализы эффективности проведены с совокупностью объединенных данных (см. раздел «Статистические анализы»). При анализе объединенных данных первичную конечную точку исследования ARhiSi-2 оценивали с помощью ковариационного анализа (ANCOVA).

Разница в один балл значения MSS между группами лечения считалась (по аналогии с ARiSi-2) клинически значимой.

Все вторичные конечные точки были проанализированы в режиме эксперимента. Категориальные переменные тестировали с помощью теста хи-квадрат. Непрерывные данные анализировали с помощью теста ANCOVA аналогично первичной конечной точке либо с помощью критерия Кохрана – Мантеля – Гензеля. Исходные значения сравнивали между группами лечения и проверяли с помощью теста Манна–Уитни, Вилкоксона (непрерывные переменные) или теста хи-квадрат (категориальный тест).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение пациентов

Распределение пациентов показано на рис. 1. В общей сложности 303 пациента вошли в группу лечения BNO 1016, в группу плацебо – 297 пациентов (в совокупности объединенных данных). Кроме того, 589 из 600 рандомизированных пациентов были рассмотрены в пределах FAS, 294 пациента в группе BNO 1016 (97%) и 295 пациентов в группе плацебо (98,2%).

Критериям для включения в PP соответствовали 213 (70,3%) пациентов в группе BNO 1016 и 220 (74,1%) пациентов в группе плацебо.

Результаты изучения эффективности

Продолжительность исследования и соблюдение режима лечения. Средняя продолжительность участия в исследовании составила 29 дней для обеих групп, с диапазоном 3–57 дней для группы BNO 1016 и 3–86 дней для группы плацебо.

Процент соблюдения режима лечения, судя по подсчету таблеток, составил 99,7% в группе BNO 1016 и 100,2% – в группе плацебо.

Шкала выраженности основного симптома (MSS). Исходные данные (среднее значение MSS) при включении не имели статистических различий между двумя группами лечения (табл. 1). Значение MSS постепенно улучшалось в обеих группах в течение 15-дневного периода лечения в среднем на $10,02 \pm 1,61$ до $2,47 \pm 2,55$ для BNO 1016 и $9,87 \pm 1,52$ до $3,63 \pm 3,63$ в группе плацебо (табл. 1, рис. 2). Разница между группами лечения при визите 5 была статистически значимой в пользу продукта BNO 1016 (FAS, $p < 0,0001$).

Очевидная разница в значениях MSS между двумя группами уже была явной при визите 4 (день 10), что указывает на более быстрое восстановление в группе BNO 1016, показывая разницу в 0,94 балла, со средними значениями 4,11 против 5,05. При визите 5 (день 14) значения были $2,47 \pm 2,55$ (BNO 1016) и $3,63 \pm 3,63$ (плацебо) соответственно – разница в $1,16 \pm 3,14$ балла. Переводя эти цифры в состояние испытываемых, получаем почти 3-дневное ускорение их восстановления с BNO 1016 (11-й день и 14-й день соответственно). Разница между группами лечения в конце терапии при анализе PP составила $1,70 \pm 3,13$ балла ($p < 0,0001$). Это означает ускоренную на 4 дня нормализацию состояния пациентов, получавших BNO 1016, в конце терапии (день 10 и 14 соответственно).

В табл. 2 показаны одиночные симптомы MSS при визите 5 (день 14). В FAS каждый индивидуальный симптом демонстрирует статистический уровень значимости в пользу BNO 1016 ($p < 0,0001$).

Ответ на лечение. Абсолютные и относительные результаты лечения приведены в табл. 3. Статистически значимое улучшение (и для FAS, и для PP) в пользу BNO 1016 было видно уже в день 7 (визит 3). На рис. 3 приведен комбинированный анализ ARhiSi-1 и AHhiSi-2: ответ на (выздоровление или улучшение) на лечение от визита 2 (день 3) до визита 5 (день 14).

Измерения качества жизни. Общее число баллов по SNOT-20 приведено в табл. 4. В конце лечения была очевидной высокозначимая разница в пользу BNO 1016 ($p = 0,0015$).

Результаты по безопасности. Не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях (SAEs) в ходе испытаний ARhiSi-1 или ARhiSi-2. В ходе ARhiSi-1 было всего 42 нежелательных явления (AEs) у 33 пациентов из популяции для оценки безопасности (SEP, $n = 450$): 33 AEs у 26 из 300 пациентов (8,7%) при лечении BNO 1016 (2 группы лечения BNO 1016 в суточной дозе 240 мг или 480 мг) и 9 AEs у 7 из 150 пациентов (4,7%) при лечении плацебо.

Таблица 1

Шкала выраженности основного симптома (MSS) от визита 1 (день 1) до визита 5 (день 14): FAS and PP

Значение MSS при визите		FAS		PP	
		BNO 1016 480 мг, n=294	Плацебо, n=295	BNO 1016 480 мг, n=213	Плацебо, n=220
Визит 1 (день 0)	Среднее (SD)	10,02 (1,61)	9,87 (1,52)	9,70 (1,28)	9,65 (1,27)
Визит 2 (день 3)	Среднее (SD)	7,71 (2,40)	7,86 (2,71)	7,50 (2,11)	7,78 (2,53)
Визит 3 (день 7)	Среднее (SD)	5,54 (2,74)	6,15 (3,13)	5,15 (2,45)	6,14 (3,06)
Визит 4 (день 10)	Среднее (SD)	4,11 (2,66)	5,05 (3,44)	3,77 (2,32)	4,93 (3,42)
Визит 5 (день 14)*†	Среднее (SD)	2,47 (2,55)	3,63 (3,63)	2,06 (2,31)	3,76 (3,76)
Разница [плацебо - BNO 1016 480 мг] (SD)		$p < 0,0001$ 1,17 (3,14)		$p < 0,0001$ 1,70 (3,13)	

Примечания: * – односторонний; $\alpha = 0,025$; † – ANCOVA; FAS – популяция для полного анализа; PP – протокольная популяция; SD – стандартное отклонение.

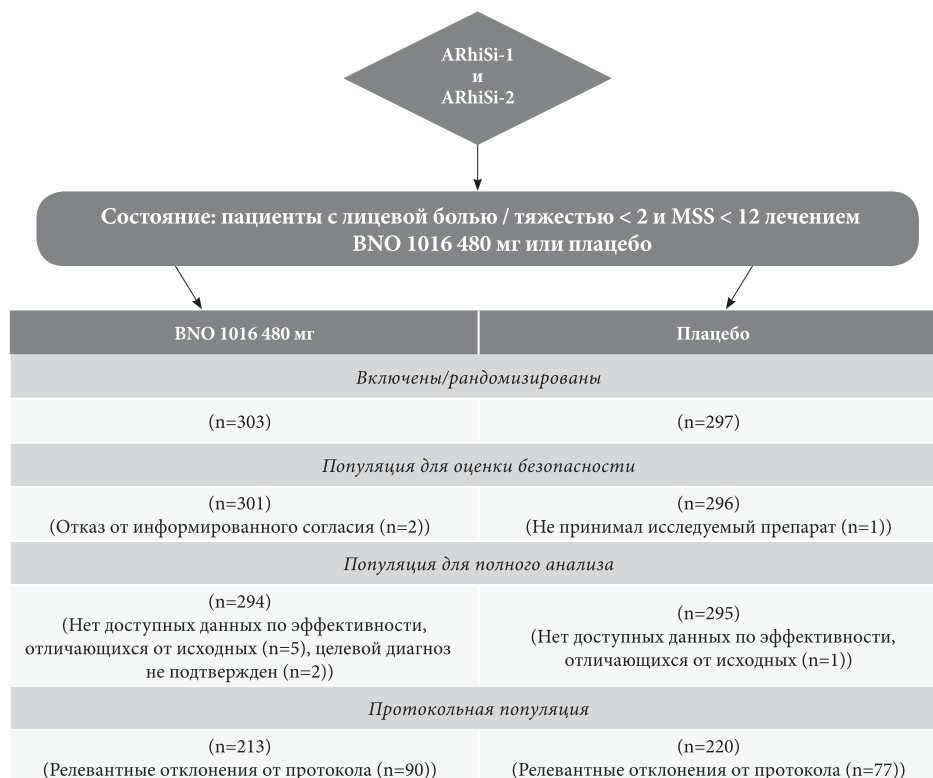


Рис. 1. Распределение пациентов

Таблица 2

Одиночные симптомы шкалы выраженности основного симптома (MSS) при визите 5 (день 14): FAS и PP

Одиночный симптом MSS при визите 5 (день 14)	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 стенка 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	0,93 (0,95)
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; α=0,025; † – ANCOVA; FAS – популяция для полного анализа; PP – протокольная популяция; SD – стандартное отклонение.

Таблица 3

Ответ (выздоровление или улучшение) на лечение от визита 2 (день 3) до визита 5 (день 14): FAS и PP

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

Примечания: * – двусторонний; α=0,05; † – тест Кохрана – Мантеля – Гензеля; FAS – популяция для полного анализа; PP – протокольная популяция.

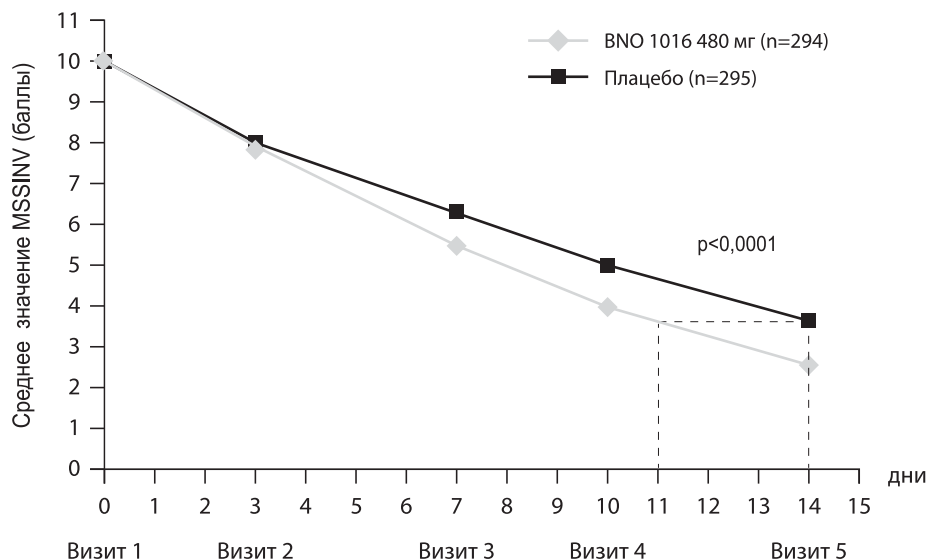


Рис. 2. ARhiSi-комбинированный анализ ARhiSi-1 и ARhiSi-2: среднее значение MSSINV \pm 1,96* стандартная ошибка среднего значения со дня 0 до дня 14 (FAS, популяция для полного анализа, n=589). MSS, шкала выраженности основного симптома; V, визит

При исследовании ARhiSi-2 было всего 53 нежелательные реакции у 46 пациентов из всех пациентов (n=385): 21 нежелательная реакция у 19 из 194 пациентов (9,8%), получавших лечение BNO 1016 480 мг, и 32 нежелательные реакции у 27 из 191 пациента (14,1%), получавших лечение плацебо. Сообщалось, что большинство нежелательных реакций у пациентов, которых лечили BNO 1016, были небольшой умеренной интенсивности.

Обсуждение

Данный анализ свидетельствует об эффективности орального приема 480 мг (3x160 мг) растительного препарата BNO 1016. Эта новая концепция лечения ОРС, которая протекает и заканчивается в определенный срок, ускоряет нормализацию симптомов по сравнению с плацебо

и улучшает качество жизни пациентов. Анализ РР превосходил результаты по FAS на протяжении всего исследования.

До сих пор наши знания о полезных эффектах растительных лекарственных средств при лечении ОРС были ограниченными. Фармакологические исследования BNO 1011 показали его противовирусную активность [13], а также стимуляцию частоты биений ресничек респираторного эпителия in vitro путем активации форсколинстимулируемой секреции хлорида [14]. BNO 1011 – это сухой экстракт без вспомогательных веществ, тогда как в BNO 1016 эти вспомогательные вещества добавляют, чтобы из этого сухого экстракта можно было прессовать таблетки.

Недавно опубликован обзор о клинических свойствах BNO 101 (Синупрет) (препарат с теми же компонентами,

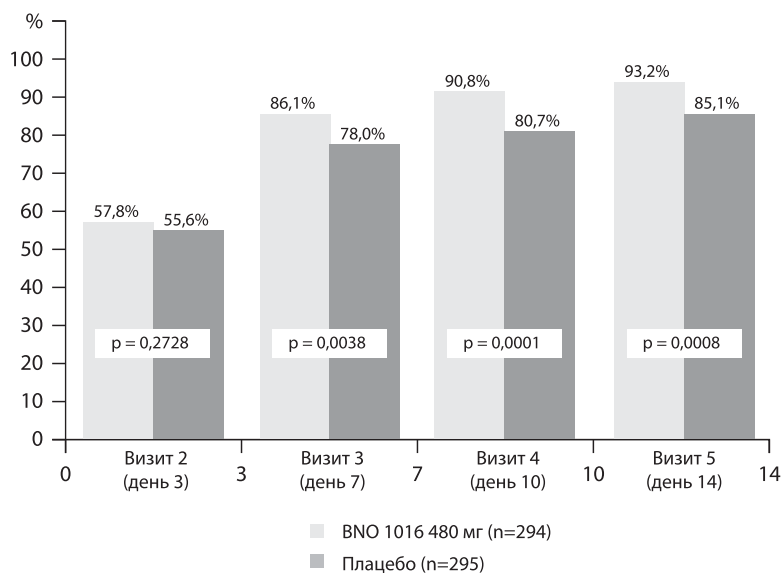


Рис. 3. ARhiSi-комбинированный анализ ARhiSi-1 и ARhiSi-2: ответ (выздоровление или улучшение) на лечение от визита 2 (день 3) до визита 5 (день 14) (FAS, популяция для полного анализа, n=589)

SNOT-20: итоговая сумма баллов от визита 3 (день 7) до визита 5 (день 14) (FAS)

	FAS, среднее (SD)		PP, среднее (SD)	
	BNO 1016 480 мг, n=288	Плацебо, n=291	BNO 1016 480 мг, n=213	Плацебо, n=218
Визит 1 (день 0), визит включения	41,24 (13,32)	41,24 (13,52)	40,87 (12,22)	40,06 (12,15)
Визит 3 (день 7)	24,55 (14,71)	27,00 (15,11) [†]	23,09 (13,66)	26,84 (14,67)
Визит 5 (день 14)	12,49 (13,78)	16,41 (16,43)	10,47 (12,10)	16,11 (15,99)
p value* [†]	0,0015	<0,0001		

Примечания: * – односторонний; $\alpha=0,05$; [†] – повторные измерения – ANCOVA; – два расчета по SNOT-20 не были оценены; FAS – популяция для полного анализа; PP – протокольная популяция; SD – стандартное отклонение.

что и BNO 1016, но в более низкой дозе), который при лечении демонстрирует благоприятный эффект [15]. Это растительное лекарственное средство оказывает существенный противовоспалительный эффект, снижая экспрессию циклооксигеназы (COX)-2 и образование простагландина (PG) E (2) [16]. Таким образом, механизм действия препарата оправдывает свое терапевтическое применение при лечении синусита и других вирусных/микробных респираторных инфекций, связанных с воспалением. Экспериментальные исследования Синупрета показывают снижение роста бактерий лишь после 4-дневного приема [6]. Другие растительные препараты, химический состав которых менее известен, по-видимому, также обладают некоторым противовоспалительным эффектом, например при хроническом синусите [17].

Хотя интраназальные кортикостероиды (применяемые отдельно или в комбинации с антибиотиками) рекомендованы для лечения ОРС, необходимо дальнейшее документальное обоснование их клинического применения [18]. Недавний мета-анализ эффективности кортикостероида мометазона для лечения ОРС показал, что у 10 (количество, необходимое для лечения) из 11 пациентов симптомы были облегчены или устранены [19]. Для BNO 1016 было рассчитано (для объединенного набора данных) количество препарата, необходимое для лечения 10 пациентов. Таким образом, растительный препарат BNO 1016 также полезен, как некоторые кортикостероиды, локально применяемые для лечения ОРС.

Использование MSS в нашем анализе проведено в соответствии с рекомендациями EPOS 2012, которые объединяют пять наиболее релевантных признаков ОРС и часто используются в качестве стандарта для первичных критериев эффективности в клинических исследованиях [1]. Кроме того, УЗИ подтвердило лечебный эффект [8]. Наш анализ и исследование ARhSi-2 по клинической эффективности

BNO 1016 [8] были первыми строго контролируруемыми исследованиями (для оценки эффекта комбинированного растительного препарата с фиксированной дозой), отвечающими всем современным стандартам качества для проспективного, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования.

«Золотого стандарта» лечения ОРС не существует. Для лечения неосложненного ОРС антибиотики не показаны. Из-за большого количества различных вирусов, вызывающих ОРС, производство эффективной вакцины затруднено. Социально-экономические издержки этого заболевания чрезвычайно высоки, требуются значительные ресурсы здравоохранения, и все это приводит к потере производительности [3]. В среднем каждый взрослый подвержен заболеваниям верхних дыхательных путей от 2 до 5 раз в год. С этой точки зрения каждый способ лечения, который сокращает длительность болезни и улучшает качество жизни отдельных пациентов, выгоден как для общества, так и для каждого человека.

ВЫВОДЫ

Поскольку количество побочных и неблагоприятных явлений при лечении BNO 1016, а также частота и интенсивность нежелательных явлений одинаковы для BNO 1016 и плацебо, можно сделать вывод, что BNO 1016 имеет аналогичный с плацебо профиль безопасности. Соответственно, BNO 1016 имеет благоприятное соотношение польза/риск.

В заключение данный анализ подтверждает результаты подтверждающей фазы 3 испытания с препаратом BNO 1016. Анализ показал, что ежедневный прием 480 мг BNO 1016 в течение 2 недель является безопасным и эффективным методом лечения при неосложненных ОРС. Препарат обеспечивает быструю и клинически значимую регрессию симптомов и улучшает качество жизни по сравнению с плацебо.

Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis

R. Jund, M. Mondigler, H. Stammer, P. Stierna, C. Bachert

The objective: the pooled efficacy data of two similar randomized placebo-controlled clinical trials were analyzed. Safety was evaluated on the basis of the individual trials.

Patients and methods. The efficacy analysis was based on 589 patients. Treatment was performed orally with either 3x160 mg BNO 1016 (n=294) or 3 x placebo (n=295) for 15 days. In both trials patients underwent five visits to the investigational sites. Symptoms were evaluated according to the EPOS 2012 guideline. Ultrasonography was used to confirm the diagnosis at onset of treat-

ment and the remission of symptoms at the last visit. Efficacy was evaluated by the investigator as the mean major symptom score (MSS) at the end of treatment (visit 5, day 14). Patients reported symptoms and social/emotional consequences of rhinosinusitis using a quality of life questionnaire (SNOT-20 GAV).

Results. MSS improved during the treatment period by a mean of 10,02±1,61 score points to 2,47±2,55 for BNO 1016 and of 9,87±1,52 to 3,63±3,63 for placebo. Differences between treatment groups at end of therapy (1,16±3,14 score points; p<0,0001) and patient-assessed quality of life (p=0,0015) were statistically significant in favor of BNO 1016.

Conclusion. Daily intake of 480 mg of BNO 1016 for 15 days is an effective treatment in acute viral rhinosinusitis.

Key words: dry extract, major symptom score, MSS, Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20), EPOS 2012, ultrasonography.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. (2012) EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*, 1–229.
2. Masood A., Maoumoulidis I., Panesar J. (2007) Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. *Postgrad Med*, 83, pp. 402–408.
3. Hellgren J., Cervin A., Nordling S., Bergman A., Cardell L-O. (2010) Allergic rhinitis and the common cold-high costs to society. *Allergy*, 65, pp. 776–83.
4. Guo R., Canter P.H., Ernst E. (2006) Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 135, pp. 496–506.
5. Reden J., El-Hifnawi D., Zahnert T., Hummel T. (2011) The effect of herbal combination of primrose, gentian root, vervain, elder flowers, and sorrel on olfactory function in patients with a [13] sinonasal olfactory dysfunction. *Rhinology*, 49, pp. 342–346.
6. Ismail C. (2005) [Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rational for the Sinupret compound.]. *HNO*, 53, pp. 38–542 (in German).
7. Bachert C., Mondigler M., Steindl H., Stammer H., Stierna P. [14], Eskotter H. (2013) Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group dose-finding study of herbal medicine (dry extract) BNO 1016 in acute rhinosinusitis (ARhSi-1). 84th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery.
8. Jund R., Mondigler M., Steindl H., Stammer H., Stierna P., Bachert C. (2012) Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*, 50, pp. 417–426.
9. Baumann I., Blumenstock G., De Maddalena H., Piccirillo J.F., Plinkert P.K. (2007) Quality of life in patients with chronic sinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Applied Version. *HNO*, 55, pp. 42–47.
10. Bachert C., Schapowal A., Funk P., Kieser M. (2009) Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*, 47, pp. 51–58.
11. Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H. (2005) Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol*, 116, pp. 1289–1295.
12. Revicki D.A., Margolis M.K., Thompson C.L., Meltzer E.O., Sandor D.W., Shaw J.W. (2011) Major symptom score utility index for patients with acute rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*, 25, pp. 99–106.
13. Glatthar-Saalmuller B., Tauchhaus U., Rode S., Haunschild J., Saalmuller A. (2011) Antiviral activity of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret™ against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*, 19, pp. 1–7.
14. Kreindler J.L., Chen B., Kreitman Y., Kofonow J., Adams K.M., Cohen N.A. (2012) 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy*, 26, pp. 439–443.
15. Meltzer J., Saller R., Schapowal A., Brignoli R. (2006) Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*, 13, pp. 78–87.
16. Rossi A., Dehm F., Kiesselbach C., Haunschild J., Sautebin L., Werz O. (2012) The novel Sinupret dry extracts exhibit anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*, 83, pp. 715–720.
17. Lee J.S., Kim I.S., Kim J.H., Kim D.H., Yun C.Y. (2008) Suppressive effects of *Houttuynia cordata* Thunb (Saururaceae) extract on Th2 immune response. *J Ethnopharmacol*, 117, pp. 34–40.
18. Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H. (2005) Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol*, 116, pp. 1289–1295.
19. Zalmanovici Trestioreanu A., Yaphe J. (2010) Intranasal steroids for acute sinusitis (review). *The Cochrane Library*, issue 7.