

ОРИГИНАЛЬНАЯ СТАТЬЯ

Открытый доступ

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



Василий И. Попович^{1*} и Иванна В. Кошель²

Аннотация

Предпосылки. В настоящем рандомизированном контролируемом исследовании изучали эффективность комплексного растительного лекарственного средства сиропа Синупрет® в лечении острого поствирусного риносинусита у детей.

Методика. Пациентами были дети в возрасте от 6 до 11 лет (средний возраст 9,4 года).

Они были разделены на две группы методом случайного отбора. Обе группы получали стандартное лечение, включающее симптоматическую терапию и носовой душ. Изотонический раствор морской соли применяли четыре раза в день в течение 14 дней.

Группа лечения получала дополнительное лечение в виде сиропа Синупрет® 3 раза в день.

Используя 5-балльную шкалу (0 – 4 балла), врач оценивал следующие симптоматические параметры при четырех последовательных визитах (дни 0, 5, 10 и 14): заложенность носа, выделения из носа, стекание слизи по задней стенке носоглотки и головная боль. Наличие кашля в каждой группе регистрировали отдельно. Также, используя 5-балльную шкалу (0 – 4 балла), каждый пациент ежедневно проводил самооценку следующих параметров с 1-го дня по 10-й день: ринорея, головная боль, лицевая боль.

Результаты. По сравнению с симптоматической терапией и солевым орошением были обнаружены значительные улучшения в семи из восьми симптоматических параметров при комплексном лечении, включая сироп Синупрет®. Различия в показателях лицевой боли и частоте кашля в группах были незначительными. Потребность в назначении антибиотиков в группе лечения была на 28,5 % меньше, чем в контрольной. В течение периода исследования отсутствовали какие-либо нежелательные реакции на лекарственный препарат растительного происхождения.

Заключение. Комплексный лекарственный препарат растительного происхождения сироп Синупрет® эффективно снимает симптомы острого поствирусного риносинусита у детей. Более того, отмечено снижение потребности в применении антибиотиков.

Ключевые слова: риносинусит, лекарственный препарат растительного происхождения, сироп Синупрет®, ринорея

Предпосылки

Острый риносинусит (ОРС) – воспалительное заболевание, поражающее слизистые оболочки носа и околоносовых пазух. Его самой распространенной причиной являются

вирусные инфекции, в основном рино- или аденовирус [1].

ОРС – болезнь, протекающая и заканчивающаяся в течение 7 – 14 дней. В Украине приблизительно 54 % пациентов с ОРС демонстрируют самоизлечение в течение данного периода. 46 % пациентов с ОРС страдают от длительных симптомов или осложнений.

ОРС можно разделить на вирусный ОРС (простуда) и поствирусный ОРС. В EPOS 2007 термин «невирусный

* Адреса для корреспонденции: popovych_ent@ukr.net; popovychvasyl@gmail.com

¹ Отделение оториноларингологии, Ивано-Франковский Университет, Ивано-Франковск, Украина

Полный список информации об авторах см. в конце статьи

ОРС» был выбран для обозначения, что большинство случаев ОРС не являются бактериальными. Однако данный термин привел к путанице, и в директивах EPOS 2012 термин «поствирусный ОРС» обозначал тот же феномен. Небольшой процент пациентов с поствирусным ОРС могут болеть бактериальным ОРС [2]. Острый поствирусный риносинусит определен как усиление симптомов через 5 дней или сохранение симптомов через 10 дней с продолжительностью не более 12 недель.

Поствирусный ОРС – распространенное в обществе заболевание, которое обычно следует за вирусными инфекциями верхних дыхательных путей. Поствирусный ОРС не следует диагностировать пациентам с симптомами в течение менее 10 дней, если не отмечено ухудшение симптомов через 5 дней после возникновения, а также при условии, что не отмечена острая боль и не присутствует повышенная температура $>38^{\circ}\text{C}$. Симптомы, длящиеся более 12 недель, указывают на присутствие хронического риносинусита.

В соответствии с Европейским согласительным документом по риносинуситу и назальному полипозу (EPOS) медикаментозное лечение для снижения симптомов поствирусного ОРС включает топические кортикостероиды, лекарственные препараты растительного происхождения и аспирин. Терапевтическое применение изотонического солевого раствора также используют для снижения внутриносового давления.

В то время, как диагноз вирусного ОРС является достаточно распространенным, например, только в Германии данный диагноз ставят около 6,3 миллионам пациентов в год [3], число пациентов с поствирусным ОРС точно не известно. Тем не менее, поствирусный ОРС чрезвычайно важен с социально-экономической точки зрения. Он приводит к высоким прямым расходам на терапию и важным косвенным расходам, вызванным потерей производительности и отсутствием на рабочем месте в течение большего количества дней в сравнении с вирусным ОРС [2].

Только около 0,5 % случаев ОРС можно характеризовать как острый бактериальный риносинусит (ОБРС). Типичные симптомы ОБРС включают гнойные выделения из носа, зубную боль, лицевую боль и одностороннюю

чувствительность к пальпации в области гайморовой пазухи, ухудшение симптомов после начального улучшения, гипертермию и нейтрофилез.

Однако острый риносинусит – пятый по распространенности диагноз с выпиской антибиотиков даже в отсутствие подтверждения того факта, что такое лечение сокращает продолжительность заболевания. Частое и ненужное лечение с использованием антибиотиков привело к развитию повышенной резистентности и, как следствие, к срочной необходимости в использовании альтернативных стратегий лечения, основанных на доказательствах. Одним из возможных подходов является использование растительных медикаментов [4 – 6].

Потенциальная роль фитотерапии особенно велика в лечении поствирусного ОРС. Вследствие отсутствия доказательств, что инфекционные факторы играют какую-либо роль в этиологии поствирусного ОРС, следует использовать симптоматическое или патогенное лечение, а не противовирусные средства или антибиотики.

Как известно, патогенез поствирусного ОРС состоит в распространении воспаления и сопутствующем отеке слизистой оболочки, в первую очередь, в остиомеатальном комплексе (ОМК). Функция мукоцилиарной транспортной системы (МТС) нарушена на фоне увеличивающегося лобно-носового соустья и дисфункции пазух, а также повышения производства патологически измененной слизи. Данные изменения приводят к прогрессирующему ухудшению функции ОМК, особенно в отношении вентилирования и опорожнения околоносовых пазух.

Были предприняты безуспешные попытки лечения поствирусного ОРС с использованием нескольких традиционных веществ, таких как деконгестанты, антибиотики, антисептики, антигистаминные средства, гомеопатические препараты и муколитики. Таким образом, лечение поствирусного ОРС остается важной проблемой.

Одним из обещающих подходов является использование препарата, который способен ингибировать множество патологических процессов. Один из таких препаратов – комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет®, который создан на основе горечавки, первоцвета, бузины, вербены и щавеля. Данный лекарственный препарат растительного происхождения

Таблица 1: Группы лечения в рамках исследования в течение 14 дней

Группы	Лекарственный препарат	Доза	Длительность
Лечение	• Терапевтическая ирригация (изотонический солевой раствор)	4 раза в день	14 дней
	• Фитотерапевтический препарат сироп (Синупрет®)	(3,5 мл), 3 раза в день	
	• Симптоматические лекарственные препараты (эпизодически): парацетамол, назальный деконгестант	Доза в соответствии с возрастом	
Контроль	• Терапевтическая ирригация (изотонический солевой раствор)	4 раза в день	14 дней
	• Симптоматические лекарственные препараты (эпизодически): парацетамол, назальные деконгестанты	Доза в соответствии с возрастом	

продемонстрировал улучшение активности мерцательного эпителия *in vitro* [7] и противовоспалительное действие в экспериментах с животными [8]. Он обладает широким спектром фармакологических свойств, в том числе секретолитическим, секретомоторным, противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. Джунд с соавторами [9] провел двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование с участием 386 взрослых пациентов с острым вирусным риносинуситом. Активная группа лечения получала ежедневную дозу в течение 15 дней 3 × 160 мг лекарственного препарата растительного происхождения. Активная группа лечения продемонстрировала более значимые улучшения в рамках теста для оценки результатов лечения заболеваний носа и придаточных пазух носа, включая такие критерии как назальные симптомы, риногенные симптомы и общее качество жизни.

До сих пор не был проведен анализ сиропа Синупрет®, соответствующий руководствам НКП (Надлежащей клинической практики), в лечении поствирусного ОРС у детей школьного возраста (6 – 11 лет).

Мы представляем исследование, подобное исследованию Джунд с соавторами, с участием детей в возрасте 6 – 11 лет с использованием лекарственного сиропа растительного происхождения.

Методика

Дизайн исследования

Исследование представляет собой проспективное мультицентровое неинвазивное рандомизированное исследование лечения поствирусного ОРС у детей в возрасте 6 – 11 лет. В исследовании сравнивали лечение с использованием комплексного лекарственного препарата растительного происхождения сиропа Синупрет® и стандартное лечение. Сводная информация представлена в Таблице 1.

Синупрет® – фитофармацевтический препарат, широко используемый для лечения различных респираторных

заболеваний, в том числе риносинусита и бронхита. Препарат представляет собой смесь, полученную из частей пяти растений: корня горечавки (*Radic Gentianae*); цветов первоцвета с чашечками (*Flores Primulae cum Calibus*), надземной части европейской вербены (*Nebra Verbenae*), листьев щавеля (*Herba Rumicis*); цветов бузины (*Flores Sambuci*) (1: 3: 3: 3: 3). Таблица 1: Группы лечения в рамках исследования в течение 14 дней.

Обе группы получали симптоматическое лечение (парацетамол или назальные деконгестанты) в случае необходимости, а также обе получали терапевтическую ирригацию изотоническим солевым раствором 4 раза в день. Группе лечения дополнительно предоставляли лекарственный препарат растительного происхождения сироп Синупрет® 3 раза в день в соответствующей возрасту дозе 3,5 мл.

Исследуемая популяция

Исследуемая популяция состояла из 120 детей, 64 мальчиков и 56 девочек в возрасте от 6 до 11 лет (средний возраст – 9,4 года) с острым поствирусным риносинуситом. Группа лечения включала 65 детей, а контрольная группа – 55 детей.

Количество пациентов с длительными симптомами > 10 дней и пациентов с острыми симптомами через 5 дней представлено в Таблице 2.

Критерии включения

Основным критерием включения был острый поствирусный риносинусит с сохранением острых симптомов в течение 10 дней или усилением симптомов через 5 дней.

Врач оценивал следующие **пять ключевых симптомов** от 0 до 4 баллов по шкале оценки тяжести состояния больных синуситом (шкала MSS): выделения из носа, заложенность носа, стекание слизи по задней стенке носоглотки, головная боль, лицевая боль с общим баллом до 15 (максимальная возможная сумма 20 баллов). Шкала баллов является следующей: 0 отсутствует, 1 легкий, 2 умеренный, 3 серьезный, 4 очень серьезный.

Критерии исключения

- Прием лекарственного препарата растительного происхождения в течение 30 дней до появления риносинусита
- Диагноз аллергического риносинусита
- Известная непереносимость препаратов на основе примулы
- Серьезное острое заболевание, требующее госпитализации или лечения антибиотиками
- Иммунодефицит
- Хроническая патология и анатомические аномалии остиомеатального комплекса, которые могут повлиять на исход заболевания

Таблица 2: Количество пациентов с длительными симптомами > 10 дней и пациентов с острыми симптомами через 5 дней

Группы	Пациенты с длительными симптомами > 10 дней		Пациенты с серьезными симптомами > 5 дней	
	Количество пациентов	%	Количество пациентов	%
Все пациенты <i>n</i> = 120	101	84,2%	19	15,8%
Группа лечения <i>n</i> = 65	54	83,2%	11	16,8%
Контрольная группа <i>n</i> = 5	47	85,4%	7	12,6%

Критерии прекращения участия

- Назначение терапии антибиотиками
- Нежелательные реакции на исследуемый препарат
- Нарушение протокола

Методология исследования

Во время периода исследования провели четыре визита: визит 1 (день 0), визит 2 (день 5), визит 3 (день 10) и визит 4 (день 14). Симптомы оценивал врач и пациенты. Врач оценивал пять ключевых симптомов на каждом визите. Кроме того, пациенты ежедневно оценивали ключевые симптомы ринореи, головной боли, лицевой боли по шкале от 0 до 4 баллов. Наличие кашля регистрировали отдельно.

Критерии эффективности

Основными критериями были улучшения симптомов. Вторичными критериями были частота перехода на назначение антибиотиков для лечения перехода с поствирусного ОРС на острый бактериальный риносинусит (ОБРС).

Анализ данных

Данные представили при помощи дескриптивных методов. Разницу между двумя группами оценивали по двум образцам, используя двусторонний 95 % доверительный интервал (95 % ДИ) с коэффициентом доверия $p \leq 0,05$.

Результаты

Исследуемая популяция

Все 120 пациентов завершили исследование за 14 дней.

Пять (5) пациентов в группе лечения и девять пациентов в контрольной группе исключили из исследования по причинам нарушения протокола, и данные этих пациентов исключили из анализа. Данные пациентов заменили включением дополнительных пациентов.

Лечение антибиотиками

Пятеро (5/65) из пациентов (7,7 %) в группе лечения вынуждены были получать антибиотики в сравнении с шестью (6/55) пациентами (10,9 %) в контрольной группе. Данная разница не была статистически значимой ($p > 0,05$). В большинстве случаев (9 пациентов) лечение антибиотиками начинали в момент визита 3 по причине повторного повышения температуры (39 °C и выше), усиления симптомов синусита.

Симптомы, оцениваемые врачом

На Рисунке 1 представлена выполненная врачом оценка симптомов заложенности носа на визитах с 1 по 4. Обе группы продемонстрировали сравнимые симптомы на визите 1 (v1). На визите 2 (v2) заложенность носа была значительно ниже в группе лечения, чем в контрольной группе ($p = 0,041$). С визита 3 (v3) по визит 4 (v4) заложенность носа в обеих группах продемонстрировала дальнейшее сокращение симптомов до нуля на визите 4.

На Рисунке 2 представлена выполненная врачом оценка симптомов выделений из носа на визитах с 1 по 4. Разница между v2 и v3 была статистически значимой ($p < 0,038$).

Выполненная врачом оценка стекания слизи по задней стенке носоглотки также была значительно ниже в группе лечения, чем в контрольной группе на v2 (1,33 ср. 0,83, $p = 0,044$).

Выполненная врачом оценка головной боли также продемонстрировала, что данный симптом был меньше в группе лечения в сравнении с контрольной группой на v2 (0,45 ср. 0,32, $p = 0,048$).

Была отмечена тенденция снижения лицевой боли в группе лечение на v2, но разница не была статистически значимой (0,27 ср. 0,42, $p = 0,1$).

Кроме того, кашель наблюдали у 60,8 % пациентов в группе лечения и 59,7 % пациентов в контрольной группе. Во время визита 2 (день 5) кашель был зарегистрирован у 37,4 % пациентов в группе лечения и 43,2 % пациентов в контрольной группе, но данная разница не была статистически значимой.

Симптомы, оцениваемые пациентами

На Рисунке 3 представлена самооценка ринореи пациентами в течение первых 10 дней лечения. В начале исследования (день 1 и день 2) выполненная пациентами оценка в обеих группах была сравнимой. Значительное снижение симптомов ринореи было отмечено в группе лечения в дни 3, 4, 5, 6 и 7 (общ. $p < 0,05$). Подобные результаты наблюдались в отношении самооценки головной и лицевой боли.

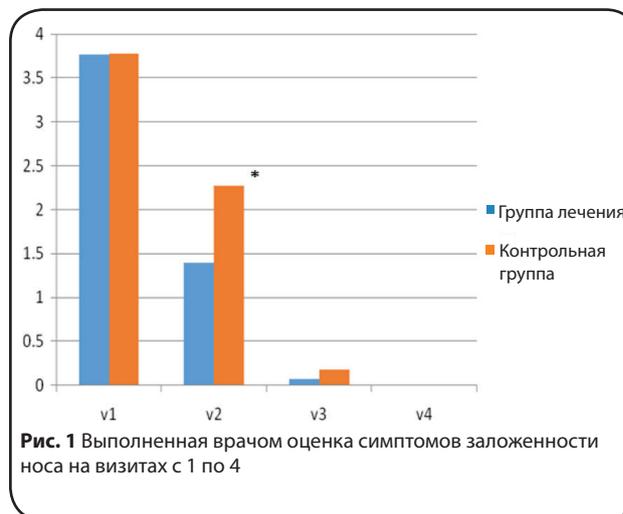
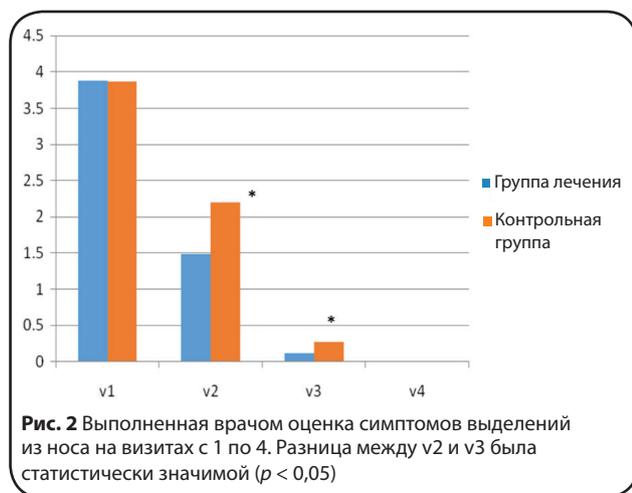
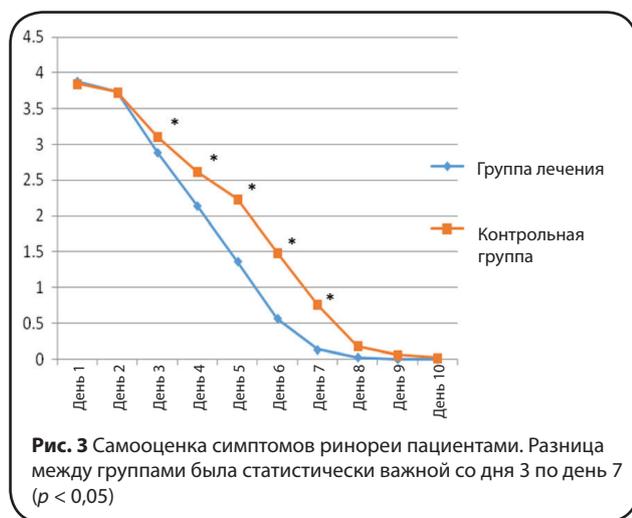


Рис. 1 Выполненная врачом оценка симптомов заложенности носа на визитах с 1 по 4



Дискуссия

Острый поствирусный риносинусит является распространенным и экономически важным состоянием, которое включает воспаление слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух [2, 3]. Основными симптомами является воспаление и отек слизистой оболочки, в первую очередь в остиомеатальном комплексе. Функция мукоцилиарной транспортной системы нарушена на фоне повышения производства патологически измененной слизи. Данные симптомы развиваются после острой вирусной инфекции и могут считаться следующим этапом развития заболевания после острого вирусного синусита, когда симптомы сохраняются в течение более 10 дней. Противовирусное лечение является неэффективным. Солевое орошение продемонстрировало эффективность в улучшении симптомов в рандомизированных, плацебоконтролируемых исследованиях [10]. Международные директивы и директивы Украины указывают ирригационную терапию в качестве уместного лечения для улучшения мобилизации секрета для всех форм ОРС.



По причине данных преимуществ мы использовали ирригационную терапию в обеих группах в качестве компонента основной терапии локального действия. В случае действия ирригационной терапии, данное действие можно считать подобным в обеих группах, так как параметры групп являются сравнимыми. Следовательно, оцененную разницу тяжести симптомов между группами лечения можно считать связанной с препаратом растительного происхождения. Дополнительный препарат растительного происхождения с различными систематическими действиями может быть полезен для ослабления симптомов острого поствирусного риносинусита и может ингибировать переход к бактериальной инфекции. Существует множество свидетельств, полученных в исследованиях *in vitro* и исследованиях на животных, что комплексный лекарственный препарат растительного происхождения Синупрет® обладает множеством таких соответствующих действий.

Росси с соавторами [8] исследовал эффекты Синупрет®, используя модель острого воспаления *in vivo* в случае плеврита, вызванного каррагенаном у крыс. Синупрет® значительно снижал объем экссудата и количество лейкоцитов в плевральном экссудате. Также было отмечено параллельное снижение выраженности фермента циклооксигеназа-2, который приводит к образованию провоспалительного простагландина E₂. Жанг с соавторами [7] показал, что Синупрет® стимулирует трансэпителиальный транспорт хлоридов и повышает частоту биения ресничек мерцательного эпителия, а также глубину жидкости, покрывающей поверхность дыхательных путей. В своей совокупности данные действия стимулируют мукоцилиарный клиренс. Исследования *in vitro* свидетельствуют, что один лежащий в основе механизм может связывать антиоксидантные компоненты лекарственного препарата растительного происхождения в CFTR (трансмембранный регулятор муковисцидоза), что приводит к прямой активации и улучшению транспорта хлоридов [11].

Текущее рандомизированное контролируемое исследование изучало эффективность Синупрет® в отношении ослабления симптомов острого поствирусного риносинусита у детей в возрасте 6 – 11 лет. В сравнении со стандартным лечением важные улучшения были отмечены в группе лечения в отношении пяти ключевых симптомов, оценку которых выполнил врач, и трех основных симптомов, оценку которых выполнил пациент. Также было отмечено снижение количества пациентов, которые получали лечение антибиотиками. Подобные данные также были получены в исследовании с участием взрослых пациентов [9].

Во время периода исследования ни один из пациентов не испытывал нежелательные реакции на Синупрет®. Это подтверждает безопасность лечения для детей.

Ограничения

Данное исследование – рандомизированное неинтервенционное исследование. Ограничения включают отсутствие вирусологической информации и рентгенологических измерений.

Заключение

Синупрет® эффективно снимает симптомы острого поствирусного риносинусита у детей. Синупрет® также снижает необходимость в назначении антибиотиков для лечения данного заболевания. Это важно в свете развития бактериальной резистентности.

Сокращения

ОБРС: острый бактериальный риносинусит; CFTR: трансмембранный регулятор муковисцидоза; шкала MSS: шкала оценки тяжести состояния больных синуситом; v1, 2, 3, 4: визиты 1, 2, 3, 4

Благодарности

Отсутствуют.

Вклад авторов

ВП: создание дизайна и протокола исследования, обработка и интерпретация данных.

ИК: работа с пациентами, сбор данных. Оба автора прочли и подтвердили итоговую рукопись.

Информация об авторах

Проф. Попович возглавляет отделение оториноларингологии в Ивано-Франковском Университете, Украина.

Д-р Кошель – ассоциированный профессор ЛОР-отделения оториноларингологии в Ивано-Франковском Университете, Украина.

Столкновение интересов

Авторы заявляют об отсутствии столкновения интересов.

Этическое утверждение и согласие на участие

Данное исследование утвердил Комитет по этике отделения оториноларингологии Ивано-Франковского национального медицинского университета (протокол № 22 от 23 октября 2015 г.), Украина.

Пациенты подписали форму информированного согласия.

Заявления

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Примечание издателя

Springer Nature соблюдает нейтралитет в отношении юридических требований в опубликованных статьях, а также принадлежности к учреждениям.

Подробная информация об авторах

¹Отделение оториноларингологии, Ивано-Франковский Университет, Ивано-Франковск, Украина.

²Ивано-Франковский Университет, ул. Галицкая 2, 76000, Ивано-Франковск, Украина.

Получено: 1 февраля 2017 г. | **Принято:** 23 февраля 2017 г.

Онлайн-публикация: 12 апреля 2017 г.

Библиография

- Chang CC, Incaudo GA, Gershwin ME. Diseases of the sinuses: a comprehensive textbook of diagnosis and treatment. 2nd Ed, New York: Springer-Verlag; 2014; p 99-107.
- Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology*. 2012;supplement 23:1–299.
- Hellgren J, Cervin A, Nordling S, Bergman A, Cardell LO. Allergic rhinitis and the common cold –high cost to society. *Allergy*. 2010;65(6):776–83.
- Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2009;47(1):51–8.
- Timmer A, Günther J, Rücker G, Motschall E, Antes G, Kern WV. *Pelargonium sidoides*'s extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; Issue 10. Art. No.: CD006323. doi:10.1002/14651858.CD006323.pub3.
- Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135:496–506.
- Zhang S, Skinner D, Hicks SB, Bevenssee MO, Sorscher EJ, Lazrak A, Matalon S, McNicholas CM, Woodworth BA. Синупрет® activates CFTR and TMEM16A-dependent transepithelial chloride transport and improves indicators of mucociliary clearance. *PLoS One*. 2014;9(8):PMID 25117505. doi:10.1371/journal.pone.0104090.
- Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, Haunschild J, Sautebin L, Werz O. The novel Sinupret® dry extract exhibits effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83:715–20.
- Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Klinische Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspräparates in der Behandlung der akuten viralen Rhinosinusitis. *MMW-Fortschritte der Medizin*. 2015;157(S4):6–11.
- Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim HM, Adams ME, Terrell JE. Nasal saline for chronic sinonasal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(11):1115–20.
- Zhang S, Smith N, Schuster D, Azbell C, Sorscher EJ, Rowe SM, Woodworth BA. Quercetin increases CFTR mediated chloride transport and ciliary beat frequency: therapeutic implications for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(5):307–12.

**Отправьте свою статью в журнал
SpringerOpen® и получите следующие
преимущества:**

- ▶ Удобная подача онлайн
- ▶ Строгое рецензирование
- ▶ Мгновенная публикация после принятия
- ▶ Открытый доступ: статьи доступны онлайн
- ▶ Повышение узнаваемости в отрасли
- ▶ Сохранение авторских прав на свою статью

Отправить рукопись можно на веб-сайте ▶ springeropen.com