

Растительный лекарственный препарат Синупрет экстракт (BNO 1016) – безопасное и эффективное средство для лечения острого вирусного риносинусита

Р. Юнд¹, М. Мондиглер², Х. Штаммер³, П. Стиерна², К. Бахерт^{✉4}

¹Клиника "HNO-Praxis Puchheim", Пуххайм, Германия;

²«Бионорика SE», Ноймаркт, Германия;

³Фармакологический институт клинических исследований, Исманинг, Германия;

⁴Университетская больница Гента, Гент, Бельгия

Аннотация

Цель. Анализ обобщенных данных по эффективности, полученных в ходе двух сходных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Безопасность препарата оценивали на основе индивидуальных исследований.

Материалы и методы. Для анализа эффективности использовали данные 589 пациентов. Лечение проводили путем приема внутрь 3×160 мг BNO 1016 (n=294) или 3 раза по 1 таблетке плацебо (n=295) в течение 15 дней. В ходе обоих исследований пациенты 5 раз посетили исследовательские центры. Симптомы оценивали в соответствии с Европейскими рекомендациями по риносинуситу и назальному полипозу 2012 г. Ультрасонографию использовали для подтверждения диагноза в начале лечения и ремиссии симптомов при последнем визите. Исследователь оценивал эффективность в виде среднего значения по шкале выраженности основного симптома в конце лечения (визит 5, день 14). Пациенты оценивали свои симптомы и социальные/эмоциональные последствия риносинусита по немецкой адаптированной версии специальной анкеты из 20 вопросов – шкале качества жизни, обусловленного состоянием здоровья.

Результаты. За период лечения значения шкалы выраженности основного симптома улучшились в среднем с 10,02±1,61 до 2,47±2,55 балла для BNO 1016 и с 9,87±1,52 до 3,63±3,63 балла 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 – эффективный метод лечения острого вирусного риносинусита.

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

Для цитирования: Юнд Р., Мондиглер М., Штаммер Х., Стиерна П., Бахерт К. Растительный лекарственный препарат Синупрет экстракт (BNO 1016) – безопасное и эффективное средство для лечения острого вирусного риносинусита. Consilium Medicum. 2022;24(3):186–192. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201314

ORIGINAL ARTICLE

Herbal medicinal product Sinupret extract (BNO 1016) is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis

Rainer Jund¹, Martin Mondigler², Holger Stammer³, Pontus Stiernä², Claus Bachert^{✉4}

¹HNO-Praxis Puchheim, Puchheim, Germany;

²Bionorica SE, Neumarkt, Germany;

³Pharmalog Institute for Clinical Research GmbH, Ismaning, Germany;

⁴Ghent University Hospital, Ghent, Belgium

Abstract

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

Materials and methods. The efficacy analysis was based on 589 patients. Treatment was performed orally with either 3×160 mg BNO 1016 (n=294) or 3×1 tablet 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 treatment 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.

Keywords: Sinupret extract, major symptom score, MSS, Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20), EPOS 2012, ultrasonography

For citation: Jund R, Mondigler M, Stammer H, Stiernä P, Bachert C. Herbal medicinal product Sinupret extract (BNO 1016) is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. Consilium Medicum. 2022;24(3):186–192. DOI: 10.26442/20751753.2022.3.201314

Информация об авторах / Information about the authors

✉ Бахерт Клаус – д-р мед. наук, проф., отд-ние оториноларингологии Университетской больницы Гента.
E-mail: Claus.Bachen@UGent.be; ORCID: 0000-0003-4742-1665

✉ Claus Bachert – D. Sci. (Med.), Prof., Ghent University Hospital.
E-mail: Claus.Bachen@UGent.be; ORCID: 0000-0003-4742-1665

Введение

В последние годы понятие «риносинусит» используется для описания воспаления, которое возникает одновременно в носу и околоносовых пазухах. Риносинусит, как правило, затрагивает одну или несколько околоносовых пазух. Это может быть подтверждено с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) или затемнением пазух на рентгеновском снимке.

В соответствии с Европейским согласительным документом по риносинуситу и назальному полипозу 2012 г. (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 – EPOS 2012) острый риносинусит (ОРС) кроме воспаления носовых и околоносовых пазух определяется двумя или более характерными симптомами: заложенностью носа или носовыми выделениями в сочетании с лицевой болью или давлением либо утратой/снижением обоняния [1]. Могут иметь место и дополнительные симптомы, такие как лихорадка, усталость или головная боль.

Острый ринит – первая стадия развития риносинусита. Грань между острым и хроническим риносинуситом в основном определяется продолжительностью заболевания, а не специфическими симптомами. В соответствии с определениями в EPOS 2012 ОРС полностью, без остаточных симптомов, вылечивается 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 через 10 дней сохраняется. В последнем случае часто наблюдается картина двухфазного течения с сохранением или ухудшением симптомов к концу 10-дневного периода.

Основная причина ОРС – это главным образом ряд вирусов (риновирусы, вирусы парагриппа 1 и 2-го типа, 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 диагностировать как бактериальную инфекцию и, следовательно, лечить антибиотиками, которые на этой стадии болезни не способствуют выздоровлению.

ОРС является самым распространенным инфекционным заболеванием и оказывает огромное социально-экономическое воздействие на общество помимо индивидуального дискомфорта со снижением качества жизни пациента [3]. Стратегиями лечения служат снижение тяжести симптомов, минимизация продолжительности заболевания и предотвращение осложнений, а также дальнейшего развития заболевания в хроническую форму.

В последние годы предложен новый способ лечения ОРС – фитотерапевтические препараты [4–6]. Синупрет экстракт (растительный экстракт BNO 1016), «Бионорика SE», Ноймаркт, Германия, – это новый препарат на основе сухого экстракта фиксированной комбинации из пяти растительных компонентов, содержащих корень горечавки (*Gentiana radix*), цветки первоцвета (*Primula flos*), траву щавеля (*Rumicis herba*), цветки бузины черной (*Sambuci flos*) и траву вербены (*Verbena herba*) в соотношении 1:3:3:3:3. Этот препарат является стандартизированным высокодозированным продуктом для лечения ОРС. Фармакологические исследования *in vitro* и на животных моделях показали, что BNO 1016 обладает противомикробным

и противовирусным эффектами, включая секретолитическую и противовоспалительную активность [6]. Предыдущая фаза IIb/III исследования документально зафиксировала позитивную эффективность и безопасность BNO 1016 при суточной дозе 160 мг (прием трижды в день) в течение 15 дней [7]. Это доказано в последующей, подтверждающей III фазе клинического исследования [8].

Для подтверждения наблюдаемого эффекта лечения у большего числа пациентов в ходе настоящей оценки объединены данные фаз IIb/III (код ARhiSi-1) и III (код ARhiSi-2). В исследовании участвовали 589 пациентов, у которых сравнивали эффективность 480 мг BNO 1016 в день (3×160 мг) с плацебо при лечении ОРС.

Материалы и методы

Пациенты

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 (код J01.9 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра), подтвержденным у всех пациентов УЗИ верхнечелюстных пазух. ОРС определялся по внезапному появлению 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). В исследование включались пациенты, у которых симптомы длились 3 дня или менее. Все пациенты имели проверенное исследованием значение по шкале выраженности основного симптома (major symptom score – MSS) ≥ 8 и ≤ 12 баллов (из максимальных 15 баллов). Кроме того, отмечались 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.

Из исследования исключены пациенты, которых лечили кортикостероидами или антибиотиками (локально или систематически) в течение 4 нед перед 1-м визитом к специалисту («визит включения»). Кроме того, в исследование не включали больных, принимавших лекарства от обычных симптомов простуды, иммуномодулирующие препараты (за 7 дней до включения), беременных или кормящих грудью женщин и людей с тяжелыми заболеваниями почек или печени, тяжелыми соматическими или неврологическими и/или психиатрическими заболеваниями.

Дизайн

Анализ базируется на двух одинаковых проспективных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых многоцентровых 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. При 1-м визите в нулевой день в исследование включили амбулаторных пациентов, страдающих от ОРС, рандомизировали на группы и попросили подписать согласие на исследование. Лечение проводили при помощи назначения 3×160 мг BNO 1016 или 1 таблетки плацебо 3 раза в день в течение 15 дней. Распределение лечения

Юнд Райнер – д-р мед. наук, врач-оториноларинголог клиники “HNO-Praxis Puchheim”

Мондиглер Мартин – «Бионорика SE»

Штаммер Хольгер – ген. дир., рук. отд. управления данными/биографии Фармакологического института клинических исследований

Стиерна Понтус – д-р мед. наук, науч. консультант «Бионорика SE»

Rainer Jund – D. Sci. (Med.), HNO-Praxis Puchheim

Martin Mondigler – Bionorica SE

Holger Stammer – CEO, Head of Data Management/Biometrics Department, Pharmalog Institute for Clinical Research GmbH

Pontus Stierna – D. Sci. (Med.), Bionorica SE

в обоих исследованиях провели в соотношении 1:1. Ни участники, ни специалисты не знали, какой препарат используется, поскольку лечение проводилось двойным слепым методом.

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

УЗИ околоносовых пазух проводили в ходе обоих исследований при 1-м визите, чтобы подтвердить диагноз. УЗИ в конце лечения (визит 5) проводили лишь во 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 (раздел «Статистические анализы»).

Первичной конечной точкой анализируемой совокупности стало среднее значение MSS при визите 5 [день 14, популяция для полного анализа (full analysis set – FAS) и протокольная популяция (per-protocol population – PP)]. Кроме того, анализировали одиночные симптомы по MSS при визите 5, день 14 (FAS и PP). Более того, для FAS и PP провели анализ общей суммы показателей по анкете SNOT-20 при визите 3 (день 7) и 5 (день 14). Дополнительно исследователь классифицировал (FAS и PP) пациентов с лечебным эффектом по 4-балльной оценочной шкале во время 2 (день 3), 3 (день 7), 4 (день 10) и 5-го (день 14) визитов.

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.

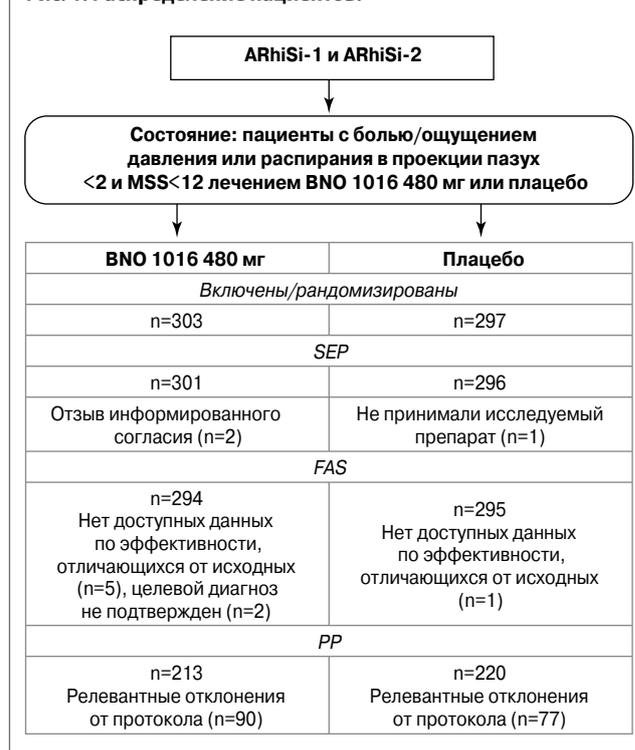
MSS объединяет пять наиболее важных симптомов риносинусита, указанных в экспертных клинических рекомендациях (насморк/выделения из передних отделов носа, стекание слизи по задней стенке глотки, заложенность носа, головная боль, лицевая боль/ощущение тяжести). Эту шкалу использовали в качестве основного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

Оценка пациентов с лечебным эффектом и без него. 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). Излеченных пациентов или тех, которые 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 включены лишь группы лечения плацебо и BNO 1016

Рис. 1. Распределение пациентов.



480 мг из испытания ARhiSi-1: когда для такого анализа применили критерии включения и исключения в ARhiSi-2, при включении в ARhiSi-1 пациенты с лицевой болью/тяжестью больше 2 или значением MSS>12 или MSS<8 исключались из подлежащих анализу совокупностей, поскольку это было нарушением критерия включения в ARhiSi-2. Распределение пациентов по разным совокупностям проведено с учетом правил 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 ОРС, 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 объединения данных не проводили. Вместо этого для описания результатов безопасности использовали выборку каждого испытания, подлежащую оценке безопасности (safety evaluable population – SEP). Здесь исходные данные использовались для подстановки 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 подстановки соответствующих «пропавших» значений по всем следующим визитам, которые не были выполнены (перенос данных последнего наблюдения вперед).

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.

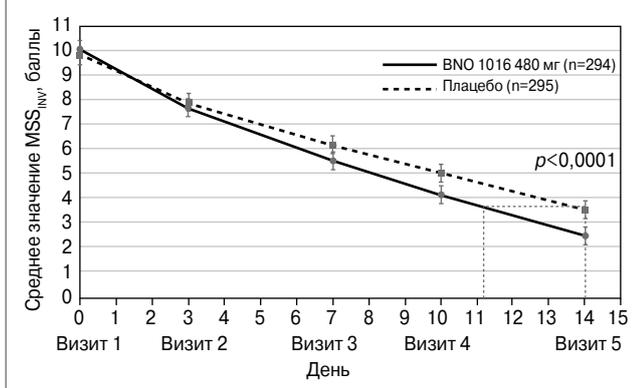
В случае отсутствия значения для расчета симптома по шкале SNOT-20 использовали худшую категорию, если пропущено не более двух значений, в противном случае значение не учитывалось.

Таблица 1. MSS от визита 1 (день 1) до визита 5 (день 14): FAS и 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 (нулевой день)	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)
<i>p</i> *†		<0,0001		<0,0001	
Разница [плацебо – BNO 1016 480 мг] (SD)		1,17 (3,14)		1,70 (3,13)	

Примечание. SD – стандартное отклонение. Здесь и далее в табл. 2: *односторонний, α=0,025; †ANCOVA.

Рис. 2. ARhiSi-комбинированный анализ ARhiSi-1 и ARhiSi-2: среднее значение MSS_{INV} ± 1,96 × стандартную ошибку среднего значения с 1 до 14-го дня (FAS, n=589).



Статистические методы

Все данные анализировали с помощью компьютерной системы статистического анализа (SAS), версия 9. Поскольку большинство статистических тестов были односторонними, значения $p \leq 0,025$ указывают на статистический уровень значимости. Если не указано иное, отклонения обозначены как стандартная ошибка среднего значения.

Все анализы эффективности проведены с совокупностью объединенных данных (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 ARhiSi-2) клинически значимой.

Все вторичные конечные точки проанализированы в режиме эксперимента. Категориальные переменные тестировали с помощью критерия χ^2 . Непрерывные данные анализировали с помощью теста ANCOVA аналогично первичной конечной точке либо с помощью критерия Кокрана–Мантеля–Гензеля. Исходные значения сравнивали между группами лечения и проверяли с помощью теста Манна–Уитни–Вилкоксона (непрерывные переменные) или критерия χ^2 (категориальный тест).

Результаты

Распределение пациентов

Распределение пациентов показано на рис. 1. Группу лечения BNO 1016 в общей сложности составили 303 пациента, группу плацебо – 297 пациентов (в совокупности объединенных данных). Кроме того, из 600 рандомизированных пациентов 589 рассмотрены в пределах FAS: 294 (97%) – в группе BNO 1016 и 295 (98,2%) – в группе плацебо. Критериям включения в PP соответствовали 213 (70,3%) пациентов в группе BNO 1016 и 220 (74,1%) – в группе плацебо.

Таблица 2. Одиночные симптомы 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 стенке 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)

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%

*Двусторонний, α=0,05; †тест Кокрана–Мантеля–Гензеля.

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. С учетом количества таблеток процент соблюдения режима лечения составил 99,7% в группе BNO 1016 и 100,2% в группе плацебо.

Шкала выраженности основного симптома. 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 с 10,02±1,61 до 2,47±2,55 балла для BNO 1016 и с 9,87±1,52 до

Таблица 4. 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 (нулевой день), 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* [†]	0,0015		<0,0001	

*Односторонний, α=0,025; [†]повторные измерения – ANCOVA; [‡]два расчета по SNOT-20 не были оценены.

3,63±3,63 балла 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 – разница в 0,94 балла, со средними значениями 4,11 балла против 5,05 балла. При визите 5 (день 14) значения составили 2,47±2,55 (BNO 1016) и 3,63±3,63 (плацебо) балла соответственно – разница в 1,16±3,14 балла. При переводе этих значений в состояние испытуемых получается почти 3-дневное ускорение их восстановления с BNO 1016 (11 и 14-й день соответственно). Разница между группами лечения в конце терапии при анализе PP составила 1,70±3,13 балла ($p < 0,0001$). Это означает ускоренную на 4 дня нормализацию состояния пациентов, получавших BNO 1016, в конце терапии (дни 10 и 14-й 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 ARhiSi-2: ответ (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 ($p = 0,0015$).

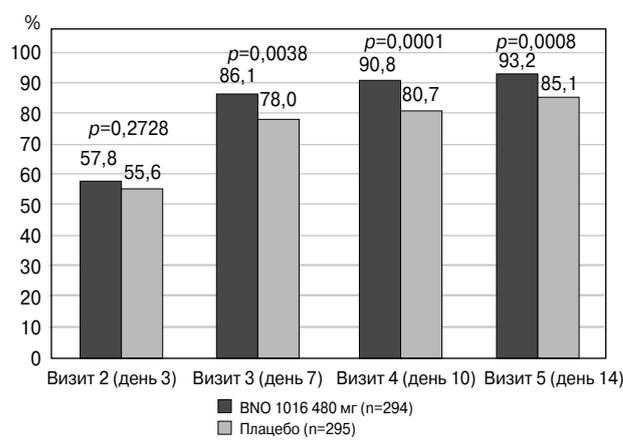
Результаты по безопасности. Не сообщалось о серьезных нежелательных явлениях (НЯ) в ходе испытаний ARhiSi-1 или ARhiSi-2. В ходе ARhiSi-1 было всего 42 НЯ у 33 пациентов из SEP (n=450): 33 НЯ у 26 (8,7%) из 300 пациентов при лечении BNO 1016 (2 группы лечения BNO 1016 в суточной дозе 240 или 480 мг)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

При исследовании ARhiSi-2 было всего 53 НЯ у 46 пациентов из SEP (n=385): 21 НЯ у 19 (9,8%) из 194 пациентов при лечении BNO 1016 480 мг и 32 НЯ у 27 (14,1 %) из 191 пациента при лечении плацебо. Сообщалось, что большинство НЯ у пациентов, которых лечили BNO 1016, были небольшой/умеренной интенсивности.

Обсуждение

Данный анализ свидетельствует об эффективности приема внутрь 480 мг (3×160 мг) растительного препарата BNO 1016. Эта новая концепция лечения болезни, которая протекает и заканчивается в определенный срок, ускоряет нормализацию симптомов по сравнению с плацебо и улуч-

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, n=589].



шает качество жизни пациентов. Анализ PP 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 растительного экстракта 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 активная фармацевтическая субстанция, из которой производится растительный лекарственный препарат Синупрет экстракт (растительный экстракт BNO 1016).

Недавно опубликован обзор о клинических свойствах BNO 101 (Синупрет) [препарат с теми же компонентами, что и BNO 1016, но с 4 раза более низкой дозировкой и другой технологией производства], который при лечении демонстрирует благоприятный эффект [15]. Это растительное лекарственное средство оказывает существенные противовоспалительные эффекты, снижая экспрессию циклооксигеназы-2 и образование простагландина E₂ [16]. Таким образом, механизм действия препарата оправдывает свое терапевтическое применение при лечении синусита и других вирусных/микробных носовых 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].

Несмотря на то что интраназальные кортикостероиды (применяемые отдельно или в комбинации с антибиотиками) в общем рекомендованы для лечения ОРС, необходимо дальнейшее документальное обоснование их клинического применения [11]. Недавний метаанализ эффективности кортикостероида мометазона для лечения ОРС показал, что у 10 из 11 пациентов симптомы были облегчены или устранены [18]. Для BNO 1016 было рассчитано (для объединенного набора данных) количество препарата, необходимое для лечения 10 пациентов. Таким образом, растительный препарат BNO 1016, по-видимому, столь же или даже более полезен, чем некоторые кортикостероиды, локально применяемые для лечения ОРС.

Применение 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 ARhiSi-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 разных 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.

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

Заключение

Данный анализ доказывает результаты подтверждающей III фазы клинического исследования с препаратом BNO 1016. Анализ показал, что ежедневный прием 480 мг BNO 1016 в течение 2 нед является безопасным и эффективным методом лечения при неосложненных ОРС. Препарат обеспечивает быструю и клинически значимую

ремиссию симптомов и улучшает качество жизни по сравнению с плацебо.

Раскрытие информации. М. Мондиглер – нанятый сотрудник фирмы «Бионорика SE»; П. Стиерна и К. Бахерт действуют в качестве научных консультантов фирмы «Бионорика SE»; Х. Штаммер – управляющий директор контрактной исследовательской организации по клиническим исследованиям; Р. Юнд – исследователь-координатор многоцентровых клинических исследований согласно §40 Закона о лекарственных препаратах (Германия).

Disclosure. M. Mondigler is employed by Bionorica SE. P. Stierna and C. Bachert act as scientific consultants for Bionorica SE. H. Stammer is Managing Director of the contract research organisation in charge of operations of the clinical trials. R. Jund was coordinating investigator of the multicenter clinical trials according to §40 German Drug Law.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы благодарны фирме «Бионорика SE» (Ноймаркт, Германия) за финансовую поддержку.

Funding source. The authors thank Bionorica SE, Neumarkt, Germany, for financial support.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом (№NCT01146860). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee (№NCT01146860). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Благодарности. Авторы благодарят исследователей из центров исследования за помощь в наборе и мониторинге пациентов согласно протоколу исследования и требованиям надлежащей клинической практики. Авторы также признательны пациентам за их участие и соблюдение протокола исследования. Управление проектом осуществлено независимой контрактной исследовательской организацией Pharmalog Institute for Clinical Research (Исманинг, Германия).

Acknowledgments. The authors thank the investigators at the study centers for recruiting and monitoring the patients in compliance with the study protocol and Good Clinical Practice. The authors are also grateful to the patients for their participation and compliance with the study protocol. The project and data management was conducted by the independent contract research organization Pharmalog Institute for Clinical Research, Ismaning, Germany.

Литература/References

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012;50(1):1-12. DOI:10.4193/Rhino12.000
2. Masood A, Moumoulidis I, Panesar J. Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. *Postgrad Med J*. 2007;83(980):402-8. DOI:10.1136/pgmj.2006.054767
3. Hellgren J, Cervin A, Nordling S, et al. Allergic rhinitis and the common cold – high costs to society. *Allergy*. 2010;65(6):776-83. DOI:10.1111/j.1398-9995.2009.02269.x
4. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2006;135(4):496-506. DOI:10.1016/j.otohns.2006.06.1254
5. Reden J, El-Hifnawi D, Zahnert T, Hummel T. The effect of herbal combination of primrose, gentian root, vervain, elder flowers, and sorrel on olfactory function in patients with a sinonasal olfactory dysfunction. *Rhinology*. 2011;49(3):342-6. DOI:10.4193/Rhino10.151
6. Ismail C. Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rationale for the Sinupret compound. *HNO*. 2005;53(Suppl. 1):S38-42. DOI:10.1007/s00106-005-1235-0
7. Bachert C, Mondigler M, Steindl H, et al. Multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group dose-finding study of herbal medicine (dry extract) BNO 1016 in acute rhinosinusitis (ARHiSi-1). 84th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, 2013.
8. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50(4):417-26. DOI:10.4193/Rhino12.015
9. Baumann I, Blumenstock G, De Maddalena H, et al. Quality of life in patients with chronic rhinosinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Applied Version. *HNO*. 2007;55(1):42-7. DOI:10.1007/s00106-005-1347-6
10. 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.
11. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116(6):1289-95. DOI:10.1016/j.jaci.2005.08.044
12. Revicki DA, Margolis MK, Thompson CL, et al. Major symptom score utility index for patients with acute rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(3):99-106. DOI:10.2500/ajra.2011.25.3575
13. Glatthar-Saalmüller B, Rauchhaus U, Rode S, et al. Antiviral activity of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret™ against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine*. 2011;19(1):1-7. DOI:10.1016/j.phymed.2011.10.010
14. Kreindler JL, Chen B, Kreitman Y, et al. The novel dry extract BNO 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(6):439-43. DOI:10.2500/ajra.2012.26.3821
15. Meltzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13(2):78-87. DOI:10.1159/000091969
16. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, et al. The novel Sinupret™ dry extracts exhibit anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83(4):715-20. DOI:10.1016/j.fitote.2012.02.008
17. Lee JS, Kim IS, Kim JH, et al. Suppressive effects of *Houttuynia cordata* Thunb (Saururaceae) extract on Th2 immune response. *J Ethnopharmacol*. 2008;117(1):34-40. DOI:10.1016/j.jep.2008.01.013
18. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(12):CD005149. DOI:10.1002/14651858.CD005149.pub4

Статья поступила в редакцию / The article received: 27.10.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.03.2022



OMNIDOCTOR.RU