

Перспективы терапии ринитов и риносинуситов: обзор применения препарата Эуфорбиум композитум

А.А.Марьяновский✉

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

В статье представлен обзор клинических исследований эффективности и безопасности интраназального спрея Эуфорбиум композитум. Спрей для назального применения представляет собой альтернативу традиционным препаратам, используемым для лечения ринитов и синуситов, не имеющую характерных для этих препаратов побочных эффектов и ограничений. Лучшая переносимость по сравнению с ксилометазолином позволяет рекомендовать Эуфорбиум композитум в качестве средства для длительной терапии хронических синуситов. Комплексный механизм действия препарата обеспечивает его противовирусную и противовоспалительную активность.

Ключевые слова: ринит, синусит, натуральные компоненты, спрей.

✉Marjanovsky@arnebia.ru

Для цитирования: Марьяновский А.А. Перспективы терапии ринитов и риносинуситов: обзор применения препарата Эуфорбиум композитум. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 104–106.

Prospects for treatment of rhinitis and rhinosinusitis: a review of the drug Euphorbium compositum

А.А.Marianovskii✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

The article presents a review of clinical studies on the efficacy and safety of an intranasal spray Euphorbium compositum. Spray for nasal application is an alternative to conventional drugs used for the treatment of rhinitis and sinusitis, which has no characteristic of these drugs side effects and limitations. The better tolerability compared with xylometazoline can recommend Euphorbium compositum as a means for long-term treatment of chronic sinusitis. The complex mechanism of action of the drug provides its antiviral and anti-inflammatory activity.

Key words: rhinitis, sinusitis, natural ingredients, spray.

✉Marjanovsky@arnebia.ru

For citation: Marianovskii A.A. Prospects for treatment of rhinitis and rhinosinusitis: a review of the drug Euphorbium compositum. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 104–106.

Ринит и синусит – распространенные заболевания, которые часто развиваются и протекают совместно [14, 15]. Они вызывают выраженные физические симптомы, влияют на качество жизни, могут снижать повседневную активность и качество жизни больных. По статистике, распространенность аллергического ринита в США составляет 9–42%, 19 млн человек страдают от неаллергического ринита и 26 млн имеют смешанную форму заболевания [18]. Более того, можно полагать, что число случаев аллергического ринита растет, если судить по увеличению числа обращений в медицинские учреждения США с 1995 по 2007 г. [20]. Существуют географические различия в распространенности этого заболевания между странами, однако имеются данные о высоком уровне аллергического ринита в Европе [21–24]. По статистике, от хронического синусита страдают 4,9–12,5% населения США [19, 25] и 6,9–27,1% Европы [26].

Как ринит, так и синусит несут риск возникновения серьезных осложнений. Оба заболевания часто сопровождаются астмой [14, 27–29], снижением контроля и эффективности терапии бронхиальной астмы [30, 31]. Корреляция с астмой особенно выражена у пациентов, страдающих как аллергическим ринитом, так и хроническим синуситом [27]. Аллергический ринит также ассоциирован с гнойным средним отитом [28], что иногда приводит к потере слуха. Хотя это случается редко, острый синусит может приводить к осложнению в виде сепсиса, который характеризуется высокой температурой, общим недомоганием, периорбитальным отеком, снижением зрения и требует неотложной медицинской помощи [15]. Среди других осложнений острого синусита – тромбоз пещеристых вен, абсцесс головного мозга, менингит, локализованный остеомиелит (воспаление кости) и орально-антральный свищ (в случае которого формируется проход между ротовой полостью и придаточной пазухой носа) [14]. Осложнения хронического синусита включают локализованный

остеомиелит, орально-антральный свищ, мукоцеле (слизистая киста) и абсцесс головного мозга [14].

Ринит и синусит серьезно влияют на качество жизни, главным образом из-за связанных с ними утомляемости и нарушений сна [15, 32–34]. Заложенность носа вызывает затруднение дыхания во время сна у большинства пациентов, страдающих этими заболеваниями [34], что приводит к сонливости в дневное время, которая негативно сказывается на работоспособности. Аллергический ринит отрицательно влияет на когнитивные функции [25, 33, 35] и, в свою очередь, снижает успеваемость в школе. Как ринит, так и синусит в значительной мере влияют на снижение продуктивности в работе и учебе [14]. В США с аллергическим ринитом связывают 20% снижение производительности труда среди взрослых при наиболее выраженных симптомах [36]. Каждый год в США теряется 3,5–10,7 млн рабочих [25, 37] и 2 млн школьных дней, что отрицательно сказывается на успеваемости [38, 39]. По причине хронического синусита потеря рабочих дней составила в США 11,5 млн сут [25]. И хронический синусит, и аллергический ринит также вызывают ограничение активности и социальной жизни [25], что самым существенным образом снижает качество жизни затронутых данными патологиями пациентов.

В связи с многообразием факторов, влияющих на патогенез ринитов и синуситов, а также наличием побочных эффектов, противопоказаний и других ограничений на использование традиционных лекарственных препаратов можно говорить об отсутствии «золотого стандарта» в терапии этих заболеваний. Например, в отношении назначения противоотечных препаратов, кортикостероидов, муколитиков и орошения солевым раствором в настоящее время имеется недостаточное количество контролируемых клинических исследований [17]. Применение интраназальных кортикостероидов сопряжено с выраженными побочными эффектами и низкой готовностью пациентов,

особенно в случае терапии хронических синуситов с полипами и без них. Распространенным нежелательным эффектом антигистаминных препаратов, особенно I поколения, служит выраженная сонливость (препараты II поколения в меньшей степени проникают через гематоэнцефалический барьер и поэтому реже вызывают данную реакцию). При смешанных формах аллергического ринита антигистаминные средства неэффективны [16]. Симпатомиметики эффективно устраняют заложенность носа, но не оказывают действия на чиханье, зуд и ринорею, которые во многом определяют качество жизни больных ринитами [40]. Местные противоотечные средства не показаны для регулярного ежедневного использования из-за риска развития медикаментозного ринита (заложенность носа в результате синдрома отмены, наступающая вследствие злоупотребления интраназальными α -адренергическими противоотечными средствами), поэтому могут применяться лишь в течение непродолжительного времени [16].

Указанные ограничения обуславливают интерес практикующих специалистов к поиску новых лекарственных препаратов, в том числе созданных на основе натуральных компонентов. К одним из подобных средств относится препарат Эуфорбиум композитум Назентропфен С («Биологише Хайльмиттель Хеель ГмбХ», Германия), выпускаемый в виде спрея для интраназального применения. Применение спрея Эуфорбиум композитум предлагает пациентам, страдающим синуситом, ринитом и риносинуситом, натуральную альтернативу традиционным методам лечения, не имеющую характерных для них побочных эффектов и ограничений. Эффективность препарата подкреплена многочисленными исследованиями у пациентов всех возрастов при синусите/рините/риносинусите разной этиологии [1–9]. Результаты показали, что препарат безопасен и хорошо переносится, сочетается с другими лекарственными средствами [1–9]. Эуфорбиум композитум показал такую же, как и ксилометазолин, эффективность при рините и синусите, но при этом характеризовался лучшей переносимостью [7]. Эуфорбиум композитум не вызывает синдрома отмены, привыкания и тахифилаксии [7, 9]. Неизвестны случаи взаимодействия с другими лекарственными средствами, противопоказания к препарату и побочные эффекты препарата Эуфорбиум композитум редки. Он также показан к одновременному применению [1, 7, 9]. Знание всего комплекса действия компонентов препарата Эуфорбиум композитум важно для его правильного назначения при острых и хронических формах ринитов и риносинуситов.

Доказательная база

Проведенные за последние годы *in vitro* исследования показали достоверную эффективность препарата и его компонентов растительного происхождения в отношении вирусов, чаще вызывающих риниты [10–12]. В частности, Эуфорбиум композитум достоверно ингибирует размножение риносинцитиального вируса, не уступая по данному показателю рибавирину, известному своей активностью по отношению к данному типу вирусов. Подобное выраженное действие также отмечено в отношении вирусов герпеса (HSV-1) по сравнению с ацикловиром, аденовируса типа 5 и вируса парагриппа типа 2. Несколько меньшая активность была зафиксирована в отношении вируса гриппа типа А и риновируса. Таким образом, ключевым преимуществом препарата Эуфорбиум композитум остается наличие у него противовирусного эффекта в отношении основных возбудителей инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей.

В слизистой оболочке носа клетки, участвующие в регуляции иммунной системы, расположены достаточно близко к поверхности. Когда определенные субстанции попадают непосредственно на слизистую оболочку носа и

обладают фармакологическим эффектом, они непосредственно и относительно легко вступают в контакт с иммуннокомпетентными клетками. В особенности это относится к воспалительным реакциям, когда слизистая оболочка характеризуется повышенной проницаемостью [13]. Все адаптивные процессы основаны на способности разных типов клеток иммунной системы взаимодействовать друг с другом. На клеточном уровне это происходит посредством цитокинов, которых в настоящее время известно более 100 типов. В зависимости от состава медиаторов, с которыми постоянно взаимодействуют клетки, клеточная активность может приспособиться к фактической ситуации [13]. Переменная активация иммунной системы наблюдается при хронических воспалительных заболеваниях и рассматривается в качестве важной первичной и/или вторичной причины заболеваний, находящихся в числе ведущих показаний к применению терапии препаратами на основе растительных компонентов (экстракт), к которым относится и спрей Эуфорбиум композитум [13].

Проведенные исследования показали, что компоненты препарата Эуфорбиум композитум характеризуются достоверным действием на ряд компонентов иммунной системы. В частности, такие ингредиенты препарата, как *Euphorbium*, *Hepar sulfuris*, *Argentum nitricum*, *Mucosa nasalis suis u Sinusitis-Nosode*, оказывают выраженное фармакологическое воздействие на γ -интерферон и фактор некроза опухоли α , активирующие (стимулирующие) моноциты и макрофаги. Другие компоненты препарата – *Hydrargyrum bioidatum*, *Hepar sulfuris*, *Luffa operculata*, *Argentum nitricum* – действуют на интерлейкин-10, обладающий ингибирующим для вирусов действием [13].

Нормальная реакция поверхности эпителия дыхательных путей на инвазию или инфекции включает каскад реакций на клеточном уровне. Они варьируются от нарушения целостности поверхности эпителия до частичного удаления эпителия или даже полного обнажения базальной мембраны. После такого повреждения эпителий должен восстановиться и регенерироваться, чтобы функционировать в полном объеме. Есть несколько механизмов реализации этого процесса, включая распространение и миграцию базальных клеток, за которыми следуют пролиферация и дифференциация эпителиальных клеток [41]. В восстановление и регенерацию эпителия дыхательных путей вовлечено несколько клеточных и молекулярных факторов. Эти факторы находятся под контролем протеаз (металлопротеиназ), цитокинов и факторов роста, которые высвобождаются эпителиальными и мезенхимальными клетками. Проведенные исследования указывают на то, что Эуфорбиум композитум, обладающий противовирусным и противовоспалительным действием, обеспечивает стимуляцию функций слизистых оболочек, что приводит к повышению их сопротивляемости вирусным инфекциям и ускоренному восстановлению после них.

Комплексный механизм действия многокомпонентного препарата Эуфорбиум композитум объясняет его клиническую эффективность, показанную в разных проведенных ранее клинических исследованиях. В частности, препарат показал статистически достоверные результаты по сравнению с плацебо (как по всей совокупности симптомов, так и по параметру обструкции дыхательных путей) при хроническом синусите в рамках рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования [1]. В ходе сравнения эффективности терапии ринитов и синуситов в рамках открытого исследования с активным контролем Эуфорбиум композитум показал сравнимые с ксилометазолином результаты по 10 контрольным параметрам (симптомам), при этом продемонстрировав существенно лучшую переносимость по сравнению с исследованным симпатомиметиком [7].

Также обращает на себя внимание возможность длительного назначения препарата Эуфорбиум композитум при хронических формах заболеваний. Данное обстоятельство позволяет назначать продолжительные курсы лечения при ряде хронических патологий ЛОР-органов и получать хорошие клинические результаты. Например, при хроническом синусите через 2 нед после начала курса терапии достоверные улучшения симптоматики были отмечены у 74,9% пациентов [3], при хроническом медикаментозном рините – 70,5%, при атрофическом рините – 73,9% [2]. При этом в ходе длительных клинических наблюдений за пациентами, проходившими курс лечения атрофического и сухого ринита и озоны, у 55 пациентов не было отмечено ни одного случая побочных реакций на фоне 6–12-месячной терапии препаратом Эуфорбиум композитум [5], а общее состояние пациентов, симптоматика заболевания и параметры носового дыхания достоверно улучшились [9].

Таким образом, основываясь на результатах многочисленных опубликованных научных и клинических исследований, можно отметить, что препарат Эуфорбиум композитум (назальный спрей):

- обладает комплексным многоцелевым действием на наиболее распространенные вирусы верхних дыхательных путей и на противовоспалительные медиаторы, а также поддерживает функции слизистой оболочки носа;
- обладает научно и клинически подтвержденной безопасностью и эффективностью, подкрепленными массой исследований и публикаций о применении у пациентов всех возрастов при рините/синусите/риносинусите разной этиологии;
- эффективен при синусите и рините, как ксилометазолин, но лучше переносится пациентами;
- безопасен для пациентов любого возраста;
- не вызывает синдрома отмены или тахифилаксии;
- безопасен при сочетанном применении с другими лекарственными препаратами;
- очень редко вызывает побочные эффекты, не имеет значимых противопоказаний и известных случаев взаимодействия с другими лекарственными средствами;
- хорошо переносится пациентами;
- показан к долговременному применению.

Литература/References

1. Weiser M, Clasen BPE. Randomized placebo controlled double-blind study of the clinical efficacy of the homeopathic Euphorbium compositum S-Nasal Spray in cases of chronic sinusitis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 1994; 1: 251–9. English translation in: *Biol Therapy* 1995; 1: 4–11.
2. Zenner S, Metelmann H. Therapeutic Experiences with a Homeopathic Nasal Spray. *Hufeland Journal* 1992; 3: 67–74.
3. Gottwald R, Weiser M. Antihomotoxic treatment of chronic sinusitis: results of a drug monitoring study with Euphorbium compositum S Drops. *Translated from Medicina Biológica* 2000; 13 (3): 84–7.
4. Sprenger F. A study with Euphorbium compositum nasal drops (metered dose spray without propellant gas). *J General Practice* 1984; 60 (27): 1164–8.
5. Connert WD, Maiwald J. Therapie chronisch-medikamentös und vasomotorisch bedingter Rhinopathien. Erfahrungen mit einem biotherapeutischen Nasenspray. *Therapiewoche* 1987; 37: 1179–86. English translation available in: Connert WD, Maiwald J. The therapy of rhinopathy: results of application of a biotherapeutic nasal spray. *Biol Therapy* 1991; 9 (4): 182–92.
6. Weiser M, Gottwald R. Homöopathische Nasentropfen lassen bei Kindern Rhinitis und Sinusitis schneller abklingen. *Therapeutische Mitteilungen. Gesundes Leben* 1999; 6: 63.
7. Ammerschläger H, Klein P, Weiser M, Oberbaum M. Treatment of inflammatory diseases of the upper respiratory tract – comparison of a homeopathic complex remedy with xylometazoline. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2005; 12: 24–31.
8. Urlea-Schön MI. Effectiveness and tolerability of Euphorbium comp SN for the symptomatic treatment of rhinitis in children aged 2–6 years. *Eur J Int Med* 2009; 1: 236 (Abstract PO-023).
9. Raab V. Practice report. Further therapeutic experience with Euphorbium compositum nasal drops (metered dose spray without propellant gas) in ENT practice. *Biologische Medizin* 1982; 4: 176–9.
10. Glatthaar-Saalmüller B, Fallier-Becker P. Antiviral action of Euphorbium compositum and its components. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2001; 4: 207–12.
11. Glatthaar-Saalmüller B et al. Euphorbium compositum: viruses of the upper respiratory tract inhibited. *Biologische Medizin* 2002; 4: 194–5.
12. Metelmann H, Glatthaar-Saalmüller B. Antiviral action of a homeopathic medication. *Biomed Ther* 2000; 18 (1): 160–4.
13. Schmolz M, Metelmann H. Modulation of cytokine synthesis in human leukocytes by individual components of a combination homeopathic nasal spray. *Biol Therapy* 1999; 17 (2): 61–3; 75.
14. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2; Suppl. 2): S103–15.
15. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012; 50 (Suppl. 23): 1–298.
16. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI et al. Joint Task Force on Practice; American Academy of Allergy, Asthma & Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122 (2; Suppl): S1–84.
17. Rosenfeld RM, Andes D, Bhattacharyya N et al. Clinical practice guideline: adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137 (3; Suppl): S1–31.
18. Settipane RA, Charnock DR. Epidemiology of rhinitis: allergic and nonallergic. *Clin Allergy Immunol* 2007; 19: 23–34.
19. Hamilos DL. Chronic rhinosinusitis patterns of illness. *Clin Allergy Immunol* 2007; 20: 1–13.
20. Mattos JL, Woodard CR, Payne SC. Trends in common rhinologic illnesses: analysis of U.S. healthcare surveys 1995–2007. *Int Forum Allergy Rhinol* 2011; 1 (1): 3–12.
21. Puneekar YS, Sheikh A. Establishing the incidence and prevalence of clinician-diagnosed allergic conditions in children and adolescents using routinely collected data from general practices. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (8): 1209–16.
22. Ghouri N, Hippisley-Cox J, Newton J, Sheikh A. Trends in the epidemiology and prescribing of medication for allergic rhinitis in England. *J R Soc Med* 2008; 101 (9): 466–72.
23. Klossek JM, Annesi-Maesano I, Pribil C, Didier A. [INSTANT: national survey of allergic rhinitis in a French adult population based-sample]. *Presse Med* 2009; 38 (9): 1220–9.
24. Quercia O, Incorvaia C, Puccinelli P et al. Prevalence of allergic disorders in Italy: the Cotignola population study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2012; 44 (1): 5–11.
25. Bhattacharyya N. Functional limitations and workdays lost associated with chronic rhinosinusitis and allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2012; 26 (2): 120–2.
26. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA(2)LEN study. *Allergy* 2011; 66 (9): 1216–23.
27. Jarvis D, Newson R, Lotvall J et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA(2)LEN survey in Europe. *Allergy* 2012; 67 (1): 91–8.
28. Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (6; Pt 2): S605–609.
29. Cruz AA, Popov T, Pawankar R et al. ARIA Initiative Scientific Committee. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007; 62 (Suppl. 84): 1–41.
30. De Groot EP, Nijkamp A, Duijverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax* 2012; Jan 2. [Epub ahead of print]
31. Dixon AE. Rhinosinusitis and asthma: the missing link. *Curr Opin Pulm Med* 2009; 15 (1): 19–24.
32. Lunn M, Craig T. Rhinitis and sleep. *Sleep Med Rev* 2011; 15 (5): 293–9.
33. Meltzer EO, Nathan R, Derebery J et al. Sleep, quality of life, and productivity impact of nasal symptoms in the United States: findings from the Burden of Rhinitis in America survey. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30 (3): 244–54.
34. Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Am J Otolaryngol* 2008; 29 (3): 209–17.
35. Hartgerink-Lutgens I, Vermeeren A, Vuurman E, Kremer B. Disturbed cognitive functions after nasal provocation in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2009; 39 (4): 500–8.
36. Meltzer EO, Gross GN, Katial R, Storms WW. Allergic rhinitis substantially impacts patient quality of life: findings from the Nasal Allergy Survey Assessing Limitations. *J Fam Pract* 2012; 61 (2; Suppl): S5–10.
37. Nathan RA. The burden of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2007; 28 (1): 3–9.
38. Blaiss MS. Pediatric allergic rhinitis: physical and mental complications. *Allergy Asthma Proc* 2008; 29 (1): 1–6.
39. Vuurman EF, van Veggel LM, Uiterwijk MM et al. Seasonal allergic rhinitis and antihistamine effects on children's learning. *Ann Allergy* 1993; 71 (2): 121–6.
40. Willis SK. Improved strategies and new treatment options for allergic rhinitis. *J Am Osteopath Assoc* 2002; 102 (6; Suppl. 2): S7–14.
41. Puchelle E, Zahm JM, Tournier JM, Coraux C. Airway epithelial repair, regeneration, and remodeling after injury in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3 (8): 726–33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Марьяновский Андрей Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной педиатрии №2 ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: Marjanovsky@arnebna.ru