

# Обзор опыта применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита с позиции доказательной медицины\*

К. Бахерт<sup>✉</sup>

Университетская больница Гента, Гент, Бельгия

## Аннотация

**Общие сведения.** Чрезмерное необоснованное использование антибиотиков, в том числе для лечения неосложненного острого риносинусита (ОРС), способствовало появлению резистентных к антибиотикам штаммов бактерий и привело к необходимости внедрения альтернативных методов лечения. В обзоре представлена оценка качества доказательств применения фитотерапии при ОРС с целью определения ее позиции среди других методов лечения и будущих направлений исследований. В базе данных MEDLINE был произведен поиск рандомизированных контролируемых исследований с применением Синупрета, экстракта *Pelargonium sidoides* (пеларгония), *Cyclamen europaeum* (цикламен), цинеола и ГелоМиртола. Был также произведен поиск результатов исследований применения назального спрея с N-ацетилцистеином и мометазона фууроатом (МФ) с целью сравнения эффективности растительных препаратов с данными традиционными средствами, показанными при ОРС.

**Основное содержание.** Наиболее убедительными были доказательства для Синупрета, за которым следовал экстракт *Pelargonium sidoides*. Их использование при ОРС обосновано двойными слепыми плацебо-контролируемыми исследованиями, демонстрирующими как клиническую эффективность, так и безопасность. Сравнения с традиционными методами лечения, такими как глюкокортикостероиды для местного применения, найдены только для Синупрета и показали сопоставимую эффективность, но на небольшой группе пациентов.

Для других растительных препаратов сводный уровень достоверности доказательств был низким. В результате поиска были найдены два небольших плацебо-контролируемых рандомизированных исследования с применением назального спрея цикламена. В двух исследованиях не было возможности сделать выводы о безопасности и эффективности назального спрея цикламена и сообщалось об отсутствии эффективности цикламена в отношении уменьшения выраженности симптомов. Найдено только одно рандомизированное плацебо-контролируемое исследование для ГелоМиртола и цинеола. Упомянутые исследования указывали на уменьшение выраженности симптомов ОРС при использовании этих двух препаратов, но для подтверждения полученных результатов необходимы повторные более крупные исследования.

Исследования, в которых непосредственно сравнивали растительные препараты, немногочисленны; в одном рандомизированном исследовании цинеол сравнивали с Синупретом, однако результаты требуют подтверждения в дальнейших исследованиях.

Исследования применения N-ацетилцистеина ограничиваются небольшими клиническими исследованиями, в то время как использование назального спрея МФ подтверждено результатами, сопоставимыми по доказательной силе с результатами по Синупрету для соответствующих показаний.

**Выводы.** Доступны современные исследования, демонстрирующие эффективность и безопасность растительных препаратов для лечения ОРС. Учитывая, что доказательства для Синупрета являются наиболее убедительными и сопоставимы с доказательствами для широко доступного кортикостероида для местного применения, МФ, Синупрет<sup>®</sup> можно рассматривать для лечения неосложненного ОРС.

**Ключевые слова:** острый риносинусит, растительный лекарственный препарат, фитотерапия, традиционное лечение, антибиотики

**Для цитирования:** Бахерт К. Обзор опыта применения растительных препаратов для лечения острого риносинусита с позиции доказательной медицины. Consilium Medicum. 2021; 23 (9). DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200988

REVIEW

## Review of the experience of using herbal drugs for the treatment of acute rhinosinusitis from the standpoint of evidence-based medicine

Claus Bachert<sup>✉</sup>

University Hospital Ghent, Ghent, Belgium

## Abstract

**General background.** The overuse of antibiotics, including for the treatment of uncomplicated acute rhinosinusitis (ARS), has contributed to the emergence of antibiotic-resistant bacterial strains and has led to the need for alternative therapies. The review provides an assessment of the quality of evidence for the use of phytotherapy in ARS in order to determine its position among other therapies and future directions of research. The MEDLINE database was searched for randomized controlled studies of Sinupret<sup>®</sup>, *Pelargonium sidoides* extract (pelargonium), *Cyclamen europaeum* (cyclamen), cineole and GeloMyrtol<sup>®</sup>. We also searched for results from studies of a nasal spray with N-acetylcysteine and mometasone furoate (MF) in order to compare the effectiveness of herbal preparations with these traditional agents indicated for ARS.

**Main content.** The strongest evidence was obtained for Sinupret<sup>®</sup>, followed by *Pelargonium sidoides* extract. Their use for treatment of ARS is supported by double-blind, placebo-controlled studies demonstrating both clinical efficacy and safety. Comparisons with traditional treatments such as topical glucocorticosteroids were found only for Sinupret<sup>®</sup> and they showed comparable efficacy, but in a small group of patients.

## Информация об авторе / Information about the author

<sup>✉</sup>**Бахерт Клаус** – профессор, глава лаборатории исследования верхних дыхательных путей (URL) Университетской больницы Гента. Является одним из составителей рекомендаций EPOS и ARIA по ведению пациентов с синуситами и ринитами. E-mail: Claus.Bachert@UGent.be

<sup>✉</sup>**Claus Bachert** – Professor, Chief of Clinics and Head of the Upper Airways Research Laboratory at the Ghent University Hospital, Ghent, Belgium. He contributes to the generation of the EPOS and ARIA guidelines for sinusitis and rhinitis. E-mail: Claus.Bachert@UGent.be

\*Статья публикуется на основании лицензии в соответствии с правилами Международной лицензии Creative Commons Attribution 4.0. Bachert *Clinical Phytoscience* (2020) 6:85. <https://doi.org/10.1186/s40816-020-00231-7>

For other herbal drugs, the pooled level of evidence was low. The search identified 2 small, placebo-controlled, randomized studies of cyclamen nasal spray. In two studies, it was impossible to make conclusions about the safety and efficacy of cyclamen nasal spray and reported no efficacy of cyclamen in reducing symptoms. We found only one randomized placebo-controlled study of GeloMyrtol® and cineol. The mentioned studies have showed a reduction in ARS symptoms with these two drugs, but larger studies are needed to confirm these findings.

There are few studies that directly compared herbal drugs. In one randomized study, cineol was compared with Sinupret®, but the results need to be confirmed in further studies.

Studies of N-acetylcysteine are limited to small clinical trials, while the use of MF nasal spray has been confirmed with results comparable in evidence to Sinupret® for the respective indications.

**Conclusions.** There are modern studies that demonstrate the efficacy and safety of herbal drugs for ARS treatment. Given that the evidence for Sinupret® is the strongest and comparable to that for the widely available topical corticosteroid, MF, Sinupret could be considered for the treatment of uncomplicated ARS.

**Keywords:** acute rhinosinusitis, herbal medicine, herbal drug, traditional treatment, antibiotics

**For citation:** Bachert C. Review of the experience of using herbal drugs for the treatment of acute rhinosinusitis from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (9). DOI: 10.26442/20751753.2021.9.200988

## Введение

Острый риносинусит (ОРС), распространенная инфекция верхних дыхательных путей, оказывает существенное влияние на качество жизни и приводит к высоким социально-экономическим издержкам [1, 2]. Рекомендации по лечению ОРС ясны. Европейский согласительный документ по РС и назальным полипам (European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps – EPOS) от 2012 г. рекомендует использовать антибиотики только при синусите бактериального происхождения [1], а Международное консенсусное заявление по аллергии и ринологии: риносинусит (International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis – ICAR: RS) рекомендует использовать консервативный подход к применению антибиотиков на том основании, что ОРС даже бактериального происхождения имеет высокую скорость самопроизвольного разрешения [3]. В случае острого вирусного РС (ОВРС) рекомендации поддерживают использование стероидов местного применения, антигистаминных препаратов и ипратропия бромидом (уровень достоверности доказательств Ia), аспирина/нестероидных противовоспалительных препаратов (уровень достоверности доказательств Ib) и препаратов растительного происхождения (уровень достоверности доказательств Ib). Однако системные стероиды рекомендованы только при осложненном синусите [3]. Несмотря на существование указанных рекомендаций по применению антибиотиков, ОРС часто лечат ими, что способствует глобальному появлению устойчивых к антибиотикам штаммов бактерий [4]. Одним из вариантов решения проблемы чрезмерного использования антибиотиков в этой ситуации является определение альтернативных методов лечения РС, которые позволяют вылечить инфекцию и контролировать симптомы.

Растительные препараты впервые вызвали интерес врачей в 1990-х годах, и с тех пор проводятся различные исследования растительных препаратов [5]. До 1990-х годов доказательства использования растительных препаратов для лечения ОРС были в основном субъективными. Однако за последние 20 лет проведены рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) РС с применением ряда растительных препаратов [6–8].

**Цель обзора** – оценка уровня и качества доказательств лечения ОРС с помощью растительных препаратов и анализ их положения в контексте других методов лечения. В этой связи мы выбрали 5 растительных препаратов, для которых были получены доказательства высокого уровня по крайней мере в одном двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием примерно 100 или более пациентов либо в сравнении с плацебо, либо в сравнении с другим активным лечением: Синупрет®, экстракты *Pelargonium sidoides*, *Cyclamen europaeum* (цикламен), цинеол и ГелоМиртол форте®. Для обеспечения контекста для этих данных мы сравнили убедительность доказательств использования растительных препаратов с убедительностью доказательств для 2 синтетических препаратов, которые в насто-

ящее время показаны для лечения ОРС: N-ацетилцистеина и мометазона фууроата (МФ). Еще одна цель состояла в том, чтобы выявить существующие пробелы в знаниях и направления для будущих исследований растительных препаратов для лечения ОРС.

В январе 2019 г. в базе данных MEDLINE был произведен поиск исследований препаратов Синупрет®, экстракта *Pelargonium sidoides*, цикламена, цинеола, ГелоМиртола, N-ацетилцистеина и МФ, которые были охарактеризованы как надлежащим образом спланированные двойные слепые РКИ. Мы не рассматривали *Petasites hybridus* (белокопытник), Аллер-7 или китайские растительные препараты для лечения аллергического ринита, поскольку их оценка была выполнена ранее, а результаты опубликованы R. Guo и соавт. [6].

Структура поисковой строки была: «острый риносинусит», или «острый ринит», или «острый синусит» и «(название препарата)». Поиск был направлен на выявление РКИ, однако, когда таковых найдено не было, были включены другие типы исследований.

## Синупрет®

Синупрет® применяется для лечения синусита с 1934 г. [9]. Это растительный препарат, содержащий смесь *Gentiana radix*, *Primulae flos cum calycibus*, *Sambuci flos*, *Rumicis herba* и *Verbenae herba* [10]. Доклинические исследования показывают, что Синупрет® оказывает благоприятное воздействие на ОРС благодаря своим противовирусным, муколитическим, противовоспалительным и иммуномодулирующим свойствам [11]. Синупрет® доступен с низкой (BNO 101) и высокой (BNO 1016) дозой активного вещества [12, 13]. При поиске литературы были обнаружены три клинических исследования, объединенный анализ двух клинических исследований и нерандомизированное исследование Синупрета при ОРС. В табл. 1 обобщены клинические данные по Синупрету.

## Синупрет® в сравнении с плацебо

N. Neubauer и соавт. провели исследование эффективности и токсичности Синупрета (BNO 101) в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании [9]. В нем приняли участие 160 пациентов с диагнозом острого бактериального риносинусита – ОБРС (n=81 в группе Синупрета и n=79 в группе плацебо). Синупрет® или плацебо принимали в виде 2 таблеток, покрытых сахарной оболочкой, 3 раза в день в течение 2 нед вместе с антибиотиком и противоотечным средством. В целом пациенты в группе Синупрета продемонстрировали значительно лучшие первичные исходы – рентгенологические данные и оценку терапии пациентом в конце лечения, чем пациенты, получавшие плацебо. Аналогично пациенты в группе Синупрета сообщали о значительно лучших вторичных критериях эффективности, включая отек слизистой оболочки, заложенность носа и головную боль, по сравнению с пациентами в группе плацебо. Ни в одной из групп исследования не получено сообщений о высокой токсичности. Основным ограничением этого исследования стало участие в нем пациентов только мужского пола.

Таблица 1. Клиническое исследование Синупрета

Автор, исследование, год	Дизайн	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
<b>Синупрет® в сравнении с плацебо</b>				
N. Neubauer и соавт. [9], 1994	Двойное слепое клиническое исследование	Пациенты с ОБРС с затемнением на простой рентгенограмме синуса	n=81 в группе Синупрета (BNO 101); n=79 в группе плацебо	<b>Первичные исходы:</b> по рентгенологическим данным и оценке пациентов Синупрет® продемонстрировал значительно лучшие результаты, чем плацебо <b>Исследовательские результаты:</b> уменьшение симптомов отека слизистой оболочки, заложенности носа и головной боли были лучше при применении Синупрета, чем плацебо
R. Jund и соавт. [14], 2012; R. Jund и соавт. [15], 2015	Двойное слепое клиническое исследование	Пациенты с диагнозом ОБРС, который был подтвержден с помощью УЗИ верхнечелюстных пазух	<b>Анализ ITT</b> [14]: n=190 в группе Синупрета (BNO 1016); n=190 в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> число пациентов с MSS≤1 по оценке исследователя составило 48,4% в группе Синупрета и 35,8% в группе плацебо (p=0,0063). Показатель NNT для пациентов с MSS≤1 составил 8 <b>Вторичные исходы:</b> MSS по оценке пациента, SNOT-20 GAV и УЗИ показали лучшие результаты для Синупрета, чем плацебо
			<b>Анализ PP</b> [14, 15]: n=147 в группе Синупрета (BNO 1016); n=153 в группе плацебо	<b>Вторичный исход:</b> балл MSS по оценке исследователя составил 2,07±0,18 в группе Синупрета и 3,47±0,28 в группе плацебо (p=0,0001). Показатель NNT для пациентов с MSS≤1 составил 7
R. Jund и соавт. [13], 2015	Объединенный анализ двух РКИ	Пациенты с диагнозом ОБРС, который был подтвержден с помощью УЗИ верхнечелюстных пазух	n=294 в группе Синупрета (BNO 1016); n=295 в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> показатель MSS улучшился в течение периода лечения в среднем с 10,02±1,61 до 2,47±2,55 балла для Синупрета и с 9,87±1,52 до 3,63±3,63 балла для плацебо. Различия между группами лечения по окончании терапии (1,16±3,14 балла; p<0,0001) были статистически значимыми в пользу Синупрета <b>Вторичный исход:</b> качество жизни по оценке пациентов в конце лечения было значительно выше для Синупрета (p=0,0015)
<b>Синупрет® в сравнении с традиционными препаратами</b>				
D. Passali и соавт. [16], 2015	Открытое исследование	Пациенты с острым синуситом, как определено в рекомендациях EPOS 2012 г.	n=30 в группе Синупрет® Форте; n=30 в группе ФФ	<b>Первичный исход:</b> на 14-й день у 66,7 и 50% пациентов в группах Синупрета и ФФ соответственно показатель MSS был ≤1 <b>Вторичный исход:</b> на 14-й день оценка по SNOT-20 показала 7 баллов в группе Синупрета и 6,5 балла в группе ФФ
U. Weber и соавт. [17], 2002	Нерандомизированное исследование	Пациенты с острым синуситом	n=30 в группе Синупрета/ Циннабариса 3X; n=33 в группе традиционного лечения	<b>Основные результаты:</b> между двумя группами не выявлено клинически значимых различий в оценке пациентов исследователями, в оценках врачами, а также в оценке качества жизни

Примечание. УЗИ – ультразвуковое исследование.

Метаанализ, проведенный J. Melzer и соавт., включая опубликованные и неопубликованные данные для BNO 101, подтвердил результаты этого исследования [12]. Включенные в метаанализ исследования также проводились преимущественно с участием мужчин, что ограничивало применение результатов к более широкой популяции. Подобное благоприятное воздействие Синупрета (BNO 1016) отмечено у пациентов с ОБРС в тщательно разработанном двойном слепом РКИ [14, 15]. В отличие от исследований, проведенных N. Neubauer и соавт. и J. Melzer и соавт., пациенты не получали иного лечения ОРС, кроме исследуемого препарата, и в обеих группах лечения женщин было больше, чем мужчин [14]. В этом рандомизированном исследовании приняли участие 386 пациентов (n=194 в группе Синупрета и n=192 в группе плацебо). Пациенты получали 2 таблетки Синупрета по 80 мг или плацебо 3 раза в день в течение 15 дней. В выборке «все рандомизированные пациенты согласно назначенному лечению» – ITT (n=190 в каждой группе) число пациентов, которые считались вылеченными (по оценке исследователя по шкале выраженности симптомов – MSS≤1), было значительно выше в группе Синупрета, чем в группе плацебо (48,4% vs 35,8%; p=0,0063), в конце лечения. Число пролеченных больных на одного излеченного (NNT), у которых балл MSS был меньше единицы в конце лечения, составил 8 в популяции ITT. Этот результат был подтвержден

оценкой пациента по MSS, адаптированной для Германии версией (GAV) теста для оценки результатов лечения заболеваний носа и придаточных пазух носа из 20 пунктов (SNOT-20), и ультрасонографической визуализацией. Частота нежелательных явлений (НЯ) была сопоставимой в обеих группах. Анализ совокупности пациентов без отклонений от протокола (PP) дал результаты одновременно с анализом ITT [14, 15]. Одним из возможных ограничений исследования был способ оценки симптомов РС исследователями на основании описания пациента, а не на основании прямой оценки пациентом. Результаты этого большого исследования были объединены с результатами исследования с аналогичным дизайном, чтобы подтвердить эффективность Синупрета при ОРС для большой выборки пациентов (n=589) [13]. Объединенный анализ подтвердил предыдущие результаты со значительным улучшением показателей MSS и качества жизни в группе Синупрета по сравнению с группой плацебо.

Таким образом, рандомизированные исследования с большим уровнем достоверности продемонстрировали превосходство Синупрета над плацебо у пациентов с бактериальным или вирусным РС. Исследования с применением Синупрета при бактериальном синусите включали практически только пациентов мужского пола, в то время как исследования Синупрета при вирусном синусите включали смешанную выборку.

Таблица 2. Клинические исследования экстракта *Pelargonium sidoides* (EPs 7630)

Автор, исследование, год	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
V. Lizogub и соавт. [22], 2007	Двойное слепое РКИ	Пациенты демонстрировали либо 2 основных симптома простуды и 1 незначительный, либо 1 основной симптом и 3 незначительных. Симптомы должны были присутствовать от 24 до 48 ч	n=52 в группе стандартной дозы EPs 7630; n=51 в группе плацебо [22]	<b>Первичный исход:</b> сравнявая исходный уровень с днем 5, среднее значение SSID улучшилось на 14,6±5,3 балла в группе EPs 7630 (n=52) и на 7,6±7,5 балла в группе плацебо (n=51); p<0,0001 <b>Вторичные исходы:</b> пациенты в группе EPs 7630 сообщили о более значимом смягчении отдельных симптомов CIS, чем пациенты в группе плацебо, а также улучшении способности выполнять работу и качества жизни
D. Riley и соавт. [23], 2018	Двойное слепое РКИ	Пациенты демонстрировали либо 2 основных симптома простуды и 1 незначительный, либо 1 основной симптом и 3 незначительных. Симптомы должны были присутствовать от 24 до 48 ч	n=52 в группе высокой дозы EPs 7630; n=52 в группе плацебо [23]	<b>Первичный исход:</b> средний показатель SSID, сравнявая исходный уровень с днем 3 и 5, составил 16,0±7,4 балла для группы EPs 7630 и 8,3±7,6 балла для группы плацебо (p<0,0001) <b>Вторичные исходы:</b> пациенты в группе EPs 7630 сообщили о более значимом улучшении способности выполнять работу и качества жизни
C. Bachert и соавт. [24], 2009	Двойное слепое РКИ	Пациенты с ОРС	n=51 в группе высокой дозы EPs 7630; n=52 в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> изменение показателя SSS через 7 дней было более значимым в группе EPs 7630 (5,5 балла), чем в группе плацебо (2,5 балла); p<0,00001 <b>Вторичные исходы:</b> показатели качества жизни, способность выполнять работу и удовлетворенность лечением были в пользу EPs 7630 в сравнении с плацебо
A. Perić и соавт. [25], 2020	Рандомизированное открытое исследование	Пациенты с ОБРС легкой и средней степени тяжести	n=25 в группе EPs 7630 3×20 мг в день; n=25 в группе амоксицилина на 3×500 мг в день	<b>*Исходы:</b> значительное улучшение показателей TSS, TES и отдельных симптомов при использовании EPs 7630 в сравнении с амоксицилином (p<0,001 для всех). Не выявлено различий между группами в абсолютном улучшении при оценке ринореи и стекания слизи в носоглотке. Ни в одной из групп не получено сообщений о НЯ

Примечание. TES – общая эндоскопическая шкала.

\*Не получено сообщений о дифференциации первичных и вторичных исходов.

### Синупрет® в сравнении с другими методами лечения

В ограниченном количестве исследований были получены доказательства эффективности и безопасности Синупрета по сравнению с синтетическими препаратами. При поиске литературы обнаружено одно открытое исследование, в котором сравнивали Синупрет® Форте с интраназальным флутиказоном фураоном (ФФ) [16]. В исследовании участвовали 60 пациентов с ОРС в соответствии с рекомендациями EPOS 2012 г., которым давали Синупрет® Форте (n=30) или интраназальный ФФ (n=30). Синупрет® Форте (1 таблетка) назначали 3 раза в день, а ФФ (2 впрыскивания в каждую ноздрю) – 1 раз в день в течение 14 дней. Как Синупрет®, так и интраназальный ФФ приводили к сопоставимому улучшению состояния по MSS и SNOT-20 по оценке исследователя на 14-й день. Пациенты в группе препарата Синупрет® Форте не сообщали о каких-либо НЯ. В группе ФФ 1 пациент сообщил о носовом кровотечении, а 2 пациента – о зуде в носу. Выводы исследования ограничены его относительно небольшим размером и открытым дизайном.

В другом исследовании сравнивали комбинацию Синупрета и Циннабариса 3Х с синтетическими препаратами, включая антибиотики, муколитические и симпатомиметические средства, у пациентов с острым синуситом или обострением хронического рецидивирующего синусита [17]. Хотя различия в лечении менялись в зависимости от конечной точки, они не были клинически значимыми. Исследование ограничено его нерандомизированным дизайном и тем фактом, что группы исследования не были равномерно подобраны до назначения лечения; при этом авторы пришли к выводу, что «для получения достоверных результатов необходимо проводить рандомизированные

исследования с участием не менее 400 пациентов». В целом надежных прямых сравнительных исследований Синупрета с традиционными методами лечения на настоящий момент не обнаружено. Опубликованным исследованиям не хватает статистической мощности или они не разработаны для демонстрации различий или эквивалентности между видами лекарственных препаратов, что ограничивает возможности выводов.

### Экстракт *Pelargonium sidoides*

Корни *Pelargonium sidoides* в течение длительного времени использовали в традиционной медицине зулусских племен, но современная синтетическая форма в виде жидкого растительного экстракта, также известного как EPs 7630, стала доступна только недавно [18, 19]. EPs 7630 продемонстрировал противовирусный, а также иммуномодулирующий эффект *in vitro* [20, 21]. При поиске литературы были обнаружены два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования использования EPs 7630 при ОРС. Они обобщены в табл. 2.

### *Pelargonium sidoides* в сравнении с плацебо

V. Lizogub и соавт. и D. Riley и соавт. испытывали 2 дозы экстракта *Pelargonium sidoides* в двойном слепом РКИ из 2 частей, в котором стандартную дозу EPs 7630P сравнивали с плацебо [22] и высокую дозу EPs 7630 сравнивали с плацебо [23]. Пациентов случайным образом распределили в часть исследования для изучения стандартной дозы в сравнении с плацебо или в часть исследования для изучения высокой дозы в сравнении с плацебо [23]. После включения в одну из частей исследования пациенты были случайным образом распределены в одну из групп лечения. Включенные в исследование пациенты демонстрировали либо 2 основных

Таблица 3. Клинические исследования назального спрея на основе цикламена

Автор, исследование, год	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
O. Pfaar и соавт. [27], 2012	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с ОРС	n=48 в группе назального спрея цикламена; n=51 в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> в выборке ИТТ разница средних общих показателей в рамках оценки симптомов РС, полученных с помощью визуальной аналоговой шкалы через 5–7 дней, не была статистически значимой для двух групп <b>Вторичные исходы:</b> только уменьшение боли в лице и эндоскопическая оценка в значительной степени были в пользу назального спрея цикламена по сравнению с плацебо
J. Ponikau и соавт. [28], 2012	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с ОРС	n=24 в группе назального спрея цикламена; n=24 в группе плацебо	<b>Первичные исходы:</b> изменение затемнения носовых пазух от исходного уровня до конечной точки было больше в группе назального спрея цикламена, чем в группе плацебо (среднее различие 16,32; 95% ДИ от -32,239 до -0,396). Однако показатель TSS перед использованием препарата существенно не отличался для двух групп (среднее различие -0,61; 95% ДИ от -1,790 до 0,578) <b>Вторичные исходы:</b> не отмечено значительной разницы между группами лечения в отношении изменения симптомов по сравнению с исходным уровнем, а слизисто-гнояного отделяемого и воспаления – на 8-й день
A. Zalmanovici Trestioreanu и соавт. [30], 2018	Кокрановский метаанализ	Пациенты с ОРС	n=147	<b>Основные исходы:</b> ни в одном из исследований не получено сообщений о первичных исходах метаанализа (доля участников, у которых симптомы исчезли или смягчились на 14 и 30-й день). Легкие НЯ чаще отмечались при использовании назального спрея цикламена (50%), чем при приеме плацебо (24%) [ОР 2,11; 95% ДИ 1,35–3,29]

симптома простуды и 1 незначительный, либо 1 основной и 3 незначительных симптома простуды. Симптомы должны были длиться от 24 до 48 ч. Использовали анализ ИТТ.

Стандартная доза EPs 7630 была определена как 30 капель 3 раза в день [22]. От исходного значения до 5-го дня средний показатель суммарной разницы выраженности симптомов (SSID) по шкале интенсивности простуды (CIS) – первичная конечная точка – улучшился на  $14,6 \pm 5,3$  балла для стандартной дозы EPs 7630 (n=52) и на  $7,6 \pm 7,5$  балла для плацебо (n=51);  $p < 0,0001$ . Аналогично пациенты в группе стандартной дозы EPs 7630 сообщили о более значительном улучшении индивидуальных симптомов CIS, способности выполнять работу и качества жизни, чем пациенты в группе плацебо. Два пациента в группе EPs 7630 (n=52) и один пациент в группе плацебо (n=51) сообщили о НЯ (один случай трахеита в каждой группе и один случай носового кровотечения, возможно, связанные с исследуемым препаратом в группе EPs 7630).

Высокая доза EPs 7630 была определена как 60 капель 3 раза в день [23]. Средний показатель SSID по CIS, сравнивая исходный уровень с днем 3 и днем 5 – первичной конечной точкой, составил  $16,0 \pm 7,4$  балла для группы высокой дозы EPs 7630 и  $8,3 \pm 7,6$  балла для группы плацебо ( $p < 0,0001$ ). Как и в случае стандартной дозы, пациенты в группе EPs 7630 сообщили о более значительном улучшении способности выполнять работу и качества жизни, чем пациенты в группе плацебо. НЯ были чаще отмечены в группе высокой дозы EPs 7630 (15,4%), чем в группе плацебо (5,8%), наиболее частыми из них были несильное носовое кровотечение и легкий дискомфорт в эпигастральной области. Ни одно из НЯ не было серьезным, и не получено сообщений о серьезных НЯ.

В совокупности эти данные предполагают, что оптимальной дозой EPs 7630 может являться стандартная доза. Однако в статье отсутствует исследование по подбору дозы и заметны несоответствия определения первичной конечной точки и результатов, полученных с более высокой дозой [23]. Более того, первичные конечные точки не были идентичными (SSID, сравнивая исходный уровень с днем 5 в части со стандартной дозой, и SSID, сравнивая исходный уровень с днем 3 и исходный уровень с днем 5 в части с высокой дозой), хотя они представляли собой части одного исследования [22, 23]. Интересно, что результаты этого клинического исследования, состоящего из двух частей, были

опубликованы с разницей в 10 лет: результаты, полученные для стандартной дозы EPs 7630, были впервые опубликованы в 2007 г., а результаты для высокой дозы – в 2018 г.

Тем временем другая группа опубликовала результаты двойного слепого РКИ, в котором сравнивали высокую дозу EPs 7630 (как определено ранее D. Riley и соавт.) с плацебо [24]. В этом исследовании 51 пациента распределили в группу EPs 7630 и 52 пациентов – в группу плацебо. После лечения в течение 7 дней среднее снижение тяжести симптомов синусита по шкале оценки тяжести симптомов синусита (SSS) – первичная конечная точка – было выше в группе EPs 7630 (5,5 балла), чем в группе плацебо (2,5 балла), с разницей 3,0 балла (95% доверительный интервал – ДИ 2,0–3,9,  $p < 0,00001$ ). Пациенты в группе EPs 7630 также сообщили о лучшем качестве жизни, и их способность заниматься трудовой деятельностью была выше, чем у пациентов в группе плацебо, о чем свидетельствуют вторичные результаты. О НЯ сообщили 11,8% пациентов в группе EPs 7630 и 3,8% пациентов в группе плацебо. Наиболее частыми НЯ в группе EPs 7630, которые считались связанными с исследуемым препаратом, были жалобы на расстройства желудочно-кишечного тракта.

В целом в двух плацебо-контролируемых исследованиях были показаны стабильная эффективность и безопасность высокой дозы EPs 7630. В обоих исследованиях 2/3 пациентов составляли женщины, и сравнение групп лечения по полу, возрасту, массе тела, росту и индексу массы тела не показало разницы между ними [22, 23]. Однако исследования по подбору дозы, напрямую сравнивающие стандартную дозу EPs 7630 с высокой, могли бы поддержать сделанные выводы, так же как и проспективные прямые сравнительные исследования с традиционными методами лечения или другими растительными препаратами. Сообщения о НЯ чаще поступали при приеме EPs 7630, чем при приеме плацебо.

#### ***Pelargonium sidoides* в сравнении с другими методами лечения**

Оценку эффективности EPs 7630 для лечения неосложненного ОБРС недавно провели A. Perić и соавт. [25]. В этом проспективном открытом исследовании не меньшей эффективности случайным образом распределили 50 пациентов с ОБРС с легкими или умеренными симптомами 1:1 для получения лечения в форме таблеток EPs 7630 3x20 мг в день или таблеток амоксициллина

Таблица 4. Клинические исследования ГелоМиртола и цинеола

Автор, исследование, год	Препарат	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
P. Federspil и соавт. [37], 1997	ГелоМиртол®	Двойное слепое РКИ	Острый синусит	n=331	Изменения в оценке симптомов по сравнению с исходным уровнем были более значимыми в группе ГелоМиртола и неказанного эфирного масла, чем при приеме плацебо
W. Kehrl и соавт. [38], 2004	Цинеол	Двойное слепое РКИ	Острый негнойный РС	n=76 в группе цинеола; n=76 в группе плацебо	<b>Первичные исходы:</b> изменение суммарной балльной оценки всех симптомов, сравнивая исходный уровень с днем 7, было более значимым в группе цинеола (-12,5±3,6), чем в группе плацебо (-6,5±3,5); p<0,0001 <b>Вторичный исход:</b> изменения для отдельных компонентов суммарной балльной оценки всех симптомов были более значимыми в группе цинеола, чем в группе плацебо

3×500 мг в день в течение 10 дней. Значительно большие улучшения по общей шкале выраженности симптомов, общей эндоскопической шкале и шкале оценки отдельных симптомов (заложенность носа, ринорея, стекание слизи в носоглотке, боль/чувство давления в лице, потеря обоняния) наблюдались у пациентов, получавших EPs 7630, по сравнению с пациентами в группе приема амоксициллина ( $p<0,001$  для всех). Однако не выявлено значительных различий между группами в абсолютном улучшении при оценке ринореи и стекании слизи в носоглотке. Ни в одной из групп не получено сообщений о НЯ, а анализы культур выявили меньшее количество типов бактерий в образцах из средней части носового хода для группы EPs 7630 по сравнению с группой амоксициллина [25].

### *Syclamen europaeum*

Цикламен долгое время использовался в Юго-Восточной Европе для лечения болезней носоглотки [26]. Однако первые рандомизированные исследования, оценивающие эффективность и безопасность этого продукта при ОРС, стали доступны совсем недавно [27, 28]. В нынешнем составе водно-спиртовой экстракт цикламена содержит долю сапонина [28]. При интраназальном введении экстракт вызывает быстрое, обильное и часто болезненное отделение слизи за счет холинергического рефлекса, продолжающегося около 30 мин [28, 29]. При поиске литературы были обнаружены два двойных слепых рандомизированных исследования, в которых сравнивали назальный спрей цикламена с соответствующим плацебо при ОРС. Эти два исследования были впоследствии включены в Кокрановский метаанализ с целью оценки эффективности и безопасности назального спрея цикламена при ОРС. Исследования экстракта цикламена обобщены в табл. 3.

### Цикламен в сравнении с плацебо

Пациенты с ОРС от умеренной до тяжелой степени, как определено в первых рекомендациях EPOS, были включены в двойное слепое рандомизированное исследование приема назального спрея цикламена (n=48) или соответствующего плацебо (n=51) в течение 15 дней одновременно с антибиотиками [27]. Каждый спрей вводили интраназально 1 раз в день вечером. В выборке ИТТ разница средних общих показателей в рамках оценки симптомов РС, полученных с помощью визуальной аналоговой шкалы через 5–7 дней, – первичная конечная точка – не была статистически значимой для двух групп. Тем не менее уменьшение боли в лице и эндоскопическая оценка назальной полости в значительной степени были в пользу назального спрея цикламена по сравнению с плацебо. В конце исследования пациенты и исследователи оценили степень удовлетворенности и в значительной степени отдали предпочтение назальному спрею цикламена по сравнению с плацебо. Сообщений о серьезных НЯ не поступало, однако пациенты в группе цикламена сообщали о раздражении/чувстве жжения в носу чаще, чем пациенты в группе плацебо [27]. Учитывая отсутствие расчетов мощности в статье, в этом

исследовании может не быть достаточных доказательств первичной конечной точки.

В более мелкомасштабном двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном для представления плана будущих исследований, также сравнивали назальный спрей цикламена с плацебо [28]. В этом исследовании доля пациентов женского пола как в группе плацебо, так и в группе лечения составляла 69%. Пациентов с ОРС случайным образом распределили для получения назального спрея-плацебо (n=24) или назального спрея цикламена (n=24) по одному введению в каждую ноздрю 1 раз в день в течение 7 дней. Изменение затемнения носовых пазух от исходного уровня до конечной точки было больше в группе назального спрея цикламена, чем в группе плацебо (среднее различие 16,32; 95% ДИ от -32,239 до -0,396,  $p=0,045$ ). Однако балл по общей шкале выраженности симптомов (TSS) существенно не отличался для двух групп (среднее различие -0,61; 95% ДИ от -1,790 до 0,578,  $p=0,312$ ). В отношении других симптомов или эндоскопических результатов также не установлено никаких различий. Несмотря на то что цель этого исследования заключалась в представлении дизайна будущих клинических исследований назального спрея цикламена, не обнаружено опубликованных или продолжающихся крупномасштабных исследований назального спрея цикламена с 2012 г.

В целом в обоих исследованиях сообщалось о постоянном отсутствии влияния назального цикламена на симптомы синусита и не хватало статистической мощности, чтобы сделать надежные выводы о безопасности и эффективности назального спрея цикламена. Также возможно, что немедленное раздражающее действие цикламена могло поставить под угрозу слепой режим обоих исследований. Кокрановский метаанализ, опубликованный в 2018 г. на основе этих двух исследований, показал, что эффективность цикламена неизвестна, в то время как НЯ, включая раздражение в носу и горле, несильное носовое кровотечение и чиханье, были чаще отмечены при использовании назального спрея цикламена, чем при применении плацебо (относительный риск – ОР 2,11; 95% ДИ 1,35–3,29) [30]. Этот метаанализ показал общий низкий риск систематической ошибки, связанной с отбором, эффективностью и выявлением определенного исхода в двух включенных исследованиях. Авторы также подчеркнули необходимость дальнейших РКИ для оценки эффективности такого лечения ОРС [30].

### ГелоМиртол форте®

ГелоМиртол форте® представляет собой дистиллят смеси четырех ректифицированных эфирных масел [31]. Доклинические исследования показали, что этот продукт обладает антиоксидантным, муколитическим, противовоспалительным и антимикробным действием [32, 33]. ГелоМиртол® был впервые испытан в клинических условиях в 1995 г. с участием здоровых добровольцев в ходе исследования, которое продемонстрировало его муколитическое и возбуждающее секрецию действие [34].

Таблица 5. Сравнительные исследования растительных препаратов при ОРС

Автор, исследование, год	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
S. Tesche и соавт. [43], 2008	Двойное слепое РКИ	Пациенты с подозрением на ОРС	n=75 в группе 5-компонентного лекарственного препарата растительного происхождения; n=75 в группе цинеола	<b>Первичный исход:</b> изменение суммарной балльной оценки всех симптомов, сравнивая исходный уровень с днем 7, было более значимым в группе цинеола (-11,0±3,3), чем в другой группе (-8,0±3,0); p<0,0001 <b>Вторичный исход:</b> изменения для отдельных компонентов суммарной балльной оценки всех симптомов были более значимыми в группе цинеола, чем в другой группе
S. Gottschlich и соавт. [31], 2018	Неинтервенционное исследование	Пациенты с рекомендацией использования ГелоМиртола или Синупрета для лечения и с диагнозом ОРС в соответствии с рекомендациями EPOS	n=117 в группе ГелоМиртола; n=111 в группе Синупрета (BNO 1016)	В целом эффективность ГелоМиртола и Синупрета была сопоставима. Исследование имеет методические недостатки

РКИ также продемонстрировали эффективность этого продукта при хроническом и остром бронхите [35, 36]. При поиске литературы обнаружено одно двойное слепое РКИ ГелоМиртола при ОРС, обобщение которого представлено в табл. 4.

#### ГелоМиртол® в сравнении с плацебо

В исследовании с участием 331 пациента с неосложненным острым синуситом ГелоМиртол® сравнивали с плацебо вместе с другим эфирным маслом [37]. В выборке ИТТ изменения в оценке симптомов по сравнению с исходным уровнем были более значимыми при приеме ГелоМиртола и другого эфирного масла, чем при приеме плацебо. Однако исследование потенциально ограничено выборочной отчетностью о результатах [7, 37], подчеркивая необходимость в дополнительных данных, описывающих профиль эффективности и переносимости ГелоМиртола.

#### Цинеол

Цинеол – основной активный компонент ГелоМиртола [39], а также основной компонент эвкалиптового масла [40]. Как и другие растительные препараты, цинеол обладает противовоспалительными и антимикробными свойствами [41]. При проведении исследований независимо от ГелоМиртола он показал эффективность при различных респираторных заболеваниях, включая астму, хроническую обструктивную болезнь легких и острый бронхит [42]. При поиске литературы обнаружено одно двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование цинеола при ОРС, обобщение которого представлено в табл. 4.

#### Цинеол в сравнении с плацебо

В этом исследовании 152 пациента случайным образом распределили 1:1 в группу плацебо (n=76) или цинеола (n=76) [38]. Пациенты принимали 2 капсулы, содержащие цинеол (100 мг) или плацебо, 3 раза в день в течение 7 дней. Исходные характеристики, такие как возраст, пол, масса тела, суммарная балльная оценка всех симптомов, аллергия и статус курения, были сбалансированы для обеих групп лечения. Спрей на основе ксилонметазолина использовали в качестве сопутствующей терапии для облегчения заложенности носа. Изменение суммарной балльной оценки всех симптомов при сравнении исходного уровня с днем 7 было более значимым для цинеола (-12,5±3,6), чем для плацебо (-6,5±3,5); p<0,0001, как и улучшение оценки для отдельных симптомов. Результаты риноскопии, включая покраснение слизистой оболочки, отек и вязкость/количество секрета, также были лучше в группе цинеола, чем в группе плацебо. Ни один пациент не сообщил о НЯ в группе плацебо,

в то время как 5 пациентов группы цинеола сообщили о головной боли, боли в ушах, носовом кровотечении, скручивании стопы, изжоге и экзантеме. Авторы считают, что изжога и экзантема связаны с цинеолом. В целом данные об эффективности и безопасности цинеола, полученные в этом исследовании, требуют подтверждения в дальнейших крупномасштабных клинических исследованиях.

#### Сравнительные исследования растительных препаратов

Данные прямых сравнительных исследований могут помочь врачам принимать решения о лечении, основанные на доказательствах. Невозможно предполагать эквивалентность или превосходство одного препарата над другим на основании сравнений различных исследований, необходимо опираться на прямые сравнительные данные.

В рамках поиска литературы обнаружено одно рандомизированное исследование [43] и одно неинтервенционное исследование, сравнивающие растительные препараты [31]. В табл. 5 обобщены сравнительные исследования растительных препаратов при ОРС.

S. Tesche и соавт. провели двойное слепое рандомизированное исследование для сравнения растительного препарата, содержащего 5 компонентов, возможно, напоминающего Синупрет®, с цинеолом [43]. Следует отметить, что в этом исследовании четко не указано использование Синупрета. Кроме того, в исследовании не была включена группа плацебо. В исследовании приняли участие 150 пациентов из 3 центров, из них 75 человек были случайно распределены в группы лечения. Две капсулы, содержащие 200 мг цинеола, принимали 3 раза в день, а 1 таблетку 5-компонентного лекарственного препарата растительного происхождения принимали 3 раза в день. Лечение проводили в течение 7 дней, в качестве сопутствующей терапии применяли спрей на основе ксилонметазолина для облегчения заложенности носа.

Изменение суммарной балльной оценки всех симптомов, сравнивая исходный уровень (первичная конечная точка для выборки ИТТ) с днем 7, было более значимым в группе цинеола (-11,0±3,3), чем в другой группе (-8,0±3,0); p<0,0001. Аналогичным образом цинеол продемонстрировал более значимое улучшение в сравнении с другим препаратом по каждому отдельному компоненту суммарной балльной оценки всех симптомов в дни 4 и 7. Смягчение покраснения слизистой оболочки, отека и сухости на день 7 было более значимым для группы цинеола в сравнении с другим препаратом, что подтверждает эффект, наблюдаемый для суммарной балльной оценки всех симптомов. Два пациента в группе цинеола и 3 пациента в другой группе сообщили о легких НЯ.

Таблица 6. Клинические исследования МФ				
Автор, исследование, год	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
E. Meltzer и соавт. [46], 2000	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с ОРС	n=200 в группе МФНС, 400 мкг 2 раза в день; n=207 в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> с 1 по 15-й день среднее значение TSS у пациентов, которые получали МФНС, снизилось на 5,87 (50,5%) по сравнению со снижением на 5,05 (44,4%) у пациентов, которые получали плацебо ( $p \leq 0,01$ ) <b>Вторичные исходы:</b> оценка индивидуальных симптомов показала стабильно более значимое смягчение симптомов у пациентов, которые получали МФНС, по сравнению с группой плацебо, хотя облегчение отдельных симптомов было различным. Больше число пациентов в группе лечения МФНС, чем в группе плацебо, продемонстрировали улучшения на день 21
A. Nayak и соавт. [47], 2002	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с ОРС	n=325 в группе плацебо; n=318 в группе МФНС, 200 мкг 2 раза в день; n=324 в группе МФНС, 400 мкг 2 раза в день	<b>Первичный исход:</b> лечение с применением 200 или 400 мкг МФНС 2 раза в день привело к значительно более значимому смягчению симптомов в целом со дня 1 по день 15, чем плацебо (5,89, $p=0,014$ и 5,86, $p=0,017$ в сравнении с 5,22 для плацебо) <b>Вторичные исходы:</b> оценка индивидуальных симптомов показала стабильно большее улучшение у пациентов, получавших любую дозу МФНС, по сравнению с плацебо. Обе дозы МФНС хорошо переносились. Тест на стимуляцию адrenoкортикотропного гормона не выявил признаков подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси
E. Meltzer и соавт. [48], 2005	Двойное слепое рандомизированное исследование	Пациенты с ОРС	n=243 в группе МФНС, 200 мкг 1 раз в день; n=235 в группе МФНС, 200 мкг 2 раза в день; n=251 в группе амоксициллина 3 раза в день; n=252 в группе плацебо	<b>Первичный исход:</b> разница в MSS по сравнению с исходным уровнем при приеме МФНС 2 раза в день была значительно выше, чем у плацебо ( $p < 0,001$ ) и амоксициллина ( $p = 0,002$ ) <b>Вторичные исходы:</b> общий ответ на лечение был выше при использовании МФНС 2 раза в день, чем при использовании амоксициллина ( $p = 0,013$ ) и плацебо ( $p = 0,001$ ). Все виды лечения продемонстрировали приемлемый профиль переносимости
C. Bachert и соавт. [49], 2007	Предварительный анализ двойного слепого рандомизированного исследования E. Meltzer и соавт. [48], 2005	Пациенты с ОРС	n=243 в группе МФНС, 200 мкг 1 раз в день; n=235 в группе МФНС, 200 мкг 2 раза в день; n=251 в группе амоксициллина, 3 раза в день; n=252 в группе плацебо	<b>Основные исходы:</b> отмечено клинически значимое ( $\geq 0,8$ ) улучшение (снижение) средних общих показателей LS по опроснику SNOT-20 во всех 4 группах лечения на день 15, но единственное значительно большее улучшение отмечено при использовании МФНС 2 раза в день по сравнению с плацебо ( $p = 0,047$ )
E. Meltzer и соавт. [50], 2012	Ретроспективный анализ двойного слепого рандомизированного исследования E. Meltzer и соавт. [48], 2005	Пациенты с ОРС	n=240 в группе МФНС, 200 мкг 1 раз в день; n=233 в группе МФНС, 200 мкг 2 раза в день; n=248 в группе амоксициллина; n=246 в группе плацебо	<b>Основные исходы:</b> пациенты, которые получали МФНС 2 раза в день, показали больше дней с минимальными симптомами, чем пациенты, которые получали плацебо (62,69% vs 50,33%, $p < 0,0001$ ) или амоксициллин (62,69% vs 54,35%, $p = 0,0040$ ). У пациентов, которые получали МФНС 1 раз в день, процент дней с минимальными симптомами был незначительно выше, чем у пациентов, которые получали плацебо (54,72% vs 50,33%, $p = 0,1286$ ) или амоксициллин (54,72% vs 54,35%, $p = 0,8982$ )
A. Zalmanovici Trestioreanu и соавт. [51], 2013	Кокрановский метаанализ	Пациенты с ОРС	n=1943	<b>Первичный исход:</b> результаты приема МФНС 400 мкг в день превосходили результаты для плацебо в отношении разрешения или смягчения симптомов (ОР 1,10; 95% ДИ от 1,02 до 1,18, $p = 0,0093$ ), тогда как результаты приема МФНС 200 мкг в день были подобны результатам для плацебо (ОР 1,04; 95% ДИ 0,98–1,11, $p = 0,19$ ) <b>Вторичный исход:</b> не получено сообщений о серьезных НЯ

Примечание. LS – наименьший квадрат.

Синупрет® (BNO 1016) сравнивали с ГелоМиртолом в неинтервенционном параллельном групповом исследовании [31]. В общей сложности 228 пациентов распределили в группы для приема ГелоМиртола (n=117) или Синупрета (n=111). В итоге сообщили о сопоставимой эффективности двух методов лечения симптомов ОРС с более быстрым исчезновением боли в лице при приеме ГелоМиртола, чем Синупрета. Однако в исследовании существует значительное количество недостатков как в отношении его дизайна, так и методического подхода. Например, дизайн исследования ближе к дизайну РКИ, а для проведения анализа нет достаточных статистических данных рандомизированного

исследования, таких как заранее определенные конечные точки [44].

В целом существует лишь несколько прямых сравнительных исследований растительных препаратов. Только в одном рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали растительный препарат, содержащий 5 компонентов, напоминающий Синупрет®, с цинеолом, в то время как в другом исследовании, сравнивающим ГелоМиртол® с Синупретом, выявлены серьезные методические недостатки. Существует необходимость проведения дальнейших рандомизированных сравнительных исследований растительных препаратов для дифференциации и определения свойств каждого из них.



Таблица 7. Клинические исследования N-ацетилцистеина

Автор, исследование, год	Дизайн исследования	Популяция	Размер выборки	Основные выводы
M. Bahtouee и соавт. [54], 2017	Двойное слепое контролируемое исследование	Подострый синусит, подтвержденный КТ	n=18 в группе ацетилцистеина; n=21 в группе плацебо	<b>Основной исход:</b> никаких различий между группами по шкале Ланда–Маккея после лечения не выявлено
A. Macchi и соавт. [8], 2012	Одностороннее слепое рандомизированное исследование	Пациенты с рецидивирующим ОРС	n=75 в группе амброксола и флунизолида; n=75 в группе N-ацетилцистеина и флунизолида	<b>Первичный исход:</b> все симптомы, оцениваемые в рамках анализа клинической эффективности, продемонстрировали снижение интенсивности в обеих группах лечения <b>Предварительный анализ:</b> в выборке ГТ доля пациентов, у которых к концу лечения отмечалось улучшение, составила 82,67% по сравнению с 50,67% в группах N-ацетилцистеина и амброксола соответственно ( $p < 0,0001$ )

Примечание. КТ – компьютерная томография.

### Традиционные методы лечения ОРС Назальный спрей на основе МФ в сравнении с плацебо или амоксициллином

Назальный спрей на основе МФ (МФНС) используют с 1998 г. для лечения воспалительных заболеваний носа [45]. МФ – глюкокортикостероид, который в некоторых странах показан при рините и ОРС, а также при других состояниях, включая астму, кожные заболевания и фимоз [45]. Считается, что при ОРС противовоспалительные свойства МФ опосредуют его положительные эффекты [45]. При поиске литературы обнаружены 3 клинических исследования МФ при ОРС, один Кокрановский метаанализ, а также 2 предварительных анализа того же исследования. Данные исследования обобщены в табл. 6.

В одном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациенты с эпизодами синусита и ОРС в анамнезе на момент включения в исследование были случайным образом распределены для получения 400 мкг МФНС 2 раза в день (n=200) или плацебо (n=207) в качестве дополнительной терапии при лечении амоксициллином в течение 21 дня [46]. Среднее снижение балла по TSS от исходного уровня до дня 15 – первичной конечной точки – было более значимым в группе МФНС (5,87), чем в группе плацебо (5,05);  $p \leq 0,01$ . Снижение TSS с дня 16 до дня 21 также было более значимым в группе МФНС (7,90), чем в группе плацебо (6,52);  $p \leq 0,01$ . Отдельные симптомы, такие как заложенность носа, боли в лице или головная боль, значительно смягчились при приеме МФНС, чем при приеме плацебо, сравнивая дни 16 и 21. Однако такие симптомы, как ринорея, стекание слизи в носоглотке или кашель, существенно не отличались для групп МФНС и плацебо. В обеих группах лечения большинство НЯ были легкими или умеренными.

Сведение к минимуму системной активности интраназальных стероидов является важным фактором для снижения риска подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси. В последующем двойном слепом РКИ более низкую дозу МФНС (200 мкг 2 раза в день, n=318) сравнивали с использованной ранее дозой МФНС (400 мкг 2 раза в день, n=324) или плацебо (n=325) также в сочетании с антибиотиками [47]. Снижение TSS, сравнивая исходный уровень с днем 15 – первичной конечной точкой, было минимально более значимым при использовании МФНС 200 мкг (5,89,  $p=0,014$  в сравнении с плацебо) и МФНС 400 мкг (5,86,  $p=0,017$  в сравнении с плацебо), чем при использовании плацебо (5,22). Различия между тремя группами сохранялись от исходного уровня до дня 21. Аналогичным образом оценка отдельных симптомов, таких как заложенность носа, боли в лице, ринорея и стекание слизи в носоглотке или кашель, показала более значимое улучшение при использовании МФНС, чем при приеме плацебо. Большинство НЯ были легкой или умеренной интенсивности, но включали головную боль и носовое кровотечение. Тест на стимуляцию адренкортикотропного гормона по-

казал отсутствие подавления оси гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси при обеих дозах МФНС.

Поскольку в двух предыдущих исследованиях сравнивали МФНС в качестве дополнительного лечения к амоксициллину, в двойном слепом исследовании, контролируемом с помощью двух плацебо, проведенном J. Meltzer и соавт. в 2005 г., сравнивали МФНС, амоксициллин и плацебо в качестве монотерапии [48]. Пациентов случайным образом распределили для получения 200 мкг МФНС 1 раз в день (n=243), МФНС 200 мкг 2 раза в день (n=235), амоксициллина 3 раза в день ежедневно (n=251) или плацебо (n=252). На последнем визите различия в MSS по сравнению с исходным уровнем для выборки ГТ – первичной конечной точки – были значительно выше при приеме МФНС 2 раза в день, чем при приеме плацебо ( $p < 0,001$ ) и амоксициллина ( $p=0,002$ ). На последнем визите показатели при приеме МФНС 1 раз в день превосходили показатели для плацебо ( $p=0,018$ ), но были подобны амоксициллину ( $p=0,193$ ). Разница в MSS по сравнению с исходным уровнем была аналогична для амоксициллина и плацебо ( $p=0,275$ ). У меньшего числа пациентов была отмечена неэффективность лечения с применением МФНС 2 раза в день (4,7%) в сравнении с МФНС 1 раз в день (10,3%), амоксициллином (7,2%) и плацебо (10,7%). Исследование подтвердило, что прием антибиотиков не показан при ОРС. Большинство НЯ были легкими или умеренными и считались связанными с исследуемыми препаратами. Предварительный анализ этого исследования показал, что прием МФНС 2 раза в день продемонстрировал лучшие показатели качества жизни, чем плацебо [49], и большее количество дней с минимальными симптомами, чем плацебо или амоксициллин [50]. Большая эффективность более высокой дозы МФНС была подтверждена в Кокрановском метаанализе [51]. Результаты приема МФНС 400 мкг в день превосходили результаты для плацебо в отношении разрешения или улучшения симптомов (ОР 1,10; 95% ДИ 1,02–1,18,  $p=0,0093$ ), тогда как результаты приема МФНС 200 мкг в день были подобны результатам для плацебо (ОР 1,04; 95% ДИ 0,98–1,11,  $p=0,19$ ) [51].

### N-ацетилцистеин в сравнении с плацебо

В настоящее время двумя основными показаниями к применению N-ацетилцистеина являются хроническая обструктивная болезнь легких и передозировка парацетамола [43, 44]. Он также представляет потенциальный интерес для лечения ОРС благодаря его антимикробному действию, способности препятствовать образованию биопленки, а также муколитическому и антиоксидантному действию [52, 53]. При поиске литературы обнаружены 2 клинических исследования N-ацетилцистеина при ОРС, которые обобщены в табл. 7.

В одном небольшом двойном слепом рандомизированном исследовании (n=39) сравнивали N-ацетилцистеин с плацебо в сочетании с амоксициллин-клавулановой кислотой, псевдоэфедрином и стандартными каплями для носа на основе солевого раствора [54]. Авторы обнаружили,

что N-ацетилцистеин не влияет на балл по шкале Ланда-Маккея, используемой для рентгенологического определения стадии синусита, и пришли к выводу, что добавление N-ацетилцистеина к традиционному лечению не приносит пользу при остром синусите.

В другом исследовании, в котором только исследователи находились в слепом режиме, N-ацетилцистеин сравнивали с амброксолом, другим муколитическим агентом [8]. У пациентов, включенных в это рандомизированное исследование, был установлен рецидивирующий ОРС с отрицательным результатом микробиологического теста; они получали флунизолид 0,1% в сочетании с N-ацетилцистеином (n=75) или амброксолом (n=75) интраназально 2 раза в день в течение 20 дней. В выборке ГТТ смягчение симптомов, связанных с синуситом, было более значимо в группе N-ацетилцистеина, чем в группе амброксола. Авторы сообщили о более высокой доле пациентов с улучшением к концу лечения в группе N-ацетилцистеина (82,67%), чем в группе амброксола (50,67%);  $p < 0,0001$ . В месяцы 3 и 6 количество случаев обострения РС после предыдущего эпизода также было ниже в группе N-ацетилцистеина, чем в группе амброксола. Доля пациентов, которые сообщили о НЯ, была ниже в группе N-ацетилцистеина (18,67%), чем в группе амброксола (52%). Основные ограничения этого исследования связаны с его открытым дизайном, отсутствием четко определенных конечных точек и сопоставимости обеих групп лечения на исходном уровне.

В целом доказательства использования N-ацетилцистеина при ОРС ограничены мелкомасштабными клиническими исследованиями, дизайн которых не позволяет сделать четких выводов об эффективности средства при этом показании.

## Выводы

Была проведена оценка ряда растительных препаратов для лечения ОРС в РКИ. Для Синупрета представлена самая сильная доказательная база, включая многоцентровые клинические исследования с большим уровнем достоверности, за ним следуют EPs 7630, эффективность которого подтверждают небольшие исследования. Из всего ряда других растительных препаратов, включая назальный спрей цикламена, ГелоМиртол® и цинеол, для каждого препарата доступно в лучшем случае только одно рандомизированное исследование. Кроме того, каждое исследование, упомянутое в настоящем обзоре, проводили в одной стране, без расчетов мощности и с включением небольшого числа участников. В идеальном варианте для подтверждения или опровержения результатов и повышения доверия к этим препаратам необходимо провести международные многоцентровые исследования с достаточной мощностью.

Среди синтетических методов лечения, описанных в настоящем обзоре, для МФНС представлены самые убедительные доказательства. Интересно, что доказательства для Синупрета столь же сильны, как и для синтетических методов лечения, таких как МФНС. Несмотря на то что сравнения различных исследований не могут заменить прямые сравнения, клинические исследования Синупрета и МФНС предполагают сопоставимую эффективность этих двух препаратов. Однако пациенты могут предпочесть лекарственный препарат «стероидному» варианту.

Выбор между синтетическим препаратом и препаратом растительного происхождения является сложным по причине отсутствия сравнительных исследований растительных препаратов с традиционными лекарственными средствами. Действительно, большинство исследований, проведенных для растительных препаратов, были плацебо-контролируемыми. В настоящее время доступно только одно исследование достаточной мощности, в котором проведено сравнение Синупрета с ФФ [16]. Точно так же нет достаточных данных соответствующего качества, что-

бы руководствоваться научно обоснованным подходом при выборе между различными растительными препаратами. Насколько нам известно, доступно только одно прямое сравнительное исследование растительных препаратов, в котором подчеркивается необходимость дальнейших проспективных исследований для сравнения растительных препаратов [43]. Отдельное исследование, сравнивающее Синупрет® и ГелоМиртол®, не позволяет сделать однозначный вывод об эффективности того или иного препарата по причине дизайна этого исследования [31].

Синупрет® (BNO 1016) – единственный растительный препарат, в отношении которого имеются данные, полученные в результате должным образом разработанных РКИ с достаточной мощностью. В контексте злоупотребления антибиотиками выбранные растительные препараты являются многообещающей альтернативой традиционным методам лечения; их следует рассматривать для лечения острого неосложненного РС.

**Конфликт интересов.** К. Бахерт получал финансовую поддержку или выступал в качестве консультанта для Sanofi, GSK, Astra-Zeneca, Novartis, Bionorica, Asit Biotech, Stallergenes Greer и ALK.

**Благодарности.** Помощь при составлении медицинской документации предоставлена д-ром Тьерри Дельтейлем (Thierry Deltheil) из Synergy Vision Ltd. (Лондон, Великобритания).

**Вклад авторов.** К. Бахерт определил объем обзора, а также выполнил критическое редактирование ключевого интеллектуального содержания, одобрил окончательную версию для публикации.

**Финансирование.** Помощь при составлении медицинской документации профинансирована компанией «Бионорика».

## 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;50:1-12. DOI:10.4193/Rhino50E2
2. Worrall G. Acute sinusitis. *Can Fam Physician*. 2011;57:56577.
3. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis executive summary. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(Suppl. 1):S3-21. DOI:10.1002/alr.21694
4. Sharma P, Finley R, Weese S, et al. Antibiotic prescriptions for outpatient acute rhinosinusitis in Canada, 2007–2013. *PLoS One*. 2017;12:e0181957. DOI:10.1371/journal.pone.0181957
5. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. *JAMA*. 1998;280:1569-75. DOI:10.1001/jama.280.18.1569
6. Guo R, Pittler MH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;99:483-95. DOI:10.1016/S1081-1206(10)60375-4
7. Koch AK, Klose P, Lauche R, et al. A systematic review of phytotherapy for acute rhinosinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2016;23:165-9. DOI:10.1159/000447467
8. Macchi A, Terranova P, Castelnuovo P. Recurrent acute rhinosinusitis: a single blind clinical study of N-acetylcysteine vs ambroxol associated to corticosteroid therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2012;25:207-17. DOI:10.1177/039463201202500123
9. Neubauer N, Marz RW. Placebo-controlled, randomized double-blind clinical trial with Sinupret(R) sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine*. 1994;1:177-81. DOI:10.1016/S0944-7113(11)80061-9
10. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, et al. The novel Sinupret(R) dry extract exhibits antiinflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia*. 2012;83:715720. DOI:10.1016/j.fitote.2012.02.008
11. Marz RW, Ismail C, Popp MA. Profile and effectiveness of a phytogetic combination preparation for treatment of sinusitis. *Wien Med Wochenschr*. 1999;149:202-8.
12. Melzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed*. 2006;13:78-87. DOI:10.1159/000091969
13. Jund R, Mondigler M, Stammer H, et al. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol*. 2015;135:42-50. DOI:10.3109/00016489.2014.952047
14. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology*. 2012;50:417-26. DOI:10.4193/Rhino12.015
15. Jund R, Mondigler M, Steindl H, et al. Clinical efficacy of a herbal drug combination in acute viral rhinosinusitis. *MMW Fortschr Med*. 2015;157:6-11. DOI:10.1007/s15006-015-2934-4

16. Passali D, Loglisci M, Passali GC, et al. A prospective open-label study to assess the efficacy and safety of a herbal medicinal product (Sinupret) in patients with acute rhinosinusitis. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2015;77:27-32. DOI:10.1159/000370123
17. Weber U, Luedtke R, Friese KH, et al. A non-randomised pilot study to compare complementary and conventional treatments of acute sinusitis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2002;9:99-104. DOI:10.1159/000057271
18. Schoetz K, Erdelmeier C, Germer S, Hauer H. A detailed view on the constituents of EPs 7630. *Planta Med.* 2008;74:667-74. DOI:10.1055/s-2008-1074515
19. Bladt S, Wagner H. From the Zulu medicine to the European phytomedicine Umckaloabo. *Phytomedicine.* 2007;14(Suppl. 6):2-4. DOI:10.1016/j.phymed.2006.11.030
20. Kayser O, Kolodziej H, Kiderlen AF. Immunomodulatory principles of *Pelargonium sidoides*. *Phytother Res.* 2001;15:122-6. DOI:10.1002/ptr.785
21. Michaelis M, Doerr HW, Cinatl J Jr. Investigation of the influence of EPs(R) 7630, a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides*, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine.* 2011;18:384-6. DOI:10.1016/j.phymed.2010.09.008
22. Lizogub VG, Riley DS, Heger M. Efficacy of a *Pelargonium sidoides* preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Explore (NY).* 2007;3:573-84. DOI:10.1016/j.explore.2007.09.004
23. Riley DS, Lizogub VG, Zimmermann A, et al. Efficacy and tolerability of high-dose pelargonium extract in patients with the common cold. *Altern Ther Health Med.* 2018;24:16-26. DOI:10.1007/s12325-018-0736-7
24. 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;47:51-8. DOI:10.1007/s12325-018-0736-7
25. Perić A, Gacesa D, Barac A, et al. Herbal drug EPs 7630 versus amoxicillin in patients with uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: a randomized, open-label study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2020;129:969-76. DOI:10.1177/0003489420918266
26. Mullol J, Crespo C, Carre C, Brosa M. Pharmacoeconomics of *Cyclamen europaeum* in the management of acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2013;123:2620-5. DOI:10.1002/lary.24167
27. Pfaar O, Mullol J, Anders C, et al. *Cyclamen europaeum* nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology.* 2012;50(1):37-44. DOI:10.4193/Rhino10.096
28. Ponikau JU, Hamilos DL, Barreto A, et al. An exploratory trial of *Cyclamen europaeum* extract for acute rhinosinusitis. *Laryngoscope.* 2012;122:1887-92. DOI:10.1002/lary.23366
29. Gedevisanishvili MD, Gogitidze NM, Sikharulidze IS. Reflex mechanisms of nasoparanasal secretion in administration of sinuforte. *Vestn Otorinolaringol.* 2007;3(3):54-5.
30. Zalmanovici Trestioreanu A, Barua A, Pertzov B. *Cyclamen europaeum* extract for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;5:CD011341. DOI:10.1002/14651858.CD011341.pub2
31. Gottschlich S, Roschmann K, Candler H. Phytomedicines in acute rhinosinusitis: a prospective, non-interventional parallel-group trial. *Adv Ther.* 2018;35:1023-34. DOI:10.1007/s12325-018-0736-7
32. Rantzsch U, Vacca G, Duck R, Gillissen A. Anti-inflammatory effects of Myrtol standardized and other essential oils on alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Med Res.* 2009;14(Suppl. 4):205-9. DOI:10.1186/2047-783x-14-s4-205
33. Christoph F, Kaulfers PM, Stahl-Biskup E. In vitro evaluation of the antibacterial activity of beta-triketones admixed to Melaleuca oils. *Planta Med.* 2001;67:768-71. DOI:10.1055/s-2001-18350
34. Behrbohm H, Kaschke O, Sydow K. Effect of the phytogenic secretolytic drug Gelomyrtol forte on mucociliary clearance of the maxillary sinus. *Laryngorhinootologie.* 1995;74:733-7 DOI:10.1055/s-2007-997835
35. Meister R, Wittig T, Beuscher N, de Mey C. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in long-term treatment of chronic bronchitis. A double-blind, placebo-controlled study. Study Group Investigators. *Arzneimittelforschung.* 1999;49:351-8. DOI:10.1055/s-0031-1300426
36. Gillissen A, Wittig T, Ehmen M, et al. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol(R) forte in acute bronchitis. *Drug Res (Stuttg).* 2013;63:19-27. DOI:10.1055/s-0032-1331182
37. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis – results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo. *Laryngorhinootologie.* 1997;76:2377. DOI:10.1055/s-2007-997381
38. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope.* 2004;114:738-42. DOI:10.1097/00005537-200404000-00027
39. Paparoupa M, Gillissen A. Is Myrtol(R) standardized a new alternative toward antibiotics? *Pharmacogn Rev.* 2016;10:143-6. DOI:10.4103/0973-7847.194045
40. Aldoghaimy FS, Flematti GR, Hammer KA. Antimicrobial activity of several cineole-rich Western Australian Eucalyptus essential oils. *Microorganisms.* 2018;6. DOI:10.3390/microorganisms6040122
41. Yadav N, Chandra H. Suppression of inflammatory and infection responses in lung macrophages by eucalyptus oil and its constituent 1,8-cineole: role of pattern recognition receptors TREM-1 and NLRP3, the MAP kinase regulator MKP-1, and NFkappaB. *PLoS One.* 2017;12:e0188232. DOI:10.1371/journal.pone.0188232
42. Juergens UR. Anti-inflammatory properties of the monoterpene 1,8-cineole: current evidence for co-medication in inflammatory airway diseases. *Drug Res (Stuttg).* 2014;64:638-46. DOI:10.1055/s-0034-1372609
43. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, et al. The value of herbal medicines in the treatment of acute non-purulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2008;265:1355-9. DOI:10.1007/s00405-008-0683-z
44. Bachert C, Thakur M, Weyers S, et al. Reporting clinical trial results of phytomedicines in acute rhinosinusitis: letter to the editor regarding Gottschlich S, Roschmann K, Candler H. *Adv Ther* (2018); 35:1023-1034. DOI:10.1007/s12325-018-0736-7. *Adv Ther.* 2019;36:1011-3. DOI:10.1007/s12325-019-00933-6
45. Passali D, Spinosi MC, Crisanti A, Bellussi LM. Mometasone furoate nasal spray: a systematic review. *Multidiscip Respir Med.* 2016;11:18. DOI:10.1186/s40248-016-0054-3
46. Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, et al. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:630-7. DOI:10.1067/mai.2000.109056
47. Nayak AS, Settupane GA, Pedinoff A, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;89:271-8. DOI:10.1016/S1081-1206(10)61954-0
48. 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;116:1289-95. DOI:10.1016/j.jaci.2005.08.044
49. Bachert C, Meltzer EO. Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology.* 2007;45:190-6. DOI:10.1016/j.ana.2012.01.015
50. Meltzer EO, Gates D, Bachert C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108:275-9. DOI:10.1016/j.ana.2012.01.015
51. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;CD005149. DOI:10.1002/14651858.CD005149.pub4
52. Blasi F, Page C, Rossolini GM, et al. The effect of N-acetylcysteine on biofilms: implications for the treatment of respiratory tract infections. *Respir Med.* 2016;117:190-7. DOI:10.1016/j.rmed.2016.06.015
53. Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, De Backer WA. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006;1:425-34. DOI:10.2147/copd.2006.1.4.425
54. Bahtouee M, Monavarsadegh G, Ahmadijpour M, et al. Acetylcysteine in the treatment of subacute sinusitis: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Ear Nose Throat J.* 2017;96:E7-11. DOI:10.1177/014556131709600102.

