

*РАЙНЕР ЮНД, МАРТИН МОНДИГЛЕР, ХОЛЬГЕР ШТАММЕР,
ПОНТУС СТИЕРНА, КЛАУС БАХЕРТ*

РАСТИТЕЛЬНЫЙ ПРЕПАРАТ ВНО 1016 – БЕЗОПАСНОЕ И ЭФФЕКТИВНОЕ СРЕДСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ВИРУСНОГО РИНОСИНУСИТА

*Отделение оториноларингологии, госпиталь Гентского университета
(Гент, Бельгия)*

Введение

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

Основной причиной ОРС являются, главным образом, ряд вирусов (риновирусы, вирусы парагриппа-1 и -2, коронавирус и вирусы гриппа), все они повышают концентрацию провоспалительных цитокинов и нейтрофилов [2]. Подобный тип реакции встречается при бактериальной инфекции. Таким образом, ОРС без труда можно ошибочно диагностировать как бактериальную инфекцию и, следовательно, лечить антибиотиками, которые на этой стадии болезни не способствуют излечиванию.

ОРС является самым распространенным инфекционным заболеванием и имеет огромное социально-экономическое воздействие на общество, помимо индивидуально-го дискомфорта с пониженным качеством

жизни [3]. Стратегией лечения является снижение тяжести симптомов, минимизация продолжительности заболевания и предотвращение осложнений, а также дальнейшего развития в хроническую болезнь.

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

Чтобы подтвердить наблюдаемый эффект лечения для большей популяции пациентов, в ходе настоящей оценки были объединены данные фазы 2b/3 (код ARhiSi-1) и фазы 3 (код ARhiSi-2). Для анализа исполь-

зовали 589 пациентов, у которых сравнивали эффективность 480 мг BNO 1016 в день (3 x 160 мг) с плацебо при лечении ARS.

Материалы и методы

Пациенты

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

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

Дизайн анализа

Анализ базируется на двух одинаковых проспективных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых, мультицентровых исследованиях с параллельными группами, проведенных в 2009-2010 гг. в 37 центрах (16 специалистов по оториноларингологии, 21 специалист по

внутренним болезням и врачи общего профиля) по всей Германии. При 1-м визите в день 0 в исследование включили амбулаторных пациентов, страдающих от ОРС, рандомизировали на группы и снабдили письменным согласием. Лечение проводили путем орального введения 3x160 мг BNO 1016 или 3-х плацебо в течение 15 дней. Распределение лечения в обоих исследованиях провели в соотношении 1:1. Ни участники, ни исследователь не знали, какой препарат им дают, проводя лечение двойным слепым способом.

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

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

Исследования были одобрены немецким регуляторным органом и получили положительное заключение от Комитета по Этике; структура исследований соответствует Хельсинкской Декларации и согласованному трехстороннему руководству по Надлежащей Клинической Практике (CPMP/ICH/135/95).

Измерения эффективности

Критерии эффективности. Все анализы эффективности базируются на объединенных данных испытаний ARhiSi-1 и ARhiSi-2, см. раздел Статистический анализ.

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

(FAS и PP) пациентов с лечебным эффектом по 4-балльной оценочной шкале при визите 2 (день 3), визите 3 (день 7), визите 4 (день 10) и визите 5 (день 14).

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

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

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

Статистические анализы

Общее определение популяции. В комбинированный анализ были включены лишь группы лечения «плацебо» и «BNO 1016 480 мг» из испытания ARhiSi-1: когда для такого анализа применили критерии включения и исключения в ARhiSi-2, пациенты, при включении в ARhiSi-1, с лицевой болью/тяжестью > 2 или значением MSS > 12

или MSS < 8, были исключены из подлежащих анализу совокупностей, поскольку это было нарушением критерия включения в ARhiSi-2. Распределение пациентов по различным совокупностям проведено в соответствии с правилами «Встреч для Рассмотрения Данных Слепого Метода» соответствующих испытаний ARhiSi-1 и ARhiSi-2.

Совокупности данных, подлежащие анализу, и обращение с пропущенными данными. Анализы эффективности проводили в основном на FAS, которая включает данные для всех рандомизированных пациентов с острым риносинуситом, получивших, как минимум, одну дозу препарата (используемого в исследовании) и, как минимум, одну оценку эффективности. PP включает всех рандомизированных пациентов из FAS, за исключением тех, у кого были крупные протокольные нарушения. Для оценки безопасности объединение данных не проводили. Вместо этого для описания результатов по безопасности использовали выборку каждого испытания, подлежащую оценке безопасности (SEP).

Здесь исходные данные были использованы для подстановки отсутствующих значений в случае раннего отсева пациентов из-за недостаточной эффективности анализа на FAS. Как правило, при отсутствии значений в случае выздоровления пациентов и прекращения их участия в исследовании, последнее документированное значение каждой конечной точки эффективности использовали для подстановки соответствующих «пропавших» значений по всем следующим визитам, которые не были выполнены (Метод Переноса Данных Последнего Наблюдения Вперед, LOCF).

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

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

Статистические методы

Все данные анализировали с помощью компьютерной программы «Система Статистического Анализа» (SAS), версия 9. Поскольку большинство статистических тестов были односторонними, значения $p \leq 0,025$ указывают на статистический уровень значимости.

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

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

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

Все вторичные конечные точки были проанализированы в режиме эксперимента. Категориальные переменные тестировали с помощью теста хи-квадрат. Непрерывные

данные анализировали с помощью теста ANCOVA аналогично первичной конечной точке либо с помощью критерия Кохрана-Мантеля-Гензеля. Исходные значения сравнивали между группами лечения и проверяли с помощью теста Манна-Уитни-Вилкоксона (непрерывные переменные) или теста хи-квадрат (категориальный тест).

Результаты

Распределение пациентов

Распределение пациентов показано на рис. 1. В общей сложности 303 пациента составили группу лечения BNO 1016, для группы плацебо выделено 297 пациентов (в совокупности объединенных данных). Кроме того, 589 из этих 600 рандомизированных пациентов были рассмотрены в пределах FAS, 294 пациента в группе BNO 1016 (97,0%) и 295 пациентов в группе плацебо (98,2%).

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



Рис. 1. Распределение пациентов

Результаты изучения эффективности

Продолжительность исследования и соблюдение режима лечения. Средняя продолжительность участия в исследовании составила 29 дней для обеих групп, с диапазоном 3-57 дней для группы BNO 1016 и 3-86 дней для группы плацебо. Процент соблюдения режима лечения, судя по подсчету таблеток, составил 99,7% в группе BNO 1016 и 100,2% в группе плацебо.

Шкала выраженности основного симптома (MSS). Исходные данные (среднее значение MSS) при включении не имели статистических различий между двумя группами лечения (табл. 1). Значение MSS постепенно улучшалось в обеих группах в течение 15-дневного периода лечения в среднем на 10,02±1,61 до 2,47±2,55 для BNO 1016 и 9,87±1,52 до 3,63±3,63 в группе плацебо (табл. 1, рис 2). Разница между

группами лечения при визите 5 была статистически значимой в пользу продукта BNO 1016 (FAS, $p < 0,0001$).

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

Таблица 1

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

Значение MSS при визите		FAS		PP	
		BNO1016 480 мг (n = 294)	Плацебо (n = 295)	BNO1016 480 мг (n = 213)	Плацебо (n = 220)
Визит 1 (день 0)	Среднее (SD)	10.02 (1.61)	9.87 (1.52)	9.70 (1.28)	9.65 (1.27)
Визит 2 (день 3)	Среднее (SD)	7.71 (2.40)	7.86 (2.71)	7.50 (2.11)	7.78 (2.53)
Визит 3 (день 7)	Среднее (SD)	5.54 (2.74)	6.15 (3.13)	5.15 (2.45)	6.14 (3.06)
Визит 4 (день 10)	Среднее (SD)	4.11 (2.66)	5.05 (3.44)	3.77 (2.32)	4.93 (3.42)
Визит 5 (день 14)*+	Среднее (SD)	2.47 (2.55)	3.63 (3.63)	2.06 (2.31)	3.76 (3.76)
Разница [плацебо - BNO1016 480 мг] (SD)		$p < 0.0001$ 1.17 (3.14)		$p < 0.0001$ 1.70 (3.13)	

* – Односторонний; $\alpha = 0.025$. † – ANCOVA. FAS – популяция для полного анализа; PP – протокольная популяция; SD – стандартное отклонение.

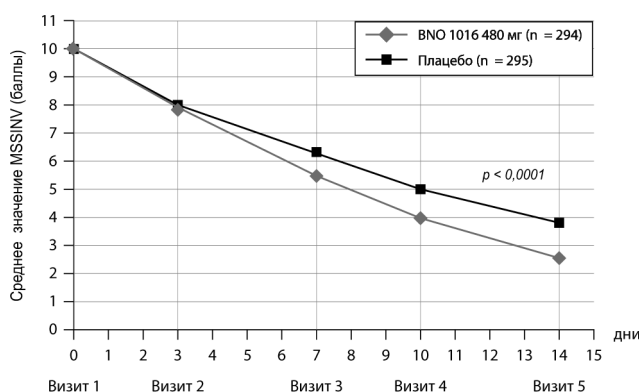


Рис. 2. ARhiSi-комбинированный анализ ARhiSi-1 и ARhiSi-2: среднее значение MSSIN V ±1,96

Примечания: * – стандартная ошибка среднего значения со дня 0 до дня 14 (FAS, популяция для полного анализа, n = 589). MSS – шкала выраженности основного симптома

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

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

Измерения качества жизни. Общее число баллов по SNOT-20 приведено в таб-

лице IV. В конце лечения бала очевидной высоко значимая разница в пользу BNO 1016 ($p=0,0015$).

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

При исследовании ARhiSi-2 было всего 53 нежелательных реакций у 46 пациентов из в всех пациентов ($n=385$): 21 нежелательных реакций у 19 из 194 пациентов (9,8%), получавших лечение BNO 1016 480 мг и 32 нежелательных реакций у 27 из 191 пациентов (14,1 %) получавших лечение плацебо. Сообщалось, что большинство не

желательных реакций у пациентов, которых лечили BNO 1016, были небольшой-умеренной интенсивности.

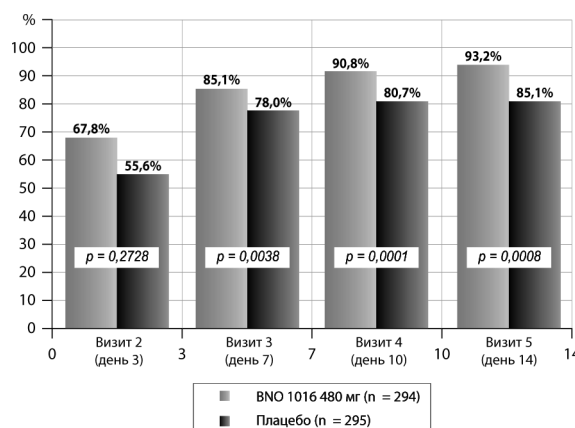


Рис. 3. ARhiSi комбинированный анализ ARhiSi-1 и ARhiSi-2: ответ (выздоровление или улучшение) на лечение от визита 2 (день 3) до визита 5 (день 14) (FAS, популяция для полного анализа, $n=589$)

Таблица 2

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

Одиночный симптом MSS при визите 5 (день 14)	FAS, среднее (SD)		PP, среднее (SD)	
	BNO1016 480 мг (n = 294)	Плацебо (n = 295)	BNO1016 480 мг (n = 213)	Плацебо (n = 220)
Насморк	0,62 (0,65) $p^* < 0,0001$	0,86 (0,82)	0,56 (0,63) $p^* < 0,0001$	0,87 (0,85)
Стекание слизи по задней стенке глотки	0,53 (0,71) $p^* < 0,0001$	0,79 (0,85)	0,43 (0,65) $p^* < 0,0001$	0,80 (0,87)
Заложенность носа	0,71 (0,80) $p^* = 0,0028$	0,91 (0,95)	0,61 (0,75) $p^* = 0,0001$	0,93 (0,95)
Головная боль	0,31 (0,62) $p^* < 0,0001$	0,57 (0,85)	0,23 (0,55) $p^* < 0,0001$	0,61 (0,88)
Лицевая боль	0,31 (0,64) $p^* < 0,0003$	0,51 (0,82)	0,23 (0,58) $p^* < 0,0001$	0,56 (0,87)

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

Обсуждение

Данный анализ свидетельствует об эффективности орального приема 480 мг (3 x 160 мг) растительного препарата BNO 1016. Эта новая концепция лечения болезни, которая протекает и заканчивается в определенный срок, ускоряет нормализацию симптомов по сравнению с плацебо и улучшает качество жизни пациентов. Анализ PP превосходил результаты по FAS на протяжении всего исследования.

До сих пор наши знания о полезных эффектах растительных лекарственных средств при лечении ARS были ограниченными. Фармакологические исследования BNO 1011 показали его противовирусную активность [13], а также стимуляцию частоты биений ресничек респираторного эпителия in vitro путем активации форсколин-стимулируемой секреции хлорида [14]. BNO 1011 – это сухой экстракт без вспомогательных веществ, тогда как в BNO 1016

эти вспомогательные вещества добавляются по техническим причинам, например, чтобы

из этого сухого экстракта можно было прессовать таблетки.

Таблица 3

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

Ответ на лечение	FAS		PP	
	BNO1016 480 мг (n = 294)	Плацебо (n = 295)	BNO1016 480 мг (n = 213)	Плацебо (n = 220)
Визит 2 (день 3)	57,8% $p^* = 0,5455$	55,6%	60,6% $p^* = 0,3243$	55,9%
Визит 3 (день 7)	86,1% $p^* = 0,0076$	78,0%	89,7% $p^* = 0,0002$	76,4
Визит 4 (день 10)	90,8% $p^* = 0,0002$	80,7%	95,8% $p^* < 0,0001$	80,5%
Визит 5 (день 14)	93,2% $p^* = 0,0016$	85,1%	94,8% $p^* = 0,0002$	83,6%

* – Двухсторонний; $\alpha = 0.05$. † – Тест Кохрана-Мантеля-Гензеля. FAS – популяция для полного анализа; PP – протокольная популяция

Таблица 4

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

	FAS, среднее (SD)		PP, среднее (SD)	
	BNO1016 480 мг (n = 288)	Плацебо (n = 291)	BNO1016 480 мг (n = 213)	Плацебо (n = 218)
Визит 1 (день 0), визит включения	41,24 (13,32)	41,24 (13,52)	40,87 (12,22)	40,06 (12,15)
Визит 3 (день 7)	24,55 (14,71)	27,00 (15,11)**	23,09 (13,66)	26,84 (14,67)
Визит 5 (день 14)	12,49 (13,78)	16,41 (16,43)	10,47 (12,10)	16,11 (15,99)
p value*	$p = 0,0015$		$p = 0,0001$	

* – Односторонний; $\alpha = 0.05$. † – Повторные измерения – ANCOVA. ** – Два расчета по SNOT-20 не были оценены; FAS – популяция для полного анализа; PP – протокольная популяция

Недавно опубликован обзор о клинических свойствах BNO 101 (Синупрет) (препарат с теми же компонентами, что и BNO 1016, но в более низкой дозе), который при лечении демонстрирует благоприятный эффект [15]. Это растительное лекарственное средство оказывает существенные противовоспалительные эффекты, снижая экспрессию циклооксигеназы (COX)-2 и образование простагландина (PG) E (2) [16]. Таким образом, механизм действия препарата оправдывает свое терапевтическое применение при лечении синусита и других вирусных/микробных носовых инфекций, связанных с воспалением. Экспериментальные исследования Синупрета показывают снижение роста бактерий лишь после 4-дневного приема [6]. Другие растительные препараты, химический состав которых менее известен, по-видимому, также обладают некоторым противовоспалительным эф-

фектом, например при хроническом синусите [17].

Хотя интраназальные кортикостероиды (применяемые отдельно или в комбинации с антибиотиками), в общем, рекомендуются для лечения ОРС, необходимо дальнейшее документальное обоснование их клинического применения [18]. Недавний метаанализ эффективности кортикостероида мометазона для лечения ОРС показал, что у 10 (количество, необходимое для лечения) из 11 пациентов симптомы были облегчены или устранены [19]. Для BNO 1016 было рассчитано (для объединенного набора данных) количество препарата, необходимое для лечения 10 пациентов. Таким образом, растительный препарат BNO 1016, по-видимому, столь же полезен – или даже более полезен, чем некоторые кортикостероиды, локально применяемые для лечения ОРС.

Использование MSS в нашем анализе проведено в соответствии с рекомендациями EPOS 2012, которые объединяют пять наиболее релевантных признаков ОРС и часто используются в качестве стандарта для первичных критериев эффективности в клинических исследованиях [1]. Кроме того, УЗИ подтвердило лечебный эффект [8]. Наш анализ и исследование ARhiSi-2 по клинической эффективности BNO 1016 [8] были первыми строго контролируруемыми исследованиями (для оценки эффекта комбинированного растительного препарата с фиксированной дозой), отвечающими всем современным стандартам качества для проспективного, двойного слепого, рандомизированного, плацебо-контролируемого исследования.

Золотого стандарта лечения ОРС не существует. Для лечения неосложненного ОРС антибиотики не показаны. Из-за большого количества различных вирусов, вызывающих ОРС, производство эффективной вакцины затруднено. Социально-экономические издержки этого заболевания чрезвычайно высоки, требуются значительные ресурсы здравоохранения, и все это приво-

дит к потере производительности [3]. В среднем, каждый взрослый подвержен заболеваниям верхних дыхательных путей от двух до пяти раз в год. С этой точки зрения, каждый способ лечения, который сокращает длительность болезни и улучшает качество жизни отдельных пациентов, выгоден как для общества, так и для каждого человека.

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

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

Благодарности

Авторы благодарны фирме «Бионорика SE» (Ноймаркт, Германия) за финансовую поддержку и исследователям из центров исследования за помощь в наборе и мониторинге пациентов согласно протоколу исследования и требованиям Надлежащей Клинической Практики. Авторы также признательны пациентам за их участие и соблюдение протокола исследования. Управление проектом осуществлено независимой Контрактной Исследовательской Организацией «Pharmalog Institute for Clinical Research» (Мюнхен, Германия).

Декларация об отсутствии экономического интереса:

М. Мондиглер является нанятым сотрудником фирмы «Бионорика SE». П. Стиерна и К. Бахерт действуют в качестве научных консультантов фирмы «Бионорика SE». Х. Штаммер является управляющим директором КИО по клиническим испытаниям. Р. Юнд – исследователь-координатор мультицентровых клинических испытаний, согласно §40 Закона о лекарственных препаратах (Германия).

Литература

1. Fokkens WJ., Lund VJ, Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology* 2012;1:229.
2. Masood A, Maoumoulidis I, Panesar J. Acute rhinosinusitis in adults: an update on current management. *Postgrad Med* 2007;83:402-408.
3. Hellgren J, Cervin A. Nordling, S, Bergman A, Cardell L-O. Allergic rhinitis and the common cold - high costs to society. *Allergy* 2010;65:776-83.
4. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:496-506.
5. Reden J, El-Hifnawi D, Zahnert T, Hummel T. The effect of herbal combination of primrose, gentian root, vervain, elder flowers, and sorrel on olfactory function in patients with a 13. Sinonasal olfactory dysfunction. *Rhinology* 2011;49:342-346.
6. Ismail C. Pharmacology of Sinupret. Recent results on the rationale for the Sinupret compound... *HNO* 2005;53: S38 -542; in German.
7. Bachert C, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, 14. Eskotter H, et al. Multicentre, randomised, double-blind, placebocontrolled, parallel-group dose-finding study of herbal medicine (dry extract) BNO 1016 in acute rhinosin-sitis (ARhi-Si-1). 84th Annual Meeting of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery 2013.
8. Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosin-sitis. *Rhinology* 2012;50:417-426.
9. Baumann I, Blumenstock G, De Maddalena H, Piccirillo JF, Plinkert PK. Quality of life in patients with chronic sinusitis: validation of the Sino-Nasal Outcome Test-20 German Applied Version. *HNO* 2007;55:42-47.
10. Bachert C, Schapowal A, Funk P, Kieser M. Treatment of acute rhinosinusitis with the preparation from *Pelargonium sidoides* EPs 7630: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 2009;47:51-58.
11. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1289-1295.
12. Revicki DA, Margolis MK, Thompson CL, Meltzer EO, Sandor DW, Shaw JW. Major symptom score utility index for patients with acute rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011;25:99-106.
13. Glatthar-Saalmuller B, Tauchhaus U, Rode S, Haunschild J, Saalmuller A. Antiviral activity of two preparations of the herbal medicinal product SinupretTM against viruses causing respiratory infections. *Phytomedicine* 2011;19:1-7.
14. Kreindler JL, Chen B, Kreitman Y, Kofonow J, Adams KM, Cohen NA, et al. 1011 stimulates chloride transport and ciliary beat frequency in human respiratory epithelial cultures. *Am J Rhinol Allergy* 2012;26:439-443.
15. Meltzer J, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic review of clinical data with BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. *Forsch Komplementmed* 2006;13:78-87.
16. Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, Haunschild J, Sautebin L, Werz O. The novel Sinupret dry extracts exhibit anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Fitoterapia* 2012;83: 715-720.
17. Lee JS, Kim IS, Kim JH, Kim DH, Yun CY. Suppressive effects of *Houttuynia cordata* Thunb (Saururaceae) extract on Th2 immune response. *J Ethnopharmacol* 2008;117:34-40.
18. 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;116:1289-1295.
19. Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis (review). *The Cochrane Library* 2010, Issue 7.

РОСЛИННИЙ ПРЕПАРАТ BNO 1016 – БЕЗПЕЧНИЙ ТА ЕФЕКТИВНИЙ ЗАСІБ ЛІКУВАННЯ ПРИ ГОСТРОМУ ВІРУСНОМУ РИНОСИНУСИТІ

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

А н о т а ц і я

Висновок: Щоденний прийом 480 мг речовини BNO 1016 протягом 15 днів є ефективним лікуванням при гострому вірусному риносинуситі.

Мета роботи: Аналіз узагальнених даних по ефективності, отриманих в ході двох схожих рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях. Безпеку препарату оцінювали на основі індивідуальних випробувань.

Методи: Для аналізу ефективності використовували 589 пацієнтів. Лікування проводили шляхом орального прийому 3x160 мг BNO 1016 (n=294) або 3 x плацебо (n=295) протягом 15 днів. В ході обох досліджень пацієнти пройшли п'ять візитів в дослідницьких центрах. Симптоми оцінювали відповідно до Європейських рекомендацій по риносинуситу і назальному поліпозу 2012 року (EPOS 2012). Ультрасонографію використовували для підтвердження діагнозу на початку лікування і ремісії симптомів при останньому візиті. Ефективність оцінювалася дослідником у вигляді середнього значення за шкалою вираженості основного симптому (MSS) в кінці лікування (візит 5, день 14). Пацієнти повідомляли про симптоми і соціальних / емоційних наслідки риносинусита, користуючись німецької адаптованою версією спеціальної анкети шкали якості життя, обумовленого станом здоров'я, що складається з 20 питань (SNOT-20, Sino-Nasal Outcomes Test, German Adapted Version).

Результати: За період лікування значення MSS покращилися в середньому на $10,02 \pm 1,61$ бали до $2,47 \pm 2,55$ для BNO 1016 і на $9,87 \pm 1,52$ бали до $3,63 \pm 3,63$ для плацебо. Відмінності між групами лікування в кінці терапії ($1,16 \pm 3,14$ бала; $p < 0,0001$) і якість життя за оцінками пацієнтів ($p = 0,0015$) були статистично значущими, на користь BNO 1016.

Ключові слова: сухий екстракт, шкала вираженості основного симптому, MSS, SNOT-20, EPOS 2012, ультрасонографія.

HERBAL PREPARATION BNO 1016 - A SAFE AND EFFECTIVE TREATMENT IN ACUTE VIRAL RHINOSINUSITIS

Yund R, Mondyler M, Shtammer H, Styerna P, Bahert K

Ghent University Hospital, Department of otorhinolaryngology; Ghent, Belgium

Abstract

Conclusion: The daily intake of 480 mg of the BNO 1016 substance for 15 days is an effective treatment for acute viral rhinosinusitis.

Objective: Analysis of generalized efficacy data obtained during two similar randomized placebo-controlled clinical trials. Safety of the drug was evaluated based on individual tests.

Methods: The effectiveness was analyzed using data of 589 patients. Treatment was performed by oral 3x160 mg BNO 1016 (n = 294) or 3 placebo pills (n = 295) for 15 days. During both studies, patients had five visits to research centers. Symptoms were assessed according to European guidelines on rhinosinusitis and nasal polyposis 2012 (EPOS 2012). Ultrasonography was used to confirm the diagnosis of early treatment and remission of symptoms during the last visit. Efficacy was assessed by a researcher as an average value on a scale of main symptom severity (MSS) at the end of treatment (visit 5, day 14). Patients reported symptoms and social/emotional consequences of rhinosinusitis, using the German version of a adapted quality of life questionnaire, which consists of 20 questions (SNOT-20, Sino-Nasal Outcomes Test, German Adapted Version).

Results: During the period of treatment MSS value improved by an average of $10,02 \pm 1,61$ points to $2,47 \pm 2,55$ for BNO 1016 and to $9,87 \pm 1,52$ points to $3,63 \pm 3,63$ for placebo. Differences between treatment groups at the end of treatment ($1,16 \pm 3,14$ points; $p < 0,0001$) and quality of life assessments of patients ($p = 0,0015$) were statistically significant in favor of BNO 1016.

Keywords: dry extract, the main symptom severity scale, MSS, SNOT-20, EPOS 2012, ultrasonography.