[Am J Otolaryngol 41 (2020) 102564](https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.03.018)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
| Содержание доступно по ссылке [ScienceDirect](http://www.sciencedirect.com/science/journal/15675769)Am J OtolaryngolДомашняя страница журнала: www.elsevier.com/locate/amjoto |
|  |

|  |  |
| --- | --- |
| Открытое, многоцентровое, рандомизированное, сравнительное исследование эффективности, безопасности и переносимости экстракта пяти растений BNO 1012 в методике лечения детей в возрасте от 6 до 11 лет с острым вирусным и поствирусным риносинуситом с отороченным назначением антибиотиков. |  |

Попович В. И.a[[1]](#footnote-1), Бекетова Г. В.б, Кошель И. В.в, Цодикова О. А.г, Крючко Т. А.д, Абатуров А. Е.е, Вакуленко Л. И.ж, Гавриленко Ю. В.з

*a Кафедра оториноларингологии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, ул. Галицкая, д. 2, г. Ивано-Франковск, Ивано-Франковская область 76000, Украина*

б *Кафедра детских и подростковых заболеваний, Национальная академия последипломного образования, ул. Дорогожицкая, д. 9, г. Киев 04112, Украина*

в *Кафедра терапии и семейной медицины, Институт последипломного образования Ивано-Франковского национального медицинского университета, ул. Галицкая, д. 2, г. Ивано-Франковск, Ивано-Франковская область 76000, Украина*

г *Кафедра амбулаторной педиатрии, Харьковская медицинская академия последипломного образования, ул. Амосова, д. 58, г. Харьков, Харьковская область 61176, Украина*

д *Кафедра педиатрии № 2, Украинская стоматологическая академия, ул. Европейская, д. 39, г. Полтава, Полтавская область 36011, Украина*

е *Кафедра педиатрии и медицинской генетики, Днепропетровская медицинская академия, ул. Владимира Вернадского, д. 9, г. Днепр, Днепропетровская область 49044, Украина*

ж *Кафедра педиатрии № 2, Днепропетровская медицинская академия, ул. Владимира Вернадского, д. 9, г. Днепр, Днепропетровская область 49044, Украина*

*з Кафедра детской отоларингологии, Национальная академия последипломного образования, ул. Дорогожицкая, д. 9, г. Киев 04112, Украина*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ |  | РЕЗЮМЕ |
| *Ключевые слова:*Острый вирусный риносинуситПоствирусный риносинуситФитоэкстрактТерапевтический эффект | Острый риносинусит (ОРС) может быть бактериальным (ОБРС), а антибактериальная терапия может требоваться только в 0,5–5 % случаев. В большинстве случаев заболевание делится на вирусную и поствирусную форму, требующую патогенетического симптоматического лечения.Цель исследования состояла в определении эффективности экстракта BNO 1012 в методике отсроченного назначения антибиотиков детям с острым риносинуситом.*Методы:* 292 ребенка в возрасте от 6 до 11 лет с ОРС путем рандомизации распределили во многоцентровом, сравнительном исследовании. Они получали экстракт пяти лекарственных растений дополнительно к стандартной симптоматической терапии или только стандартную терапию.*Критерии оценки*: уменьшение выраженности синусита по 4-бальной шкале медицинской оценки (заложенность носа, выраженность передней и задней ринореи) во время каждого визита, динамика самооценки ринореи и головной боли (по 10-бальной визуально-аналоговой шкале), «терапевтический эффект» в днях, частота назначения антибиотик благодаря использованию экстракта пяти растений.*Результаты:* Использование экстракта BNO-1012 дополнительно к стандартной симптоматической терапии острого риносинусита обеспечивает значимое с клинической точки зрения, приемлемое уменьшение выраженности ринореи, заложенности носа и стекания по задней стенке носоглотки, что оценивалось врачом во время визита В2 (p < 0,005). Значимые различия регистрируются во время самооценки ринореи у пациентов на второй или третий день при вирусном РС и с четвертого по восьмой день при поствирусном РС. Симптомы аналогичной интенсивности в контрольной группе регистрировались во время визита В3. Следовательно, в течение первой недели лечения в основной группе достигли «терапевтического эффекта» в три дня, в сравнении с контрольной группой. Использование BNO 1012 у пациентов с острым риносинуситом может уменьшить необходимость в назначении антибактериальных препаратов в 1,81 раза.*Выводы:* Комбинация пяти лекарственных растений эффективна для лечения острого риносинусита у детей в возрасте от 6 до 11 лет. Ее использование обеспечивает значимый «терапевтический эффект» при одновременном применении со стандартной симптоматической терапией, что уменьшает потребность в назначении антибиотиков. |

1. Введение

Острый риносинусит (ОРС) является из наиболее распространенных заболеваний верхних дыхательных путей, являющихся ключевой причиной пропусков занятий в школе среди детей [[1](#bookmark16)].

В зависимости от течения заболевания ОРС может рассматриваться как острый вирусный риносинусит (ОВРС) и поствирусный риносинусит (ПВРС). В Европе острый вирусный риносинусит определяется как острые соответствующие симптомы в течение 10 дней, без их усиления через 5 дней. Поствирусный риносинусит диагностируют, если симптомы сохраняются > 10 дней или усиливаются через 5 дней [[2](#bookmark17)]. В США данная форма заболевания определяется как острый невирусный риносинусит [[3](#bookmark18)]. Только 0,5–5 % случаев ОРС вызываются бактериальной инфекцией и могут характеризоваться как острый бактериальный риносинусит (ОБРС), требующий назначения антибиотиков.

Обычно, наиболее распространенной причиной ОРС в первые 10 дней заболевания являются разнообразные вирусы. Все эти вирусы увеличивают концентрацию провоспалительных цитокинов и количество нейтрофилов [[4](#bookmark19)]. Их активность вызывает нарушение мукоцилиарного клиренса в связи с повреждением реснитчатого эпителия, а также усилением продукции вязкого секрета. Эти изменения вызывают нарушение вентиляции и ухудшение дренирования приносовых пазух. Аналогичная реакция наблюдается при развитии бактериальной инфекции. В результате ОРС можно ошибочно диагностировать как бактериальную инфекцию, что приведет к необоснованному назначению антибактериальной терапии, которая не соответствует данной стадии заболевания.

Хотя и нет доказательств того, что использование антибиотиков является полезным, острый риносинусит — это один из ведущих диагнозов, при котором необоснованно назначают антибактериальную терапию. В Украине педиатры назначают антибиотики в 32 % случаев ОРС, врачи общей практики — в 54 % случаев ОРС, а отоларингологи — в 77 % случаев ОРС [[5](#bookmark20)]. В Европе антибиотики также назначают по поводу этой нозологии в 4–9 раз чаще, чем предлагается в протоколах лечения [[6](#bookmark21)].

Одной из стратегий уменьшения количества лишних назначений является назначение лечения без антибиотиков в тех случаях, когда нет абсолютных показаний к их назначению. Специалист не прибегает к немедленному назначению антибиотика, ожидая, что состояние пациента улучшится под действием патогенетической терапии, но оставляет за собой возможность назначения антибактериальной терапии, если не будет положительной динамики [[7](#bookmark22)].

Ключевым условием возможности внедрения такой стратегии является назначения лечения с доказанной эффективностью. Однако, такие широко используемые препараты, как назальные деконгестанты, антигистаминные препараты, гомеопатические средства и муколитики, не имеют доказанной эффективности у пациентов с острым риносинуситом [[2](#bookmark17),[3](#bookmark18)]. Многие ученые выражают мнение о том, что слабая динамика регрессии ринореи, стекания по задней стенке носоглотки, заложенности носа и головной боли у пациентов с острым риносинуситом является ведущим фактором необоснованного назначения антибиотиков как врачами, так собственно и желание получать антибиотикотерапию пациентами, что является одной из ведущих причин такой глобальной проблемы, как антибиотикорезистентность [[8](#bookmark23)].

Согласно рекомендациям, фармакотерапия острого риносинусита заключается в терапевтической ирригации изотоническим солевым раствором морской соли и использовании нестероидных противовоспалительных средств, антипиретиков или топических кортикостероидов (при поствирусном РС). Эффективность при лечении симптомов синусита была доказана для пеларгонии сидовидной (*Pelargonium sidoides*), стандартизированного миртола [[9](#bookmark24),[10](#bookmark25)]. Небольшое количество исследований растительных лекарственных средств, соответствующих стандартам Надлежащей клинической практики (GCP), связывается со сложностями стандартизации растительных лекарственных средств, а, следовательно, с изучением их эффективности и безопасности с помощью средств доказательной медицины. Однако, после выхода соответствующих рекомендаций, ситуация изменилась [[11](#bookmark26)].

В клинической практике в Украине и нескольких других странах используют стандартизированный водно-спиртовой экстракт BNO 1012 (Синупрет®, «Бионорика СЕ», Германия), и он содержит стандартизированные ключевые биологически активные вещества: корень горечавки (*Gentianae radix*), цветки первоцвета с чашечкой (*Primulae flos cum calycibus*), щавель обыкновенный (*Rumex herba*), цветки бузины (*Sambuci flos*), вербену лекарственную (*Verbenae herba*). Комплексное лекарственное средство на основе экстракта установленной растительной комбинации имеет широкий спектр фармакологического действия, включая муколитическое, секретомоторное, противовирусное и противовоспалительное. Исследования *in vitro* позволили продемонстрировать, что данный препарат улучшает гидратацию секрета дыхательных путей, усиливает активность реснитчатого эпителия [[12](#bookmark27)] и обнаруживает противовоспалительные свойства в экспериментах на животных [[12](#bookmark27),[13](#bookmark28)]. В других исследованиях была показана способность растительных флавоноидов в комплексном лекарственном препарате дозозависимо угнетать размножение респираторных вирусов [[14](#bookmark29)].

В нескольких клинических исследованиях получили хорошие результаты. В рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании эффективности сухого экстракта, содержащего компоненты указанных лекарственных растений, было показано его высокую эффективность у пациентов с острым вирусным риносинуситом. Согласно результатам синоназального теста, включая общий индекс, назальные симптомы и общее качество жизни, такое облегчение симптомов острого риносинусита происходило у взрослых пациентов в группе активного лечения на День 10, а в группе плацебо — только на День 14 [[15](#bookmark30)]. Аналогичные результаты получили в исследовании среди детей с острым риносинуситом [[16](#bookmark31),[17](#bookmark32)].

Использование фитоэкстракта в комбинации со стандартной антибактериальной терапией значительно облегчает острые симптомы и признаки синусита [[18](#bookmark33)].

Однако, в научной литературе нет значимых сообщений о соответствии требованиям GCP исследований эффективности фитоэкстракта из пяти компонентов для предупреждения необоснованного использования антибиотикотерапии у пациентов с острым риносинуситом.

Целью исследования была оценка эффективности экстракта из пяти лекарственных растений BNO 1012 для предупреждения необоснованного назначения антибиотиков детям в возрасте 6–11 лет, в сравнении с пациентами, которые получали стандартную симптоматическую терапию ОРС согласно национальным клиническим рекомендациям [[19](#bookmark34)].

1. Материалы и методы
	1. Дизайн исследования

Открытое, многоцентровое, рандомизированное, поисковое, сравнительное, проспективное исследование в параллельных группах проводилось в шести амбулаторных учреждениях Украины. Исследование длилось с октября 2015 года по февраль 2016 года. Проведение исследования было утверждено Этическим комитетом в каждом исследовательском центре и оно проводилось в соответствии со стандартами GCP и Хельсинкской декларацией. Родители/законные представители каждого ребенка предоставили письменное согласие на участие ребенка в исследовании.

* 1. Участники

Чтобы оценить возможное участие в исследовании было отобрано 304 амбулаторных пациента; рандомизировали 292 амбулаторных пациента в возрасте 6–11 лет с диагнозом острого риносинусита.

**Таблица 1**

График визитов и оценок.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| В1 | В2 | В3 | В4 |
| день 0 | день 1 | день 2 | день 3 | день 4 | день 5 | день 6 | день 7 | день 8 | день 9 | день 10 |
| *Основная группа*Терапевтическая ирригация + Синупрет, сироп — 10 дней |
| *Контрольная группа*Терапевтическая ирригация — 10 днейДень 0 В1 Скрининг, рандомизация, назначение леченияДень 5 ± 1 В2 Оценка динамики симптомов и показаний к назначению антибиотикотерапии.День 7 ± 1 В3 Оценка эффективности леченияДень 10 ± 1 В4 Оценка эффективности лечения, завершения лечения |

Критерии диагностики и дифференциальной диагностики острого риносинусита оценивались в соответствии с рекомендациями, предоставляющимися в европейских и национальных клинических рекомендациях [[2](#bookmark17),[19](#bookmark34)].

Диагноз вирусного риносинусита устанавливается при наличии соответствующих симптомов (заложенность носа или назальная обструкция или выделения из носа (передняя ринорея или стекание по задней стенке носоглотки), а также ощущение давления/боль в лице и кашель (днем и ночью) до 10 дней без их усиления через 5 дней, поствирусного риносинусита — если симптомы сохраняются более 10 дней или, если симптомы риносинусита усилились через 5 дней.

В зависимости от назначенного лечения всех пациентов распределили на две группы: основную и контрольную.

Девяносто шесть (96) из 168 пациентов с вирусным РС включили в основную группу, где было 54 (56,2 %) мальчика и 42 (43,8 %) девочки. Семьдесят два (72) пациента в контрольной группе: 39 мальчиков (54,2 %) и 33 девочки (45,8 %). Пятьдесят восемь (58) из 107 пациентов с поствирусным РС включили в основную группу, где было 31 (53,4 %) мальчик и 27 (46,6 %) девочек. Сорок девять (49) пациента в контрольной группе: 27 мальчиков (55,1 %) и 22 девочки (44,9 %). В целом среди пациентов, завершивших участие в исследовании, мальчиков было немного больше, чем девочек (54,9 % в сравнении с 45,1 %).

Средний возраст пациентов с вирусным РС составил 8,17 ± 3,219 года, а с поствирусным РС — 9,46 ± 3,296 года.

В целом не было значимых различий в демографических характеристиках среди пациентов с вирусным и поствирусным РС в основной и контрольной группы.

Критерии включения:

* Девочки и мальчики в возрасте 6–11 лет, проходящие лечение в условиях поликлиники по поводу острого риносинусита;
* желание и способность пациента и/или его родителей соблюдать требования протокола исследования;
* предоставление подписанного информированного согласия.

Критерии прекращения участия:

* решение пациента и/или родителей прекратить участие в исследовании и отзыв письменного информированного согласия;
* потеря контакта с пациентом;
* индивидуальная непереносимость исследуемого препарата и стандартной схемы лечения;
* возникновение у пациента в ходе исследования серьезных и/или непредвиденных нежелательных явлений/реакций; значительное ухудшение общего состояния;
* развитие осложнений основного заболевания, которые, по мнению врача, требуют прекращения участия в исследовании;
* несоблюдение пациентом процедур, предусмотренных Протоколом.

Критерии невключения:

* использование одной из лекарственных форм исследуемого растительного лекарственного средства в течение 30 дней до начала риносинусита;
* показание к немедленному назначению системной антибиотикотерапии;
* диагноз аллергического риносинусита;
* использование системных антибактериальных или противогрибковых препаратов, топических и системных глюкокортикостероидов, цитостатиков в течение последних 14 дней;
* непереносимость или индивидуальная идиосинкразия к любому компоненту исследуемого препарата и стандартной схеме лечения;
* хроническая патология и анатомические аномалии остеомеатального комплекса, которые могут повлиять на течение заболевания.

Пациенты двух групп были сопоставимы по полу, возрасту, клиническим проявлениям заболевания (р < 0,05).

* 1. Лечение

Всем пациентам проводили терапевтическую ирригацию носовой полости изотоническим раствором морской воды 4 раза в сутки и, кроме того, они получали препарат для облегчения симптомов (ацетаминофен).

Пациенты основной группы дополнительно перорально принимали стандартизированный экстракт пяти лекарственных растений BNO 1012 из одной серии в дозе 3,5 мл три раза в сутки после приема пищи. Лечение длилось 10 дней.

Стандартизированный экстракт BNO 1012 (торговое название Синупрет®, сироп) содержит фиксированную комбинацию пяти лекарственных растений. Действующие вещества: В 100 г сиропа содержится 10 г экстракта (1:11):

*корень горечавки (Gentianae radix);*

*вербена лекарственная (Verbenae herba);*

*цветки бузины (Sambuci flos);*

*щавель обыкновенный (Rumex herba);*

*цветки первоцвета с чашечкой (Primulae flos cum calycibus) в соотношении 1:3:3:3:3*

Этаноловый экстракционный раствор 59 % (об/об); вспомогательные вещества: вода очищенная, вишневый ароматизатор, мальтитный сироп.

Содержание этанола — 8 % об/об.

Наименование и адрес производителя: «Бионорика СЕ», Ноймаркт, Германия.

Препарат зарегистрирован в Украине и отпускается без рецепта. Поэтому состав, процесс изготовления, упаковка и маркировка препарата соответствуют принципам Надлежащей производственной практики (GMP) и действующим национальным требованиям Украины. В Украине утвержденным показанием для применения является острое и хроническое заболевание приносовых пазух.

Для участия в исследовании были привлечены практикующие ЛОР-врачи со стажем работы не менее 5 лет.

* 1. Критерии оценки эффективности

Динамика симптомов у пациентов оценивалась четыре визита подряд в течение 10 дней ([таблица 1](#bookmark0)).

Кроме этого, если требовало состояние пациента, проводили незапланированный визит.

Во время каждого визита врачи оценивали три основных симптома согласно шкале MSS: (от 0 до 4 баллов для каждого симптома): заложенность носа, ринорея, стекание по задней стенке носоглотки. Кроме этого, пациенты и их родители ежедневно оценивали жалобы в дневнике (ринорея, головная боль) в баллах по 10-бальной визуально-аналоговой шкале.

На Визите 2 (В2) пациент и/или его родители вместе с врачом принимали решение о необходимости антибиотикотерапии на основании оценки состояния пациента, согласно установленным критериям и самооценке.

*Ключевые факторы эффективности:* ослабление основных симптомов заболевания, оцененных по шкале MSS во время каждого визита в сравнении с Визитом 1, динамика самооценки симптомов острого риносинусита, частота назначения антибиотиков.

* 1. Размер выборки

Клиническое исследование было разработано для получения надежного описания эффективности использования экстракта пяти лекарственных растений дополнительной к стандартному лечению в сравнении только со стандартным лечением. В зависимости от полученных данных проведено несколько пробных описательных и статистических оценок, так что биометрическая оценка размера выборки не требуется. Однако для того, чтобы гарантировать достаточный размер выборки для анализов полученных данных, выбран размер выборки N = 300.

* 1. Рандомизация

Клиническая часть рандомизированного исследования открытая, без процедуры ослепления. После подписания информированного согласия пациентов путем рандомизации распределяли в группы лечения согласно начальному рандомизационному списку, с использованием генератора случайных чисел [программное обеспечение StatSoft]. Для получения объективных данных статистического анализа пациентов делили на две подгруппы, в зависимости от диагноза: группа острого вирусного риносинусита и группа острого поствирусного риносинусита.

* 1. Статистические методы

Для анализа эффективности параметры описательной статистики рассчитывали в каждой группе (n, среднее арифметическое, медиана, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение для всех визитов согласно графику обследований пациента.

Анализ динамики указанных параметров в каждой группе проводился с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) по следующей схеме: фактор «Визит» является фиксированным (уровни: Визит 1...визит n); фактор «Пациент» является рандомным.

Результаты последующих визитов сравнивали с данными Визита 1 с помощью анализа контрастов, используя простые контрасты.

Сравнение испытуемых параметров между группами в динамике проводилось с помощью разницы dTi = (TВизит n –TВизит 1) оцениваемых параметров, с использованием критерия Манна — Уитни.

Уровень значимости критерия Шапиро — Уилка был принят равным 0,01, а для остальных критериев он был принят равным 0,05.

Анализ проводили с помощью программных средств IBM SPSS 22.0.

1. Результаты
	1. Выборка исследования

Для исследования отобрали 304 пациентов в возрасте 6–11 лет ([рис. 1](#bookmark1)).

Из 304 отобранных пациентов 12 (3,9 %) не включено в исследование. Причиной было несоответствие критериям включения в исследование: несоответствие по возрасту (n = 2) и нежелание пациента и/или родителей выполнять требования протокола (n = 10). Остальных 292 пациентов путем рандомизации распределили в группу вирусного риносинусита: n = 173 (основная группа, n = 97, контрольная группа n = 76) или в группу поствирусного риносинусита: n = 119 (основная группа n = 64, контрольная группа n = 55),

17 (5,8 %) исключили из исследования: n = 7 из основной группы (n = 1 из группы вирусного РС и n = 6 из группы поствирусного РС) и n = 10 из контрольной группы (n = 4 из группы вирусного РС и n = 6 из группы поствирусного РС). Причиной было отклонение от протокола. Данные этих пациентов исключили из анализа.

Таким образом, с октября 2015 года по февраль 2016 года 275 (94,1 %) из 292 пациентов завершили участие в исследовании полностью и были проанализированы: n = 154 в основной группе (n = 96 вирусный РС и n = 58 поствирусный РС) и n = 121 в контрольной группе (n = 72 вирусный РС и n = 49 поствирусный РС).

* 1. Исход заболевания и интерпретация

Обычными объективными клиническими симптомами вирусного и поствирусного риносинусита являются выделения из носа (ринорея или стекание по задней стенке носоглотки), заложенность носа/назальная обструкция, связанная с отеком слизистой оболочки. В [таблице 2](#bookmark10) представлена выраженность основных симптомов в баллах, оцениваемых врачом по 4-бальной шкале у пациентов с вирусным риносинуситом. Когда врач оценивал симптом выделения из носа (ринорею), в обеих группах были обнаружены сравнимые параметры выраженности во время визита В1: 3,35 балла в основной группе и 3,34 балла в контрольной группе. В течение лечения на визите В2 регистрировали регрессию ринореи у пациентов обеих групп: с 3,35 до 1,89 балла в основной и с 3,34 до 2,46 в контрольной. Во время визита В3 отмечалась дальнейшая регрессия ринореи у пациентов обеих групп: 0,32 балла в основной группе и 0,49 балла в контрольной группе. На визите В4 выраженность ринореи составляла 0,04 балла в основной группе и 0,11 балла в контрольной группе. Сравнение регрессии симптомов ринореи между группами показало значимые различия на визите В2 (p < 0,05) и незначимые различия между группами на визитах В1, В3 та В4 (p > 0,05).

Когда врач оценивал симптом заложенности носа у пациентов с вирусным РС, в обеих группах были обнаружены сравнимые параметры выраженности во время визита В1: 3,18 балла в основной группе и 2,96 балла в контрольной группе ([таблица 2](#bookmark10)). В течение лечения на визите В2 регистрировали регрессию заложенности носа у пациентов обеих групп: с 3,18 до 1,15 балла в основной и с 2,96 до 1,46 в контрольной. Во время визита В3 отмечалась дальнейшая регрессия заложенности носа у пациентов обеих групп: 0,20 балла в основной группе и 0,29 балла в контрольной группе. На визите В4 выраженность заложенности носа составляла 0,05 балла в основной группе и 0,08 балла в контрольной группе. Показаны значимые различия на визите В2 (p < 0,05) и незначимые различия между группами на визите В1, В3 и В4 (p > 0,05).



**Рис. 1** Пациенты включенные в скрининг, рандомизацию и исключенные из исследования.

**Таблица 2**

Выраженность основных симптомов в баллах в процессе лечения, оценивающихся врачом у пациентов с вирусным РС.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Визит (В) | Основная группа | Контрольная группа | p-значение (двухстороннее)/T1-T4 | Достоверные различияa |
| n | Среднее арифметическое | n | Среднее арифметическое |
| Ринорея | В1 | 97 | 3,35 | 76 | 3,34 | 0,981 | Незначимые |
| В2 | 97 | 1,89 | 76 | 2,46 | 0,000 | Значимые |
| В3 | 96 | 0,32 | 72 | 0,49 | 0,447 | Незначимые |
| В4 | 96 | 0,04 | 72 | 0,11 | 0,421 | Незначимые |
| Заложенность носа | В1 | 97 | 3,18 | 76 | 2,96 | 0,412 | Незначимые |
| В2 | 97 | 1,15 | 76 | 1,46 | 0,047 | Значимые |
| В3 | 96 | 0,20 | 72 | 0,29 | 0,183 | Незначимые |
| В4 | 96 | 0,05 | 72 | 0,08 | 0,433 | Незначимые |
| Стекание по задней стенке носоглотки | В1 | 97 | 2,00 | 76 | 1,79 | 0,369 | Незначимые |
| В2 | 97 | 1,02 | 76 | 1,51 | 0,026 | Значимые |
| В3 | 96 | 0,23 | 72 | 0,19 | 0,260 | Незначимые |
| В4 | 96 | 0,03 | 72 | 0,00 | 0,219 | Незначимые |

а Вывод сделан при уровне значимости 0,05.

**Таблица 3**

Выраженность основных симптомов в баллах в процессе лечения, оценивающихся врачом у пациентов с поствирусным РС.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Параметр | Визит | Основная группа | Контрольная группа | p-значение (двухстороннее)/T1-T4 | Значимые различия\* |
| n | Среднее арифметическое | n | Среднее арифметическое |
| Ринорея | В1 | 64 | 3,88 | 55 | 3,87 | 0,970 | Незначимые |
| В2 | 63 | 1,49 | 55 | 2,29 | 0,000 | Значимые |
| В3 | 58 | 0,12 | 49 | 0,27 | 0,150 | Незначимые |
| В4 | 58 | 0,00 | 49 | 0,00 | 1,000 | Незначимые |
| Заложенность носа | В1 | 64 | 3,77 | 55 | 3,78 | 0,834 | Незначимые |
| В2 | 63 | 1,40 | 55 | 2,27 | 0,000 | Значимые |
| В3 | 58 | 0,07 | 49 | 0,18 | 0,209 | Незначимые |
| В4 | 58 | 0,00 | 49 | 0,00 | 1,000 | Незначимые |
| Стекание по задней стенке носоглотки | В1 | 64 | 2,86 | 55 | 2,73 | 0,370 | Незначимые |
| В2 | 63 | 0,83 | 55 | 1,33 | 0,000 | Значимые |
| В3 | 58 | 0,00 | 49 | 0,00 | 1,000 | Незначимые |
| В4 | 58 | 0,00 | 49 | 0,00 | 1,000 | Незначимые |

\*Вывод сделан при уровне значимости 0,05 (P < 0.05).

Когда врач оценивал стекание по задней стенке носоглотки у пациентов с вирусным РС, в обеих группах были обнаружены сравнимые параметры выраженности во время визита В1: 2,00 балла в основной группе и 1,79 балла в контрольной группе ([таблица 2](#bookmark10)). В течение лечения на визите В2 регистрировали регрессию стекания по задней стенке носоглотки у пациентов обеих групп: с 2,00 до 1,02 балла в основной и с 1,79 до 1,51 в контрольной. Во время визита В3 отмечалась дальнейшая регрессия стекания по задней стенке носоглотки у пациентов обеих групп: 0,23 балла в основной группе и 0,19 балла в контрольной группе. На визите В4 выраженность стекания по задней стенке носоглотки составляла 0,03 балла в основной группе и 0,00 балла в контрольной группе.

Показаны значимые различия на визите В2 (p < 0,05) и незначимые различия между группами на визите В1, В3 и В4 (p > 0,05).

В [таблице 3](#bookmark12) представлена выраженность основных симптомов в баллах, оцениваемых врачом по 4-бальной шкале у пациентов с поствирусным риносинуситом.

Когда врач оценивал симптом выделения из носа (ринорею), в обеих группах были обнаружены сравнимые параметры выраженности во время визита В1: 3,88 балла в основной группе и 3,87 балла в контрольной группе. В течение лечения на визите В2 регистрировали регрессию ринореи у пациентов обеих групп: с 3,88 до 1,49 балла в основной и с 3,87 до 2,29 в контрольной. Во время визита В3 отмечалась дальнейшая регрессия ринореи у пациентов обеих групп: 0,12 балла в основной группе и 0,27 балла в контрольной группе. На визите В4 выраженность ринореи составляла 0,00 балла в основной группе и 0,00 балла в контрольной группе.

Сравнение регрессии симптомов ринореи между группами показало значимые различия на визите В2 (p < 0,05) и незначимые различия между группами на визитах В1, В3 та В4 (p > 0,05).

Когда врач оценивал симптом заложенности носа, в обеих группах были обнаружены сравнимые параметры выраженности во время визита В1: 3,77 балла в основной группе и 3,78 в контрольной группе. В течение лечения на визите В2 регистрировали регрессию заложенности носа у пациентов обеих групп: с 3,77 до 1,40 балла в основной и с 3,78 до 2,27 в контрольной. Во время визита В3 отмечалась дальнейшая регрессия заложенности носа у пациентов обеих групп: 0,07 балла в основной группе и 0,18 балла в контрольной группе. На визите В4 выраженность заложенности носа составляла 0,00 балла в основной группе и 0,00 балла в контрольной группе. Существует тенденция к более выраженной регрессии симптомов в основной группе. Показаны значимые различия на визите В2 (p < 0,05) и незначимые отличия между группами на визите В1, В3 и В4 (р > 0,05).

Когда врач оценивал стекание по задней стенке носоглотки у пациентов с поствирусным РС в обеих группах были обнаружены сравнимые параметры выраженности во время визита В1: 2,86 балла в основной группе и 2,73 в контрольной группе. В течение лечения на визите В2 регистрировали регрессию стекания по задней стенке носоглотки у пациентов обеих групп: с 2,86 до 0,83 балла в основной и с 2,73 до 1,33 в контрольной. Во время визитов В3 и В4 отмечалась дальнейшая регрессия стекания по задней стенке носоглотки у пациентов обеих групп: 0,00 балла в основной группе и 0,00 балла в контрольной группе.



**Рис. 2** Самооценка симптомов в баллах у пациентов с вирусным РС.



**Рис. 3** Самооценка симптомов в баллах у пациентов с поствирусным РС.

**Таблица 4**

Назначение антибиотиков у пациентов с острым РС.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Нозологическая единица | Группа | n | Назначение антибиотиков |
| n | % |
| Острый РС всего (n = 275) | Основная | 154 | 7 | 4,54 % |
|  | Контроль | 121 | 10 | 8,26 % |
| Вирусный РС (n = 168) | Основная | 96 | 2 | 2,08 % |
|  | Контроль | 72 | 4 | 5,55 % |
| Поствирусный РС (n = 107) | Основная | 58 | 5 | 8,62 % |
|  | Контроль | 49 | 6 | 12,24 % |

Показаны значимые различия на визите В2 (p < 0,05) и незначимые различия между группами на визите В1, В3 и В4 (p > 0,05).

Пациенты самостоятельно или с помощью родителей оценивали основные жалобы в дневнике по 10-бальной визуально-аналоговой шкале. На [рис. 2](#bookmark13) представлена динамика самостоятельно оцененных симптомов ринореи и головной боли у пациентов с вирусным РС.

Согласно результатам самооценки регистрировалась регрессия ринореи у пациентов обеих групп: с 5,46 балла до 5,22 балла в День 2 и до 4,40 балла в День 3 у пациентов в основной группе. У пациентов контрольной группы регистрировали уменьшение с 4,96–4,99 балла в День 2 и до 4,21 балла в День 3. Сравнение между группами обнаружило значимые различия в День 2 и в День 3 лечения (p < 0,05). С Дня 8 симптом ринореи практически отсутствовал у пациентов обеих групп: 0,82 балла в основной группе и 0,97 балла в контрольной группе.

Исследовали динамику самооценки симптома «головная боль». У пациентов основной группы регистрировали уменьшение с 2,11 до 1,96 балла в День 2 и до 1,25 балла в День 3. У пациентов контрольной группы регистрировали уменьшение с 2,08 до 1,92 балла в День 2 и до 1,29 балла в День 3.

Сравнение регрессии ринореи согласно самооценке пациентов между группами обнаружило значимые различия в День 4 лечения (p < 0,05).

На [рис. 3](#bookmark14) представлена динамика самостоятельно оцененных симптомов ринореи и головной боли у пациентов с поствирусным РС.Согласно результатам самооценки регистрировалась регрессия ринореи у пациентов обеих групп: с 3,88 балла до 3,69 балла в День 2 и до 2,89 балла в День 3 у пациентов в основной группе. У пациентов контрольной группы регистрировали уменьшение с 3,85 до 3,73 балла в День 2 и до 3,11 балла в День 3. Симптомы ринореи практически отсутствовали у пациентов основной группы с Дня 9 и составляли 0,02 балла в День 10 в контрольной группе. Сравнение регрессии ринореи показало значимые различия с дня 4 до дня 8 (p. 0,05).

Динамика самооценки симптома головной боли исследовалась у пациентов с поствирусным РС. У пациентов основной группы регистрировали уменьшение с 2,17 до 1,84 балла в День 2 и до 1,17 балла в День 3. У пациентов контрольной группы регистрировали уменьшение с 2,15 до 1,94 балла в День 2 и до 1,53 балла в День 3. Головная боль отсутствовала у пациентов основной группы начиная с Дня 7, а у пациентов контрольной группы — с Дня 9.

Сравнение регрессии головной боли демонстрирует значимые различия с Дня 3 до Дня 5 лечения (p < 0,05).

Согласно дизайну исследования на визите В2 (День 5 лечения) проводили полную оценку состояния пациента и принимали решение о необходимости антибиотикотерапии. В [таблице 4](#bookmark15) представлены данные относительно назначения антибиотиков у пациентов с острым РС.

Антибиотикотерапию назначили 17 из 275 (6,18 %) пациентов с ОРС: Семи из 154 пациентов (4,54 %) в основной группе назначили антибиотикотерапию, а в контрольной группе — 10 из 121 (8,26 %) пациентов. Антибиотики назначили 6 (3,57 %) из 168 пациентов с острым вирусным РС и 11 (10,28 %) из 107 пациентов с поствирусным РС. Двум из 96 пациентов (2,08 %) с острым вирусным РС в основной группе назначили антибиотикотерапию, а в контрольной группе — 4 из 72 (5,55 %) пациентов. Пяти пациентам из 58 (8,62 %) с острым поствирусным РС требовалась антибиотикотерапия в основной группе и 6 из 49 (12,24 %) — в контрольной группе.

* 1. Безопасность и переносимость

Анализ результатов оценки переносимости показал, что лечение хорошо или очень хорошо переносилось во всех случаях. В процессе лечения никаких побочных эффектов не было зарегистрировано ни у одного пациента.

1. Обсуждение

Острый риносинусит делится на вирусную (простуда) и поствирусную/невирусную форму. Термин «поствирусный РС» выбрали, чтобы показать, что большинство случаев ОРС не являются бактериальными. Следовательно, не более чем 5 % пациентов с ОРС может потребоваться противомикробная терапия. Однако, антибиотики также назначают по поводу острой респираторной инфекции в 4–9 раз чаще, чем предлагается в клинических рекомендациях [[6](#bookmark21)]. Одной из стратегий уменьшения количества лишних назначений является назначения лечения без антибиотиков и активное наблюдение, при этом есть несколько дней на принятие решения о целесообразности антибиотикотерапии.

Многие специалисты выражают мнение о том наличие ринореи, стекания по задней стенке носоглотки, заложенности носа и головной боли у пациентов с острым риносинуситом является ведущим фактором необоснованного назначения антибиотиков как врачами, так собственно и желание получать антибиотикотерапию пациентами [[8](#bookmark23)].

В данном исследовании было продемонстрировано, что использование стандартизированного фитоэкстракта пяти лекарственных растений дополнительно к стандартной симптоматической терапии у пациентов с острым риносинуситом обладает доказанным терапевтическим эффектом в первые дни лечения.

Пациенты с острым поствирусным риносинуситом в основной группе продемонстрировали клинически значимое соответствующие уменьшение выраженности симптомов (ринореи, заложенности носа и стекания по задней стенке носоглотки), что оценивалось врачом на визите В2, в сравнении с контрольной группой (p < 0,005). Были зарегистрированы значимые различия во время самооценки выраженности ринореи пациентами по 10-бальной шкале в День 2 или День 3 лечения, головной боли — в День 4 лечения (p < 0,005).

Пациенты с острым поствирусным риносинуситом в основной группе с добавлением стандартизированного фитоэкстракта продемонстрировали клинически значимое соответствующее уменьшение выраженности симптомов (ринореи, заложенности носа и стекания по задней стенке носоглотки), что оценивалось врачом на визите В2 по 4-бальной шкале (p < 0,005). Были зарегистрированы значимые различия во время самооценки выраженности ринореи пациентами по 10-бальной шкале с Дня 4 до Дня 8 лечения, головной боли — с Дня 3 до Дня 5 лечения (p < 0,005).

Симптомы, подобные за степенью выраженности, оценивающиеся как врачом, так и на основании самооценки пациентов в контрольной группе, были достигнуты на визите В3, то есть в День 7 лечения, когда различия между баллами выраженности симптомов не были значимыми (p > 0,005). Следовательно, в течение 7-дневного периода наблюдения в основной группе достигли «терапевтического эффекта» в три дня, в сравнении с контрольной группой.

Наши результаты отражают немногочисленные литературные данные, демонстрирующие эффективность препарата Синупрет® для лечения острого риносинусита у взрослых и детей [[15–18](#bookmark30)]. Результаты, полученные в данных исследованиях, продемонстрировали, что в группе активного лечения в День 10 происходило облегчение симптомов риносинусита, а в группе плацебо это регистрировали только в День 14. Положительное влияние на клинические симптомы ОРС подтверждается ранее полученными данными о том, что стандартизированный фитоэкстракт усиливает активность цилиарного эпителия *in vitro* [[10].](#bookmark25)

Одним из наиболее важных симптомов ОРС, касающимся качества жизни пациентов, является головная боль. При вирусном риносинусите она может связываться с токсическим влиянием вирусов и реактивным отеком слизистой носа и пазух; при поствирусном риносинусите она может связываться с отечно-воспалительными изменениями слизистой оболочки пазух и блокадой протоков. В нашем исследовании продемонстрирована значимо лучшая динамика облегчения головной боли согласно самооценке пациентов по 10-бальной шкале в основной группе в сравнении с контрольной группой в День 4 при остром вирусном риносинусите и в День 3 лечения поствирусного РС (p < 0,005). Достигнутый клинический эффект, в частности в группе поствирусного РС, когда отечно-воспалительные изменения слизистой носа и пазух особенно выражены, подтверждается ранее полученными данными о противоотечных и противовоспалительных свойствах препарата Синупрет *in vivo* [[11](#bookmark26)].

Следовательно, важным и интересным выводом в исследовании является то, что использование стандартизированного фитоэкстракта пяти лекарственных растения у пациентов с острым риносинуситом способствует выраженной значимой регрессии таких важных симптомов, как ринорея, стекание по задней стенке носоглотки, заложенность носа и головная боль на визите В2, в сравнении с контролем (p < 0,005). Подобные результаты у пациентов контрольной группы были достигнуты на визите В3. «Терапевтический эффект» благодаря применению фитоэкстракта достигается за три дня, с 7-дневным периодом наблюдения.

Многие ученые выражают мнение о том наличие регрессии ринореи, стекания по задней стенке носоглотки, заложенности носа и головной боли у пациентов с острым риносинуситом является ведущим фактором необоснованного назначения антибиотиков как врачами, так собственно и желание получать антибиотикотерапию пациентами [[8](#bookmark23)]. Доказанная эффективность стандартизированного фитоэкстракта является важным аргументом уменьшения желания пациентов и врачей назначать антибиотики в связи со слабой регрессией симптомов, в частности в первые дни лечения.

Согласно дизайну, в нашем исследовании не включали пациентов, которым требовалось немедленное назначение антибиотикотерапии. Решение о назначении антибиотиков принималось после оценки динамики регрессии симптомов на визите В2. При слабой динамике регрессии симптомов или ее отсутствии назначали антибиотикотерапию. На самом деле, назначение антибиотикотерапии подтверждает, что пациент имеет диагностический критерий острого бактериального риносинусита. В нашем исследовании 17 (6,18 %) из 275 пациентов с РС назначили антибиотики. Полученные результаты соответствуют литературным данным, согласно которым бактериальный РС обнаруживают в 0,5–5 % случаев ОРС [[2](#bookmark17),[3](#bookmark18),[6](#bookmark21)].

Семи из 154 пациентов (4,54 %) в основной группе назначили антибиотикотерапию, а в контрольной группе — 10 из 121 (8,26 %) пациентов. Таким образом, применение стандартизированного фитоэкстракта пяти лекарственных растений в стратегии предупреждения необоснованной антибиотикотерапии у пациентов с острым риносинуситом уменьшает частоту назначения в 1,81 раза.

ОРС делится на вирусную (простуда) и поствирусную форму. При вирусном РС врачу относительно легко установить связь с вирусной инфекцией и избежать назначения антибиотиков. Следовательно, антибактериальную терапию назначили только 6 из 168 пациентов с острым вирусным РС (3,57 %). Двум из 96 пациентов (2,08 %) в основной группе назначили антибиотикотерапию, а в контрольной группе — 4 из 72 (5,55 %) пациентов. Таким образом, использование стандартизированного фитоэкстракта у пациентов с острым вирусным риносинуситом может уменьшить необходимость в назначении антибактериальных препаратов в 2,7 раза.

Намного сложнее избежать назначения антибиотиков в случае усиления симптомов после 5 дней или, если они сохраняются после 10 дней заболевания, то есть при поствирусном РС. Тем не менее, в существующих клинических рекомендациях термин «поствирусный РС» выбрали, чтобы показать, что большинство случаев ОРС не являются бактериальными. В нашем исследовании 11 (10,28 %) из 107 пациентов с поствирусным РС назначили антибиотикотерапию. Пяти из 58 пациентов (8,62 %) в основной группе назначили антибиотикотерапию, а в контрольной группе — 6 из 49 (12,24 %) пациентов. Таким образом, использование стандартизированного фитоэкстракта у пациентов с острым поствирусным риносинуситом может уменьшить необходимость в назначении антибактериальных препаратов в 1,4 раза.

Важным выводом исследования является то, что применение стандартизированного фитоэкстракта пяти лекарственных растения BNO 1012 у пациентов с острым риносинуситом почти в два раза уменьшало потребность в антибиотикотерапии с 8,26 % до 4,54 %.

Однако, согласно литературным данным, необоснованную антибиотикотерапию назначают в 54–77 % случаев ОРС [[5](#bookmark20),[6](#bookmark21)]. Доказанная высокая эффективность лечения острого риносинусита относительно значительного регресса симптомов в первые дни его проведения позволит шире внедрить начало лечения без антибиотиков в случаях, когда нет абсолютных показаний к их назначению. Это значительно уменьшит количество необоснованных назначений антибактериальных препаратов.

Эффективность стандартизированного фитоэкстракта, описанная в данном исследовании, в целом подтверждает результаты ранее проведенных исследований среди пациентов с острым риносинуситом [[15–18](#bookmark30)]. Однако, преимуществом является диагностика острого вирусного и поствирусного риносинусита согласно установленным критериям. Однородные по диагнозу и клиническим проявлениям группы рандомизированых пациентов позволили сделать обоснованные выводы по оценке результатов лечения. Количество пациентов с вирусным и поствирусным РС, которые отвечали на лечение на визите В2, было значимо выше в основных группах, в сравнении с контролем.

Дизайн предусматривал сравнительное исследование, что не дало возможности провести «плацебо» контроль. Однако было проведено сравнение с лечение согласно клиническим рекомендациям, предусматривавшим обязательное назначение только симптоматического лечения с использованием ирригационной терапии и, при необходимости, ацетаминофена [[2](#bookmark17),[19](#bookmark34)]. Эффект симптоматической терапии можно считать одинаковым в группах. В связи с этим все отличия в результатах лечения можно отнести за счет клинических эффектов стандартизированного фитоэкстракта BNO-1012, поскольку характеристики групп были сравнимыми.

1. Выводы

Было показано, что использование стандартизированного фитоэкстракта пяти растения BNO-1012 (Синупрет®) для лечения острого риносинусита дополнительно к стандартной симптоматической терапии обеспечивает значимый клинический эффект в первые 3–4 дня лечения. При сравнении с контролем регистрировали значимое уменьшение выраженности клинических симптомов. «Терапевтический эффект» в течение трех дней уменьшал потребность в назначение антимикробных препаратов. Включение препарата в схему лучения можно рекомендовать пациентам с острым риносинуситом в рамках стратегии начала лечения без антибиотиков в случае, когда нет абсолютных показаний к их назначению. Это значительно уменьшит количество необоснованных назначений антибактериальных препаратов.

Перспективным направлением будущих исследований является изучение эффективности препарата у пациентов с бактериальным риносинуситом.

**Литература**

1. [Kilic SS. Recurrent respiratory tract infection. Recent advances in pediatrics. New](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0005) [Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2004. p. 1-18.](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0005)

1. [Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0010) [position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. Rhinol Suppl](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0010) [2012;23:1 -298. 3. preceding table of contents.](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0010)
2. Bird J, Biggs TC, Thomas M, Salib RJ. Salib Adult acute rhinosinusitis. BMJ 2013;346. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2687>. f 2687.

1. [Masood A, Maoumoulidis I, Panesar J. Acute rhinosinusitis in adults: an update on](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0020) [current management. Postgrad Med 2007;83:402-8.](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0020)

1. [Попович В., Кривопустов С., Бекетова Г. Острый бактериальный риносинусит у детей:](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf5208) [многопрофильный взгляд на проблему. Фокус на фитотерапию с доказанной](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf5208) [эффективностью. Педиатрия. Восточная Европа 2016;4. № 3.](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf5208)
2. McCullough Amanda R, Pollack Allan J, Hansen Malene Plejdrup, Glasziou Paul P, Looke David FM, Britt Helena C, et al. Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. Med J Aust 2017;207(2):65-9. <https://doi.org/10.5694/mja16.01042>.
3. Spurling Geoffrey KP, Del Mar Chris B, Dooley Liz, Foxlee Ruth, Farley Rebecca. Delayed antibiotic prescriptions for respiratory infections. Database of Syst. Rev. 2017;6[https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004417.pub5/full) [CD004417.pub5/full](https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004417.pub5/full).

1. [Roca I, Akova M, Baquero F, Carlet J, Cavaleri M, Coenen S, et al. The global threat](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0035) [of antimicrobial resistance: science for intervention. New Microbes New Infect](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0035) [2015;6:22-9.](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0035)
2. Guo R, Canter PH, Ernst E. Herbal medicines for the treatment of rhinosinusitis: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg 2006;135:496-506[https://www.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011407) [ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011407](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17011407).
3. VG1 Lizogub, Riley DS, Heger M. Efficacy of a pelargonium sidoides preparation in patients with the common cold: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18005909>.

1. [Gagnier JJ, Boon H, Rochon P, Moher D, Barnes J, Bombardier C.](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0050) [Recommendations for reporting randomized controlled trials of herbal interventions: explanation and elaboration. J Clin Epidemiol](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0050) [2006;59(11):1134-4917027423.](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0050)

1. [Zhang S, Skinner D, Hicks SB, Bevensee MO, Sorscher EJ, Lazrak A, et al. Sinupret](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0055) [activates CFTR and TMEM16A- dependent transepithelial chloride transport and](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0055) [improves indicators of mucociliary clearance. PLoS One 2014;9(8):e104090.](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0055)

1. [Rossi A, Dehm F, Kiesselbach C, Haunschild J, Sautebin L, Werz O. The novel](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0060) [Sinupret® dry extract exhibits effectiveness in vivo. Fitoterapia 2012;83:715-20.](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0060)
2. Saalmüller B Glatthaar, Rauchhaus U, Rode S, Haunschild J, Saalmüller A. Antiviral activity in vitro of two preparations of the herbal medicinal product Sinupret® against viruses causing respiratory infections. Phytomedicine 15 December 2011;19(1):1-7. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2011.10.010>.

1. [Klinische Wirksamkeit eines pflanzlichen Kombinationspr](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0070)ä[parates in der](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0070) [Behandlung der akuten viralen Rhinosinusitis. MMW-Fortschritte der Medizin](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0070) [2015;157(S4):6-11.](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0070)
2. Попович В. И., Бекетова Г. В. Результаты рандомизированного контролируемого исследования для определения эффективности комбинирования ирригации солевым раствором и применения фитопрепарата Синупрет, сироп, для лечения детей с острым вирусным риносинуситом в возрасте от 6 до 11 лет. Клиническая фитонаука 2018;4:21. <https://doi.org/10.1186/s40816-018-0082-y>.
3. Попович В. И., Кошель И. В. Препарат Синупрет® как дополнительная терапия к ирригации солевым раствором у детей с острым поствирусным риносинуситом. Клиническая фитонаука 2017;3:10. [https://](https://doi.org/10.1186/s40816-017-0047-6) [doi.org/10.1186/s40816-017-0047-6](https://doi.org/10.1186/s40816-017-0047-6).

1. [MelzerJ1, Saller R, Schapowal A, Brignoli R. Systematic review of clinical data with](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0085) [BNO-101 (Sinupret) in the treatment of sinusitis. Forsch Komplementmed 2006](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0085) [Apr;13(2):78-87. [Epub 2006 Apr 19].](http://refhub.elsevier.com/S0196-0709%2820%2930258-1/rf0085)
2. 2016. Унифицированный клинический протокол первичной, вторичной (специализированной) и третичной (высокоспециализированной) медицинской помощи «Острый риносинусит», 2016. [http://mtd.dec.gov.](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_85_GRS/2016_85_YKPMD_GRS.pdf) [ua/images/dodatki/2016\_85\_GRS/2016\_85\_YKPMD\_GRS.pdf](http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_85_GRS/2016_85_YKPMD_GRS.pdf).
1. Автор, ответственный за переписку.

*Эл. почта:* popovych\_ent@ukr.net (В. И. Попович). [↑](#footnote-ref-1)