

К.Х. ФРИЗЕ

ЦИННАБСИН В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ РИНОСИНУСИТОМ

*К.Х. Фризе – специалист по оториноларингологическим заболеваниям,
Weil der Stadt*

Введение

Слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух является непрерывной, также в каждом случае ринита имеет место определенная степень воспаления этих пазух, таким образом, вполне обосновано использование термина – риносинусит [6]. Это одно из самых распространенных заболеваний верхних дыхательных путей. В Германии с июля 2000 по июнь 2001 г. было диагностировано 6,3 миллиона случаев острого синусита и 2,6 миллиона наблюдений хронического синусита, что привело к 8,5 и 3,4 миллиона назначений лекарственных средств, соответственно [1]. В США приблизительно 14% взрослого населения, или 31 миллион человек, страдают от острого синусита 1 раз в год. Стоимость лечения составляет приблизительно 2,000 миллионов долларов, а общая стоимость, включая среднюю продолжительность отсутствия на работе в течение 4 дней на каждого пациента, равна приблизительно 6,000 миллиона долларов в год [2]. В связи с широкой распространенностью синусит представляет значимую социально-экономическую проблему.

Самыми распространенными причинами риносинусита являются вирусные и первичные или вторичные бактериальные инфекции. *Pneumococci*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* и *Streptococci* – наиболее часто обнаруживаемые патогенные микроорганизмы [5]. Наличие предполагаемой этиологической связи между аллергическим ринитом и острым риносинуситом до сих пор не было доказано в каком-

либо исследовании [6]. Такие причинные факторы развития синусита, как связь с плаванием, сепсисом или одонтогенным синуситом, встречаются довольно редко.

Целью лечения больных риносинуситом является устранение содержимого из пазух и восстановление мукоцилиарного клиренса. В основном применяют антибиотики и местные кортикостероиды, при необходимости, в комбинации с дополнительными тепловыми процедурами, ингаляциями и др. Также была показана эффективность назначения различных фитотерапевтических процедур [6] самостоятельно [4] или в виде вспомогательной терапии [13].

Целесообразность использования других медикаментов, которые часто применяются на практике, является предметом дискуссии. Недостатком деконгестантов в виде назальных капель служит то, что они не могут достичь слизистой оболочки пазух. Нет доказательств эффективности назначения муколитиков ни при остром, ни при хроническом синусите [6]. Дана положительная оценка лечения антибиотиками при остром риносинусите на основании результатов мета-анализа 49 плацебо-контролируемых испытаний в 13660 пациентов [17]. Однако, в соответствии с рекомендациями Академии аллергологии и клинической иммунологии (АИКИ), эти препараты необходимо назначать после 5-го дня заболевания или при наличии тяжелой симптоматики [6]. Развитие резистентности бактериальных патогенов к антибиотикам представляет собой проблему в лечении больных хроническими синуситами и полипозом носа [10].

Возможные осложнения инфекционных синуситов включают распространение патогенов по венозным сосудам во внутричерепные структуры, глаз, мозг, оболочку мозга и кости черепа или образование абсцессов. Это случается исключительно редко, но может быть серьезным и угрожающим жизни осложнением [9]. В этих случаях необходимы госпитализация и интенсивное хирургическое вмешательство или лечение антибиотиками, особенно у детей [8].

Гомеопатия является альтернативным терапевтическим подходом, который активирует саморегулирующие механизмы и, таким образом, собственные силы организма. Она эффективна и хорошо переносится при различных острых и хронических заболеваниях. Эффективность использования гомеопатических лекарственных средств при оториноларингологических инфекциях была доказана много раз при проведении клинических испытаний, включая контролируемые постмаркетинговые исследования при остром среднем отите у детей [18]. Мета-анализ, проведенный Линде и соавторами в 1997 г., включал 12 наблюдений заболевания верхних дыхательных путей, 11 из которых показали превосходство гомеопатической терапии [12]. Платцебо-контролируемое исследование, свидетельствующее об эффективности цинабсина при хронических синуситах, также было включено в анализ [16].

Целью настоящего исследования было изучить эффективность и переносимость гомеопатического комплексного препарата «Циннабсин» (Cinnabaris Pentarkan H – в странах Европы): Cinnabaris D3, Echinacea D1, Hydrastis D3, Kalium bichromicum) при лечении больных острым риносинуситом. Он содержит четыре вышеперечисленных активных составляющих, эффективных при синуситах.

Cinnabaris (German Zinnober) стимулирует отток слизи и способствует восстановлению воспаленной слизистой оболочки. Hydrastis, корень Канадской золотой ивы, применяется при заболеваниях слизистой оболочки, сопровождающихся желтоватой слизистой секрецией. Kalium bichromicum показан при воспалениях верхних дыхательных путей, сопровождающихся чихань-

ем, наличием водянистого или желтоватого вязкого или слизистого отделяемого, оказывает положительное влияние на такие симптомы, как чувствительность к холодному воздуху, ощущение сухости и жжения в носу, боль, отек и заложенность носа. Вследствие всего выше сказанного компоненты препарата одинаково подходят как для лечения больных острым и хроническим ринитом, так и при синуситах. Echinacea применяется в гомеопатии при бактериальных инфекциях и является эффективным средством в борьбе с рецидивами хронических заболеваний.

Материалы и методы

Многоцентровое, плацебо-контролируемое исследование с двойным слепым контролем, соответствующее стандартам GCP, было проведено с апреля 2001 по май 2002 г. в 10 отоларингологических центрах Украины и Германии. Оно осуществлялось в соответствии с Хельсинской Декларацией (1964) или Somerset West Revision (1996). Были получены положительные заключения из Этического Комитета. Пациенты были проинформированы о характере и целях исследования и дали свое письменное согласие на участие в нем.

В исследование были включены лица в возрасте от 18 до 65 лет с диагнозом острого синусита, подтвержденного у всех рентгенологически. Критерием являлось утолщение слизистой оболочки не менее, чем на 5 мм, в верхнелатеральном участке Sinus maxillaries затемнение его или наличие уровня жидкости. Дополнительно к этому было выполнено риноскопическое исследование у всех обследуемых для подтверждения диагноза. Сумма баллов по пяти симптомам, типичным для синуситов, которые оценивались от 0 (отсутствие) до 4 (выраженные), составляла не менее 8 (из максимальных 20 баллов).

Больные с выраженным искривлением перегородки носа, полипозом, одонтогенным синуситом и с необходимостью хирургического вмешательства, а также те, у которых было более 2 случаев синусита за 12 мес до начала исследования, исключались из исследования. Другими критериями для исключения были лечение антибиотиками или другими гомеопатическими средствами

в течение 4 нед до начала исследования, тяжелые соматические заболевания, злоупотребление лекарственными средствами и алкоголем.

Последующее обследование проводилось на 7, 14 и 21-й день. Дозировка исследуемого препарата составляла по 1 таблетке каждый час, но не более 12 таблеток; затем – по 2 таблетки 3 раза в день в качестве поддерживающей дозы. Допускался прием 500мг парацетамола в течение первой недели, если температура была выше $38,5^{\circ}\text{C}$.

Первичным критерием эффективности являлось изменение суммы баллов по 5 типичным для синусита симптомам после 7-дневного курса лечения. Вторичный критерий включал изменения отдельных симптомов (головная боль, давящая боль в проекции Sinus maxillaries, отек слизистой оболочки полости носа, отделяемое из носа, дорожка слизи в носовой части глотки), оценку терапевтического эффекта врачом и пациентом: *без жалоб, значительное улучшение, улучшение, без изменений, ухудшение*, время начала терапевтического эффекта, частота применения дополнительных методов лечения, оценка переносимости и эффективности лечения; возникновение Появление нежелательных явлений. В начале испытания определялись параметры, характерные для воспаления: содержание лейкоцитов и скорость оседания эритроцитов крови (СОЭ).

У лиц, у которых эти показатели были повышены, проводились последующие исследования через 7 дней.

Биометрическое исследование планировалось с последовательной групповой трехступенчатой схемой [11] и адаптивной коррекцией количества случаев по этапам по 45 человек в каждой группе [14]. Данные по каждому из пациентов, преждевременно закончивших исследование, были включены в конечный анализ в соответствии с методом «последнего проведенного наблюдения» (ППН). Анализ данных и статистическая обработка выполнены ClinResearch GmbH, Кельн.

Результаты

Обследовано 144 пациента в возрасте от 18 до 65 лет, из них было 106 женщин (73,6%) и 38 мужчин (26,4%). Средний воз-

раст больных в группе, которая получала Циннабсин ($n=72$), составлял $33,5\pm 10,3$ года, а в группе, получавшей плацебо ($n=72$), – $35,4\pm 10,1$ года. Не было значимых различий между группами по анамнезу и демографическим данным.

Первые признаки риносинусита появились за $3,9\pm 2,2$ дня до начала лечения в группе, которая получала Циннабсин, и $3,8\pm 2,2$ дня в группе, получавшей плацебо. Диагноз верхнечелюстного риносинусита был подтвержден рентгенографическим исследованием у всех обследуемых. Лица, у которых было более 2 случаев синусита за 12 мес до начала исследования, были исключены из него. Таким образом, наличие хронических рецидивирующих синуситов было исключено. У 2 больных в группе, которая получала циннабсин, и у 1 в группе, получавшей плацебо, отмечено по 1-2 случая синуситов за предыдущий год.

Индивидуальные симптомы, типичные для синуситов, имелись у всех обследуемых, и их интенсивность в обеих группах была одинаково выраженной. На рис. 1 показаны результаты индивидуальной оценки выраженности симптомов при каждом последующем исследовании. Изначально средний показатель баллов в графе «головная боль» составлял 27 в группе, которая получала циннабсин, и 2,5 – в группе, получавшей плацебо (П); 2,4 (Ц) и 2,3 (П) – в графе «давящая боль в проекции Sinus maxillaris»; 2,7 (Ц) и 2,8 (П) – в графе отек слизистой оболочки носа; 2,4 (Ц) и 2,4 (П) – в графе «наличие отделяемого в полости носа» и 1,9 (Ц) и 1,9 (П) – в графе «дорожка слизи в носовой части глотки».

Показатель ремиссии или улучшения по индивидуальным симптомам через 7 дней находился между 83,4% и 98,6% в группе, которая получала Циннабсин, и между 13,9% и 33,4% – в группе, получавшей плацебо.

Сумма баллов по типичным для синуситов симптомам уменьшалась в группе, получавшей циннабсин, с $12,1\pm 1,6$ до $5,9\pm 2,0$ через 7 дней лечения и только с $11,7\pm 1,6$ до $11,0\pm 2,9$ – в группе, получавшей плацебо. Преимущество лечения циннабсином было статистически достоверным ($p<0.0001$, 2-факториальный анализ ковари-

ант). Через 21 день количество баллов уменьшилось до 10 или $0,3 \pm 1,4$ в группе, которая получала циннабсин, и до $10,6 \pm 4,1$

в группе, получавшей плацебо, что было рассчитано в соответствии с ППН методом (рис. 2).

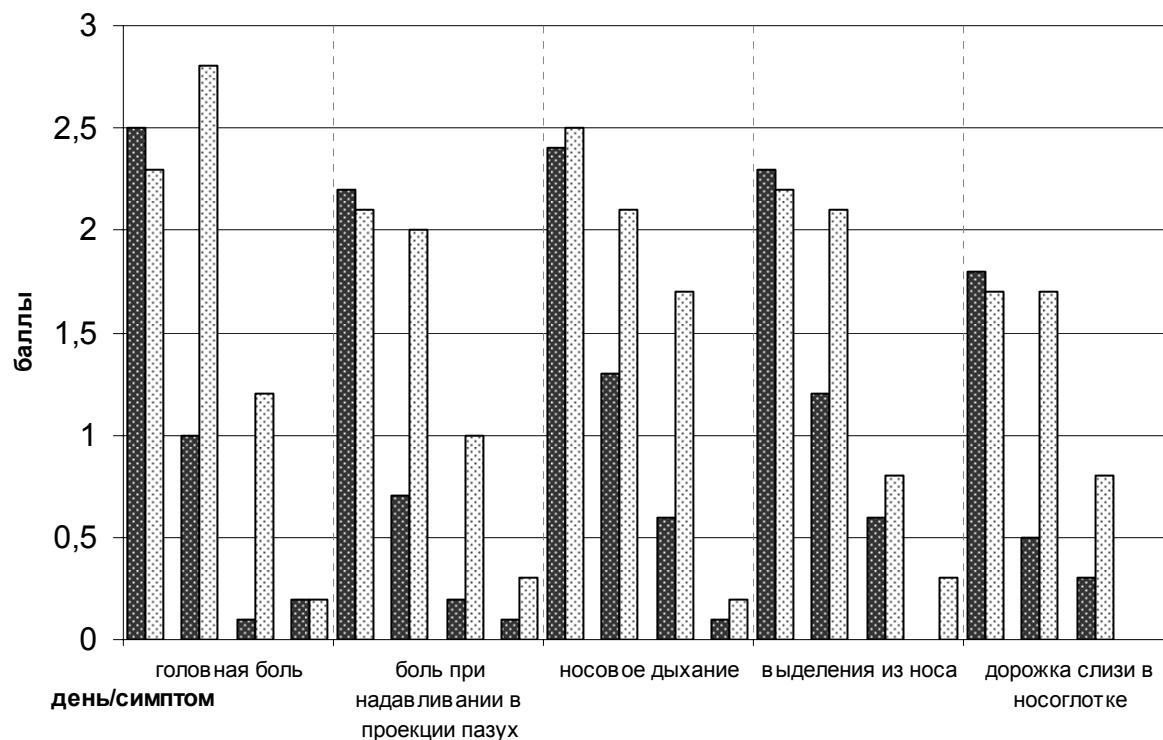


Рис. 1. Сравнение между группами, которые получали Циннабсин и плацебо, по количеству баллов при оценке симптомов, типичных для синуситов, на 0, 7-й, 14-й и 21-й день

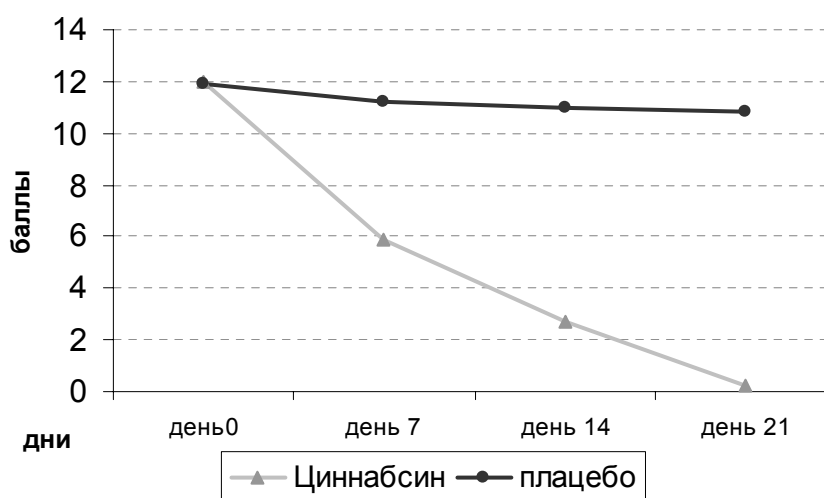


Рис. 2: Изменения индивидуальных симптомов, типичных для синуситов во время исследования: Циннабсин: $n=72$, Плацебо: $n=72$ ($p<0,0001$)

Степень ремиссии типичных для синусита симптомов через 7 дней лечения, основываясь на оценках врачей исследователей (Циннабсин: n=72, Плацебо: n=72)

Симптомы	Циннабсин	Плацебо
Головная боль	98,6%	33,4%
Боль в проекции Sinus maxillaris	91,7%	20,9%
Отек слизистой оболочки полости носа	83,4%	20,8%
Отделяемое из носа	69,5%	15,3%
Дорожка слизи в носовой части глотки	93,1%	13,9%

25% больных, лечившихся циннабсином, отметили эффективность лечения в течение первых двух дней, а 81,9% – в течение первых 7 дней. В группе, получавшей плацебо, 8,4% лиц указывали на положительный результат в первые 7 дней, у 84,7% эффект отсутствовал (рис. 3). Оценка терапевтического эффекта врачами показала полное отсутствие жалоб у 90,3% обследованных в группе, получавшей циннабсин (плацебо – 2,8%), выраженное улучшение – у 6,9% (5,6% – в группе, получавшей плацебо) и улучшение от незначительного до умеренного – у 1,4 % (2,8 – плацебо).

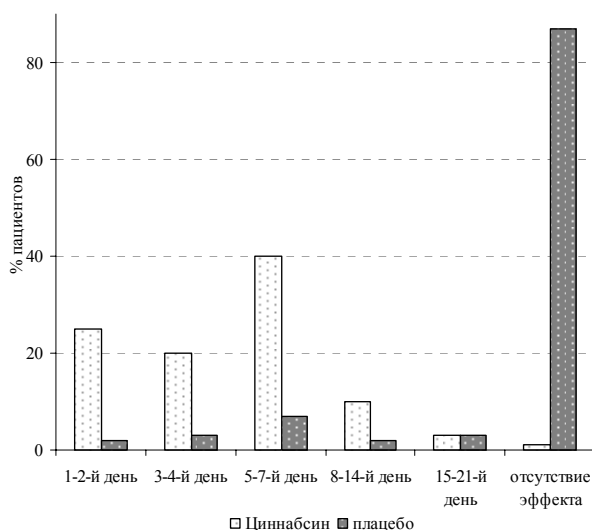


Рис. 3. Эффективность лечения по оценкам пациентов

Симптомы остались без изменений только у 1,4% пациентов в группе, получавшей плацебо, но у 70,8% – в группе, которая получала циннабсин. Ухудшение обнаружено у 18,1% лиц в группе, получав-

шей плацебо. В группе, получавшей плацебо, 54 человека прекратили испытание через 7 дней в связи с неэффективностью лечения, а 9 – через 14 дней. Из больных в группе, которая получала циннабсин, только один прекратил лечение в связи с отсутствием терапевтического эффекта. Средняя продолжительность участия в испытании составляла $19,5 \pm 3,5$ дней в группе, получавшей циннабсин, и только $8,5 \pm 5,1$ дня – в группе, получавшей плацебо.

По оценке врачей, участвовавших в исследовании, комплаентность лечения составила не менее 95% в обеих группах. К 7-му дню у 70,8% обследуемых в группе, получавшей циннабсин, и у 76,4% – в группе, получавшей плацебо, использовались дополнительные лечебные процедуры. 33 (Ц) и 34 (П) человека, соответственно, в каждой из групп принимали парацетамол. Количество принятых таблеток варьировало между 1 и 10 на 1 пациента, а средний показатель составлял $3,4 \pm 1,7$ таблетки в неделю в группе, которая получала циннабсин и $4,6 \pm 2,0$ таблетки – в группе, получавшей плацебо. 37 (Ц) и, соответственно, 38 (П) больных делали ингаляцию солевым раствором $5,0 \pm 3,0$ раз/неделю в среднем в группе, получавшей циннабсин, и $5,1 \pm 2,3$ раза/неделю – в группе, получавшей плацебо. Из-за высокого индекса выбывших из исследования в группе, получавшей плацебо, сравнительный анализ после 7 дней лечения стал невозможен.

В начале исследования среднее содержание лейкоцитов в крови в группе, получавшей циннабсин, составляла $7,3 \pm 1,5$ /нл. У 11 обследуемых эта величина немного превышала нормальные величины – $3,8-8,8$ /нл. По неизвестным причинам запланированные последующие исследования у 4

этих пациентов не были выполнены. После 7 дней лечения средний показатель лейкоцитов в группе, которая получала циннабсин, составлял $6,4 \pm 1,3$ /нл ($n=15$; 7 лиц с повышенными величинами на исходном уровне, 6 – с величинами, находящимися у верхней границы нормы, и 2 – с нормальными значениями). В группе, получавшей плацебо, содержание лейкоцитов в крови изначально составляло $7,4 \pm 1,5$ /нл и повысилось у 14 больных. Не получено сравнительных данных через 7 дней лечения у 4 человек в связи с преждевременным прекращением лечения. Показатель лейкоцитов у 13 обследуемых (10 – с повышенными значениями на исходном уровне, 2 – с величинами, находящимися на верхней границе, и 1 – с нормальными величинами) после 7 дней лечения составлял $8,5 \pm 1,7$ /нл. При повторном исследовании не обнаружено повышенного уровня лейкоцитов в группе, получавшей циннабсин, как это было зарегистрировано у 8 лиц в группе, получавшей плацебо.

Средняя скорость оседания эритроцитов (СОЭ) уменьшалась в группе, принимавшей циннабсин, от $20,0 \pm 6,8$ мм/ч ($n=72$) до $13,5 \pm 3,7$ мм/ч через 7 дней лечения ($n=14$), а в группе, получавшей плацебо, – от $20,9 \pm 6,1$ мм/ч ($n=72$) до $18,8 \pm 5,1$ мм/ч ($n=13$). При лечении циннабсином СОЭ была незначительно увеличена только у 2 из 10 больных при последующем исследовании, а при значении плацебо у 7 из 11.

Переносимость циннабсина оценена как «очень хорошая» у 40,3% и хорошая – у 59,7% пациентов, принимавших циннабсин. Оценка «очень хорошая» в группе принимавшей плацебо, была у 4,2% обследованных, «хорошая» – у 66,7%, «умеренно хорошая» – у 26,4% и плохая – у 2,8%. Только одно нежелательное явление было зарегистрировано у 1 больного в группе, получавшей плацебо, который жаловался на кашель в течение 2 нед. Лечение исследуемым препаратом было прекращено и назначен другой препарат. 93,0% лиц, которые лечились циннабсином, оценили результаты лечения как *очень удовлетворительные* или *удовлетворительные*. В группе, получавшей плацебо, участники испытания указали, что они разочарованы: 62,5% из них оценили лече-

ние как *неудовлетворительное* или *очень неудовлетворительное* и 26,4 – как *нейтральное*.

Обсуждение

В общепризнанной практике, при ЛОР-инфекции часто назначаются антибиотики, хотя многие предписания рассматриваются как необязательные или ошибочные [3]. Риносинуситы, особенно вызванные бактериальной инфекцией, входят в число наиболее частых показаний для применения антибиотиков. Симптоматические меры, особенно назальное орошение солевым раствором при хронических риносинуситах [6], ингаляции и лечение теплом часто способствуют устранению симптомов заболевания. Во многих случаях применение только этих мер не освобождает от указанных симптомов адекватно или достаточно быстро. Таким образом, существует необходимость в эффективном и хорошо переносимом альтернативном лечении.

Циннабсин, изучаемый в этом исследовании, зарегистрирован в нескольких Европейских странах для лечения больных острым и хроническим синуситом (включая такие страны, как Германия, Латвия, Литва, Россия, Украина). В представленном рандомизированном, плацебо-контролируемом исследовании показано достоверное преимущество использования при риносинуситах циннабсина по сравнению с плацебо. Было показано, что в течение нескольких дней лечение циннабсином было эффективным при всех типичных для синуситов симптомах (головная боль, боль в проекции Sinus maxillaris, отек слизистой оболочки полости носа, слизистое отделяемое из носа, дорожка слизи в носовой части глотки).

Как было показано в других плацебо-контролируемых испытаниях, улучшение и спонтанный рейтинг выздоровления при остром верхнечелюстном синусите составляет приблизительно 62-69% (данные по длительности лечения не представлены) [15]. С другой стороны, в настоящем исследовании симптомы заболевания почти не изменились в группе, получавшей плацебо, по крайней мере, в первые 7 дней. Так как 88,9% больных прекратили лечение через 7 дней в связи с отсутствием эффекта, нельзя

утверждать о возможности ремиссий в группе, получавшей плацебо.

Частота применения дополнительных методов лечения была несколько выше в этой группе, чем в группе, получавшей циннабсин.

На исходном уровне в анализе крови у 15 обследуемых был повышен один показатель и у 14 два показателя. У 25 пациентов (11 – из группы, которая получала циннабсин, 14 – из группы, получавшей плацебо) лейкоцитоз был выше границы нормы и у 21 – СОЭ была больше нормы (у 10 из группы, которая получала циннабсин, и у 11 – из группы, получавшей плацебо). Малое количество исходных данных оценки показателей крови (28 случаев лейкоцитоза, 9 – с увеличением СОЭ) не позволяет сделать определенные выводы по изменению картины крови, но дает возможность предположить, что уменьшение типичных для синуситов симптомов было связано с объективным снижением показателей воспаления в анализе крови.

Показано, что, несмотря на подтвержденный рентгенографическим исследованием диагноз синусита, у 115 пациентов не

было зарегистрировано отклонений в анализах крови на исходном уровне. Это свидетельствует о том, что эти показатели не являются критерием оценки эффективности курса лечения. Определение С-реактивного белка может быть более чувствительным тестом в этом случае. В настоящее время известно, что этот показатель может указывать на воспалительный процесс, особенно в серии последовательных исследований [7]. Таким образом, этот тест должен быть включен в план будущего обследования больных острым риносинуситом.

У 90% больных, принимавших циннабсин, наблюдалась полная регрессия симптомов, у 8,3% – значительное улучшение и только 1 пациент указал на неэффективность лечения в этой группе. В группе, которая получала циннабсин, не выявлено ухудшения, жалоб и побочных действий. Была доказана высокая эффективность использования циннабсина. В заключение можно сказать, что этот препарат эффективно снимает симптомы острого риносинусита, хорошо переносится больными и может рекомендоваться всем тем, кому не показано лечение антибиотиками.

1. Bachert C, Hormann K, Mdsges R, Rasp G, Riechelmann H, Muller R, Luckhaupt H, Stuck BA, Rudack C (2003) Empfehlungen zur Diagnose und Therapie der Sinusitis und Polyposis nasi. *Allergologie* 26: 52-71
2. Brunton SA (2003) Managing acute maxillary sinusitis in the family practice. *Journal of Family Practice Suppl* S4-S11
3. Federspil P, Federspil PA (2005) Antibiotikatherapie in der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. *HNO* 53: 11-28
4. Federspil R, Wulkow R, Zimmermann T (1997) Wirkung von Myrtol standardisiert bei der Therapie der akuten Sinusitis - Ergebnisse einer doppelblinden, randomisierten Multicenterstudie gegen Placebo. *Laryngo-Rhino-Otol* 76: 23-27
5. Fickweiler U, Fickweiler K (2005) Erregerspektrum der akuten bakteriellen Rhinitis/ Sinusitis und Resistenzlage. *HNO* 53: 735-740
6. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, Jones N, Kalogjera L, Kennedy D, Kowalski M, Malmberg H, Mullol J, Passali D, Stammberger H, Stierna P (2005) EAACI Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. Executive Summary. *Allergy* 60: 583-601
7. Hansen JG, Dahler-Eriksen BS (2000) C-reactive protein and infections in general practice. *Ugeskr Laeger* 162(17): 2457-2460
8. Hytonen M, Atula T, Pitkaranta A (2000) Complications of Acute Sinusitis in Children. *Acta Otolaryngol Suppl* 543: 154-157
9. Iro H, Wurm J, Zenk J (2004) Komplikationen bei entzündlichen Erkrankungen der Nasennebenhöhlen. *HNO* 52: 395-408
10. Kim HJ, Kyungwon L, Yoo J-B, Song J-W, Yoon J-H (2006) Bacteriological findings and antimicrobial susceptibility in chronic sinusitis with nasal polyp. *Acta Otolaryngol* 126: 489-497

11. Lehmacher W, Wassmer G (1999) Adaptive sample size calculations in group sequential trials. *Biometrics* 55: 1286-1290
12. Linde K, Clausius N, Ramirez G, Melchart D, Eitel F, Hedges LV, Jonas WB (1997) Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? A meta-analysis of placebo-controlled trials. *Lancet* 350: 834-843
13. Neubauer N, Marz RW (1994) Placebo-controlled randomized double-blind clinical trial with Sinupret sugar coated tablets on the basis of a therapy with antibiotics and decongestant nasal drops in acute sinusitis. *Phytomedicine* 1: 177-181
14. Pocock SJ (1977) Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials. *Biometrika* 64: 191-199
15. Tang A, Frazee B (2003) Group antibiotic treatment for acute maxillary sinusitis. *Annals of Emergency Medicine* 42(5): 705-708
16. Weiser M, Clasen BPE (1994) Randomisierte plazebokontrollierte Doppelblindstudie zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit der homöopathischen Euphorbium compositum – Nasentropfen S bei chronischer Sinusitis. *Komplementarmed Klass Naturheilkd* 1: 251-259
17. Williams JW, Aguilar C, Cornell J, Chiquette E, Dolor RJ, Makela M, Holleman DR, Simel DL (2003) Antibiotics for acute maxillary sinusitis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art No: CD000243. DOI:10.1002/14651858.CD000243.)
18. Wustrow TPU (2005) Naturheilkundliche Therapie der akuten Otitis media. Eine Alternative zum primären Antibiotikaeinsatz. *HNO* 53: 728-734

Поступила в редакцию 3.10.2007.

© К.Х. Фризе, 2007