

УДК 616.211-002

<https://doi.org/10.24959/cphj.20.1526>*Т. С. Жулай, С. К. Шебеко, Т. С. Сахарова, Н. П. Безугла, І. А. Отрішко*

Національний фармацевтичний університет, Україна

ФІТОНІРИНГОВІ ЛІКАРСЬКІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ ГОСТРОГО РИНОСИНУСИТУ: АКЦЕНТ НА ЕФЕКТИВНІСТЬ ТА БЕЗПЕКУ ЗАСТОСУВАННЯ

Вибір оптимального лікарського препарату – лише одна зі складових якісної фармакотерапії гострого риносинуситу, яка доповнюється наданням пацієнту повної інформації про дію обраного препарату, спосіб його застосування (як, коли, в яких дозах, як тривало), можливі побічні ефекти, сумісність з іншими ліками та їжею. Не існує «добрих» чи «поганих» ліків, адже навіть найефективніший препарат може виявитися неефективним саме через невірний вибір і недостатню інформованість щодо умов його застосування. Вирішення цієї проблеми дозволить підвищити не тільки ефективність, але й безпеку лікування гострого риносинуситу. На теперішній час фітонірингові лікарські препарати посідають поважне, обґрунтоване з позицій доказової медицини (доведеної ефективності та безпеки) місце у лікуванні пацієнтів з гострим риносинуситом. А саме, згідно з рекомендаціями EPOS 2020, деякі рослинні препарати входять до схем лікування гострого вірусного та поствірусного риносинуситу з рівнем доказовості 1b за методологією GRADE. Серед них особливе місце посідає лінійка препаратів «Синупрет®» виробництва компанії «БІОНОРИКА СЕ», Німеччина. Усі препарати Синупрету споріднені вихідною рослинною сировиною, якісним складом діючих речовин, які обумовлюють їхню фармакологічну активність. «Синупрет®» містить стандартизовані екстракти 5 рослин: квіток бузини (*Sambucus nigra*), квіток первоцвіту (*Primula versis*), трави щавлю (*Rumex acetosa*), трави вербени (*Verbena officinalis*) і корінь тирличу (*Gentiana lutea*). Висока ефективність кожної з рослин підтверджена практичним досвідом, а терапевтична комбінація згодом отримала і вагоме наукове обґрунтування. Завдяки унікальному поєднанню біологічно активних речовин 5 лікарських рослин «Синупрет®» чинить різнобічну комплексну дію, розриваючи «хибне коло» при риносинуситі. Фармакодинаміка Синупрету включає такі основні ефекти: секретолітичний і секретомоторний, протизапальний, протиінфекційний та імуномодулюючий. Призначення Синупрету (з урахуванням наявних у нього фармакодинамічних ефектів) дозволяє уникнути потенційно проблематичної поліпрагмації – одночасного призначення (у даному контексті – невиправданого) хворому декількох лікарських засобів, нерідко – для лікування одного й того ж симптому. Особливо це стосується нераціонального застосування антибіотиків, що вже призвело до поширення такого небезпечного явища в усьому світі як антибіотикорезистентність.

Висновки. Зважаючи на вагомі дані доказової медицини, препарати лінійки «Синупрет®» є засобами альтернативного вибору для лікування осіб з неускладненим гострим риносинуситом.

Ключові слова: гострий риносинусит; лікування; препарат «Синупрет®»; полівекторна фармакодинаміка; доказова медицина та фармація

*T. S. Zhulai, S. K. Shebeko, T. S. Sakharova, N. P. Bezugla, I. A. Otrishko**National University of Pharmacy, Ukraine*

Phytoneering medicines in the treatment of acute rhinosinusitis: an emphasis on effectiveness and safety of application

The choice of an optimal drug is only one of the components of high-quality pharmacotherapy of acute rhinosinusitis, which is supplemented by providing a patient with full information about the action of the drug selected, its rational use and duration of drug administration, possible side effects, as well as drug and food interactions. There are no “good” or “bad” medicines because even the most effective drug can prove to be ineffective precisely through the wrong choice and insufficient information about its use. The solution to this problem will allow increasing not only the effectiveness, but also the safety of acute rhinosinusitis treatment. Today, phytoneering drugs occupy an important place in the treatment of patients with acute rhinosinusitis and have evidence-based effectiveness and safety. Thus, according to the EPOS 2020 recommendations, some herbal medicines are included into the treatment regimens for acute viral and post-viral rhinosinusitis with the level of evidence 1b by the GRADE methodology. A special place is occupied by the Sinupret products line manufactured by “BIONORICA SE” company, Germany. All Sinupret drugs are related to the original plant raw material, the qualitative composition of the active substances that determine their pharmacological activity. “Sinupret®” contains standardized extracts of 5 plants: elder flowers (*Sambucus nigra*), primrose flowers (*Primula versis*), sorrel herb (*Rumex acetosa*), verbena herb (*Verbena officinalis*) and gentian root (*Gentiana lutea*). The high efficiency of each of the plants was confirmed by practical experience, and the therapeutic combination subsequently received a strong scientific basis. Due to the unique combination of biologically active substances of 5 medicinal plants “Sinupret®” exerts a versatile complex effect, breaking the “vicious circle” in rhinosinusitis. The pharmacodynamics of “Sinupret®” includes the following main effects: secretolytic and secretomotor, anti-inflammatory, anti-infective and immunomodulative. The administration of “Sinupret®” (taking into account the available pharmacodynamic effects) allows avoiding potentially problematic polypragmasia – simultaneous indication (in this context – unjustified) of several medicines to a patient, often for the treatment of the same symptom. This is especially true for the uncontrolled use of antibiotics without indications, and it has already led to the spread of such a dangerous phenomenon as antibiotic resistance all over the world.

Conclusions. Considering the weighty data of evidence-based medicine the “Sinupret®” line medicines is an alternative choice for the treatment of persons with non-complicated acute rhinosinusitis.

Key words: acute rhinosinusitis; treatment; the drug “Sinupret®”; multivector pharmacodynamics; evidence-based medicine and pharmacy

Т. С. Жулай, С. К. Шебеко, Т. С. Сахарова, Н. П. Безуглая, И. А. Отришко

Национальный фармацевтический университет, Украина

Фитониринговые лекарственные препараты в лечении острого риносинусита: акцент на эффективность и безопасность применения

Выбор оптимального лекарственного препарата – лишь одна из составляющих качественной фармакотерапии острого риносинусита, которая дополняется предоставлением пациенту полной информации о действии выбранного препарата, о способе его применения (как, когда, в каких дозах, как долго), возможных побочных эффектах, совместимости с другими лекарствами и едой. Не существует «хороших» или «плохих» лекарств, ведь даже самый эффективный препарат может оказаться неэффективным именно через неверный выбор и недостаточную информированность относительно условий его применения. Решение этой проблемы позволит повысить не только эффективность, но и безопасность лечения острого риносинусита. На сегодня фитониринговые лекарственные препараты занимают почтенное, обоснованное позициями доказательной медицины (доказанной эффективности и безопасности) место в лечении пациентов с острым риносинуситом. А именно, согласно рекомендациям EPOS 2020 некоторые растительные препараты входят в схемы лечения острого вирусного и поствирусного риносинусита с уровнем доказательности 1b по методологии GRADE. Среди них особое место занимает линейка препаратов «Синупрет®» производства компании «БИОНОРИКА СЕ», Германия. Все препараты Синупрета родственны исходным растительным сырьем, качественным составом действующих веществ, обуславливающих их фармакологическую активность. «Синупрет®» содержит стандартизированные экстракты 5 растений: цветков бузины (*Sambucus nigra*), цветков первоцвета (*Primula veris*), травы щавеля (*Rumex acetosa*), травы вербены (*Verbena officinalis*) и корня горечавки (*Gentiana lutea*). Высокая эффективность каждого из растений подтверждена практическим опытом, а терапевтическая комбинация впоследствии получила и весомое научное обоснование. Благодаря уникальному сочетанию биологически активных веществ 5 лекарственных растений «Синупрет®» оказывает разностороннее комплексное действие, разрывая «порочный круг» при риносинусите. Фармакодинамика Синупрета включает следующие основные эффекты: секретолитическое и секретомоторное, противовоспалительное, противомикробное и иммуномодулирующее. Назначение Синупрета (с учетом имеющихся у него фармакодинамических эффектов) позволяет избежать потенциально проблематичной полипрагмазии – одновременного назначения (в данном контексте – неоправданного) большому количеству лекарственных средств, нередко для лечения одного и того же симптома. Особенно это касается нерационального применения антибиотиков, что уже привело к распространению такого опасного явления во всем мире как антибиотикорезистентность.

Выводы. С учетом весомых данных доказательной медицины препараты линейки «Синупрет®» являются средствами альтернативного выбора для лечения лиц с неосложненным острым риносинуситом.

Ключевые слова: острый риносинусит; лечение; препарат «Синупрет®»; поливекторная фармакодинамика; доказательная медицина и фармация

Проблема гострих запальних захворювань верхніх дихальних шляхів, гострого риносинуситу (ГРС) зокрема є однією з найактуальніших у сучасній клінічній медицині. Поширеність риносинуситу (РС) в світі становить 6-15%. Останніми роками спостерігається зростання частоти захворювань носа та його придаткових пазух (ППН), що проявляється збільшенням як абсолютних (захворюваності та поширеності), так і відносних (частка в структурі оториноларингологічної патології) показників. В Україні показник поширеності гострих ринітів, риносинуситів та ринофарингітів досяг за даними Центру медичної статистики МОЗ України 489,9 випадків на 10 000 населення, а захворюваність – 5-15 випадків на 1 000 населення залежно від сезону. Такі хворі становлять 60-65% амбулаторних пацієнтів лікарів-оториноларингологів [1].

За даними епідеміологічних досліджень та компетентною думкою багатьох провідних світових клініцистів та науковців ГРС на сьогодні залишається на лідируючих позиціях серед інших захворювань у амбулаторній практиці не лише суттєво знижуючи якість життя хворих, але й маючи значущий соціально-економічний вплив на суспільство.

У межах фармацевтичної опіки першочерговим завданням провізора є грамотна оцінка стану

відвідувача аптеки з урахуванням як характеру, так і сукупності його скарг та своєчасне виявлення «загрозливих» проявів ГРС.

ГРС є топічним проявом гострої респіраторної інфекції, найчастіше обумовленої вірусами (риновірусами, респіраторно-синцитіальними вірусами, аденовірусами, коронавірусами та ін.). Вірусна інфекція як етіологічний чинник актуальна перші години, рідше дні захворювання, проте надзвичайно швидко запускає патогенетичний каскад запалення. Таким чином, гострий вірусний риносинусит (ГВРС) з тривалістю симптомів до 10 днів при умові, що симптоми не погіршуються, швидко трансформується в гострий післявірусний риносинусит (ГПВРС) – збільшення симптомів після 5 дня або персистенція симптомів більше 10 днів. Лише у 0,5-2,0% у дорослих та 5-13% у дітей ГРС може бути обумовлений бактеріальною інфекцією. Тоді мова йде про гострий бактеріальний риносинусит (ГБРС) [2-4].

Незалежно від етіологічних (пускових) факторів у патогенезі ГРС провідна роль належить порушенню функції миготливого епітелію слизової оболонки дихальних шляхів – мукоциліарного кліренсу. Нормальне його функціонування дозволяє евакуювати зі слизом з носової порожнини та ППН патогенну мікрофлору, сторонні тіла, алергени тощо. Стан мукоциліарного

кліренсу залежить від функціональної активності в'їчастого епітелію, яка може пригнічуватися на тлі впливу різноманітних екзогенних та ендогенних чинників, у тому числі інфекційної природи. Так, проникнення та реплікація вірусів у клітинах слизової оболонки носа спричиняють їх загибель з вивільненням медіаторів запалення, що запускають каскад імунозапальних реакцій за участю прозапальних цитокінів (інтерлейкінів-1 і -6, фактора некрозу пухлин- α та ін.), а це призводить до втрати функціональної здатності в'їчастого епітелію. Набрякла слизова оболонка носової порожнини закриває співустья ППН, порушуючи дренаж та аерацію. На тлі запального процесу, застою секрету та зниження парціального тиску кисню в ППН пролонгується час контакту патогену зі слизовою оболонкою та створюються оптимальні умови для розвитку бактеріальної інфекції (патогенезації сапрофітної флори), подальшого ураження миготливого епітелію, маніфестації запалення [2].

Не менш важливим чинником розвитку патологічних порушень при РС є зміна реологічних властивостей слизу, який продукується келихоподібними клітинами. При запаленні змінюється якісний склад слизу (збільшується концентрація нейтральних і кислих глікопротеїнів, зменшується вміст води), що призводить до збільшення його в'язкості і погіршення плинності. Одночасно спостерігається гіперпродукція слизу. Усе це зумовлює неадекватний мукоциліарний кліренс і спричиняє накопичення патологічного секрету. Тривале перенавантаження миготливого епітелію спричиняє його дистрофію і атрофію – хибне коло патогенезу РС замикається.

Риніт та синусит, зазвичай, супроводжують один одного і з'являються одночасно у багатьох пацієнтів з інфекцією верхніх дихальних шляхів. Таким чином, зараз прийняте єдине правильне термінологічне поняття – *риносинусит*.

ГРС – запалення носа та ППН з раптовим виникненням та тривалістю симптомів до 12 тижнів, що характеризується раптовою появою 2 або більше клінічних симптомів [4]:

- закладеність носа / обструкція або виділення з носа (синдром переднього або заднього постназального затікання – *post-nasal drip*);
- лицьовий біль / відчуття тиску;
- зниження або втрата нюху;
- кашель (денний та нічний) у дітей.

«Загрозливими (тривожними) симптомами» («червоні прапорці»), що вказують на наявність ускладнень і вимагають невідкладної госпіталізації пацієнта, є періорбітальний набряк, зміщення очного яблука, офтальмоплегія, зниження гостроти зору, двоїння в очах, інтенсивний головний біль, припухлість (набряк) в лобній

ділянці, симптоми сепсису, менінгіту або неврологічні симптоми.

Своєчасна діагностика та раціональна терапія при РС регламентовані Європейськими рекомендаціями щодо лікування гострих і поліпозних РС (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps – EPOS 2020) [4]. В Україні прийнятий «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: гострий риносинусит» (наказ МОЗ України від 11.02.2016 р. № 85 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострих запальних захворюваннях верхніх дихальних шляхів та вуха») [1].

Дані щодо раціональності призначення лікарських засобів для лікування ГРС залежно від його виду наведені у табл. 1.

Згідно з рекомендаціями EPOS 2020 деякі рослинні препарати входять до схем лікування гострого вірусного риносинуситу у дітей та дорослих з рівнем доказовості 1b за методологією GRADE [4].

Слід також відзначити, що в EPOS 2020 вперше з'явився новий розділ, присвячений фармацевтичній опіці осіб з риносинуситом та рекомендаціями для провізора, які містять: диференціацію риніту та риносинуситу; підходи до запобігання нераціонального застосування антибіотиків при інфекціях верхніх дихальних шляхів; симптоматичне лікування РС за допомогою безрецептурних лікарських засобів; підходи до виявлення відвідувачів (пацієнтів), які потребують звернення до лікаря; принципи надання належної інформації стосовно застосування лікарських засобів, в тому числі вірне використання назальних лікарських форм.

Останнім часом у отоларингології все більшої популярності набуває риногенна теорія патогенезу РС, на підґрунті якої переосмислюються підходи до лікування цього захворювання. Одним із основних патогенетично обґрунтованих напрямків терапії РС вважається застосування лікарських засобів з секретомоторною і секретолітичною активністю, які забезпечують відновлення «першої лінії захисту» ППН. Окрім того, важливим є протизапальні властивості препаратів, що обумовлюють протинабрякову та анальгетичну дію і реалізуються через інгібування ейкозаноїдів на різних етапах каскаду запальної реакції [5-8].

Таким фармакодинамічним комплексом характеризуються лікарські засоби рослинного походження, зокрема препарати лінії «Синупрет®» (виробництва компанії «Біонорика SE», Німеччина), які представлені на фармацевтичних ринках понад 50 країн світу і є визнаними лідерами

Таблиця 1

Докази ефективності лікування гострого риносинуситу

Лікування	Рекомендація GRADE
Антибіотик	При ГВРС (у дорослих)
Топічний назальний глюкокортикостероїд	Переважає при ГПВРС (у дорослих та у дітей після 12 років, тільки в тому випадку, коли зменшення симптомів вважається необхідним)
Деконгестанти назальні та системні)	У дорослих при ГВРС – короткий курс з урахуванням безпеки їх використання; у дітей протипоказані
Антигістамінні препарати	При ГВРС у дорослих; короткострокове зменшення загальних симптомів застуди
Антигістамінний препарат + деконгестант + анагетик	У дорослих при ГВРС деякий загальний позитивний ефект; необхідно зважити користь та ризик побічних реакцій; не рекомендується у дітей молодшого віку
Парацетамол, НПЗП	При ГВРС (дорослі + діти) жарознижувальна та анагетична активність
BNO 1016	Значущий вплив на симптоми та патогенез ГВРС та ГПВРС у дорослих та дітей без побічних реакцій
Зрошення сольовим розчином (іригаційна терапія)	Можливо при ГВРС і ГПВРС, переважно у дітей
Вітамін С	Можна застосовувати при ГВРС за наявності терапевтичного ефекту у хворого
Препарати, які містять цинк	Зменшення тривалості застуди за умови застосування в дозі не нижче 75 мг на день та починаючи з першої доби захворювання і протягом всієї його тривалості
Гомеопатичні препарати	Не рекомендується використання через відсутність доказів ефективності при ГВРС та ГПВРС

за частотою призначень для лікування риніту, риносинуситу та їх ускладнень не лише у Німеччині, але й в Україні. За даними компанії «Proxima Research» (Україна), яка спеціалізується в області систематизації інформації та інформаційного забезпечення фармацевтичного ринку, у 2017 р. кількість рекомендацій «Синупрету®» лікарями загальної практики (сімейними лікарями), ЛОР-лікарями та педіатрами зросла на 22 % порівняно з 2016 р. «Синупрет®» – безрецептурний препарат у аптечних мережах – кількість рекомендацій фармацевтичними працівниками цього препарату за період з 2016-2017 рр. зросла на 67,8 %.

Переконалива доказова база щодо ефективності і безпеки «Синупрету®» має свої витoki ще з 1933 року, тобто з початку його застосування у Німеччині. Натепер це один з найбільш вивчених препаратів рослинного походження для лікування риносинуситу як у форматі фармакологічного експерименту, так і клінічних досліджень.

На фармацевтичному ринку України до недавнього часу «Синупрет®» був представлений у формі таблеток – «Синупрет®» та «Синупрет® форте», сиропу та крапель для внутрішнього застосування. З 2017 року родина Синупретів поповнилася ще одним препаратом у формі таблеток – «Синупрет® екстракт». Незважаючи на загальну назву кожен з препаратів цього бренду має свої особливості, які визначаються лікарською формою, станом активної фармацевтичної субстанції, дозою діючих речовин [9].

Усі препарати Синупрету споріднені вихідною рослинною сировиною, якісним складом діючих

речовин, які обумовлюють їхню фармакологічну активність. Синупрет® містить стандартизовані екстракти 5 рослин: квіток бузини (*Sambucus nigra*), квіток первоцвіту (*Primula veris*), трави щавлю (*Rumex acetosa*), трави вербени (*Verbena officinalis*) і корінь тирличу (*Gentiana lutea*). Висока ефективність кожної з рослин підтверджена практичним досвідом, а терапевтична комбінація згодом отримала і вагоме наукове обґрунтування. Завдяки унікальному поєднанню біологічно активних речовин (БАР) 5 лікарських рослин «Синупрет®» чинить різнобічну комплексну дію, розриваючи «хибне коло» при РС. Фармакодинаміка Синупрету включає такі основні ефекти: секретолітичний і секретомоторний, протизапальний, протиінфекційний та імунотулюючий.

Секретолітична дія притаманна усім рослинам, які входять до складу фітокомпозиції. Основний внесок у реалізацію мукоактивної дії належить біологічно активним речовинам (БАР) класу монотерпенів – секоїридоїдам і гірким глікозидам коренів генціани, іридоглікозидам трави вербени, а також сапонінам примули і вербени. Завдяки секретолітичній дії відновлюється спроможність мукоциліарного кліренсу, який виконує найважливішу захисну роль при інфекційно-запальних захворюваннях ППН. Отримані дані про безпосередню секретомоторну дію Синупрету: препарат виявляє здатність збільшувати частоту мерехтіння війок і покращувати мукоциліарний транспорт. Дослідження останніх років продемонстрували виражену стимулюючу дію фітопрепарату на молекулярні регулюючі

Таблиця 2

Загальна фармакодинамічна характеристика препарату «Синупрет®»

Фармакологічні ефекти	Компоненти лікарської рослинної сировини				
	корінь тирличу	квітки первоцвіту	трава вербени	квітки бузини	трава щавлю
Секретолітичний	+	+	+	+	+
Протизапальний		+			+
Противірусний		+	+		
Антибактеріальний		+			+
Імуномодуючий			+		+

системи транспорту (CFTR-залежний транспорт) іонів хлору в респіраторному епітелії, завдяки чому реалізуються дозозалежні секретолітичний та секретомоторний ефекти [10].

Суттєвим доповненням секретолітичної дії препарату є його протизапальний потенціал, що обумовлюється високим вмістом флавоноїдів в усіх рослинах, а також доповнюється дубильними речовинами і монотерпенами генціани і вербени, алкалоїдами генціани, емодином і органічними кислотами щавлю, фенольними глікозидами бузини. Внаслідок комплексної дії БАР розвиток запального процесу пригнічується, зменшуються застійні явища, відновлюються вентиляція і дренаж ППН. Вважається, що однією з провідних ланок механізму протизапальної дії препарату є антициклооксигеназна складова, що обумовлює його вплив на первинні ланки запалення – фазу ексудації: гальмування утворення простагландину E_2 сприяє зменшенню проникності стінки капілярів, набряку слизової і продуктивній евакуації секрету.

Дія препарату «Синупрет®» спрямована і на причину РС (віруси, бактерії), причому носить як прямий, так і опосередкований характер. Антимікробна (антибактеріальна та антивірусна) дія притаманна траві щавлю завдяки наявності емодину, щавлевої кислоти; у примули і вербени – сапонінів. Підсилюють цей ефект ефірні олії генціани, примули та вербени. У досліджах *in vitro* показано, що «Синупрет®» чинить бактеріостатичну дію щодо більшості відомих збудників ГБРС: *S. aureus* (включаючи метицилінрезистентні штами), *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, де що менше – на *H. influenzae*. Встановлений також противірусний ефект «Синупрету®» (так, флавоноїдний компонент, вилучений з вербени, чинить вірицидну дію, перешкоджаючи реплікації вірусів, зокрема грипу А, парагрипу, респіраторно-синцитіального вірусу). До того ж на тлі відновлення дієспроможності мукоциліарного транспорту зменшується час контакту патогенів зі слизовою, що перешкоджає адгезії вірусів та сприяє елімінації збудників. Важливою перевагою антимікробної дії Синупрету порівняно

з іншими антибіотиками є відсутність впливу на сапрофітну мікрофлору кишечника та низький ризик формування резистентності патогенних мікроорганізмів до препарату. При сумісному застосуванні «Синупрет®» потенціює дію інших антибактеріальних препаратів, що забезпечує більш сталий результат етіотропної терапії РС бактеріальної природи. Поряд з антиінфекційною дією фітопрепарат виявляє імуномодуючу активність, тобто опосередковано перешкоджає розвитку супер- та реінфекції. Імунний профіль препарату включає стимуляцію неспецифічних факторів захисту, зокрема фагоцитозу; збільшення продукції інтерферонів α і γ ; підвищення рівнів IgA, лізоциму, Т-хелперів тощо. Отже, комплексна фармакодинаміка Синупрету охоплює усі патогенетичні ланки РС, що визначає прогнозовану ефективність терапії, а саме, зменшення тяжкості симптомів, мінімізацію тривалості захворювання, попередження ускладнень та розвитку хронізації захворювання [11].

Узагальнений спектр фармакодинамічного потенціалу препарату «Синупрет®» наведено у табл. 2.

Незважаючи на спільність фармакодинаміки, а також тотожність показів до застосування, усі препарати Синупрету мають певні особливості складу (табл. 3), що не лише відрізняють їх один від одного, а й визначають доцільність призначення в залежності від клінічної ситуації [12-16].

Таблетки «Синупрет® екстракт», вкриті оболонкою, принципово відрізняються від своїх попередників фізико-хімічним станом фармацевтичної субстанції. 1 таблетка препарату містить 160 мг сухого екстракту (3–6:1) з коріння тирличу, квіток первоцвіту, трави щавлю, квіток бузини, трави вербени (1:3:3:3:3) (екстрагент етанол 51 %), що еквівалентно 720 мг висушених рослин (табл. 3). Доза діючих речовин у «Синупрет® екстракт» перевищує більш ніж у 4 рази дозу у «Синупрет® форте»! За кількісним вмістом флавоноїдів, які є основною фракцією БАР, «Синупрет® екстракт» у 3,3 рази переважає «Синупрет® форте» та у 10 разів – «Синупрет®».

Таблиця 3

Особливості складу препаратів «Синупрет®»

Препарат	Склад (на 1 таблетку)	Загальна кількість рослинної сировини
«Синупрет®»	корінь генціани – 6 мг квітки первоцвіту – 18 мг трава щавлю – 18 мг квітки бузини – 18 мг трава вербени – 18 мг	78 мг
«Синупрет® Форте»	корінь генціани – 12 мг квітки первоцвіту – 36 мг трава щавлю – 36 мг квітки бузини – 36 мг трава вербени – 36 мг	156 мг
«Синупрет® Екстракт»	сухий екстракт кореня генціани, квіток первоцвіту, трави щавлю, квіток бузини та трави вербени (1:3:3:3:3) – 160 мг	еквівалентно 720 мг

Оскільки саме наявністю флавоноїдів обумовлюється більшість фармакологічних ефектів фітокомпозиції, на прикладі «Синупрет® екстракт» простежується прямо пропорційний характер зв'язку «доза – ефект», який найбільш очевидно виявляється при дослідженні секретолітичної активності. За даними експериментальних досліджень у дослідках *in vitro* підвищення концентрації екстракту у реакційному середовищі (від 100 мг/мл до 1000 мг/мл) супроводжувалось суттєвим «стрибком» концентрації іонів хлору у респіраторному епітелії шляхом активізації його транспортування через CFTR-залежні канали, що забезпечує дієвість трансмембранного транспорту води та покращення реологічних властивостей секрету ППН.

«Синупрет® екстракт» притаманні усі фармакодинамічні ефекти традиційної композиції з 5 рослин, а їх виразність має чітку залежність від дози. Крім посилення секретолітичної дії чотирикратне збільшення дози БАР сприяє дозозалежному зростанню антивірусної та антимікробної активності відносно типових збудників інфекційно-запальної патології дихальних шляхів: у дослідках *in vitro* екстракт пригнічує реплікацію вірусів на 38-89 %, що співставляється з активністю синтетичних противірусних препаратів амантадину та рибавіріну. Мінімальна бактерицидна концентрація для MRSA, *Str.pneumoniae*, *H. Influenzae* становить 1:1000, що забезпечує потужну антибактеріальну дію препарату вже при першому застосуванні.

Для підтвердження клінічної ефективності препарату «Синупрет® екстракт» було проведено

декілька клінічних багатоцентрових досліджень різного дизайну за участю великої популяції пацієнтів, зокрема ARhiSi-1, ARhiSi-2, у яких порівнювали результативність лікування хворих на ГРС препаратом «Синупрет® екстракт» 480 мг на добу (3 x 160 мг) з плацебо курсом 15 діб. Оцінка стану хворих показала, що зменшення симптомів ГРС (відповідь на лікування) відзначається вже на 3-тю добу застосування препарату, на 7-му добу досягається статистично значуще покращення стану (за сукупністю показників) порівняно з плацебо, а на 14-ту добу реєструвалось зникнення характерної симптоматики та повне одужання у 93,2 % пацієнтів (з плацебо – у 85 %). Варто зазначити, що при прийомі цього лікарського засобу скорочувався термін лікування: більшість хворих одужувала на 10-ту добу, на 3,8 доби раніше, ніж з групи плацебо, що свідчить на користь фармакоеконімічної доцільності застосування цього препарату. Не менш важливою характеристикою «Синупрет® екстракт» є його безпека, адже суттєве збільшення дози найчастіше асоціюється з підвищенням ризику побічної дії. У клінічних дослідженнях показано, що переносимість препарату оцінювалась хворими (94 %) та лікарями (96 %) як «добра» та «дуже добра» і не відрізнялась від плацебо-контролю. До того ж за більш ніж 5-ти річний досвід клінічного застосування препарату «Синупрет® екстракт» не виявлено будь-якого епізоду підвищення ризику розвитку небажаних явищ.

Усе наведене виступає вагомим обґрунтуванням доцільності вибору лікарського засобу «Синупрет® екстракт» як препарату «швидкої допомоги» при гострих неускладнених запальних захворюваннях ППН у дорослих та дітей від 12 років та може бути рекомендований з перших днів захворювання.

Виходячи з принципу раціональності у тактиці фармакотерапії будь-якого захворювання, перш за все, необхідно орієнтуватися на конкретну клінічну ситуацію (конкретного хворого). Лише з урахуванням індивідуальних особливостей можливе обґрунтування вибору адекватних лікарських препаратів, лікарських форм, доз і шляхів введення препарату, а також припустити тривалість лікування.

Різноманіття модифікацій «Синупрет®» є важливим інструментом забезпечення індивідуалізованої раціональної фармакотерапії хворого на ГРС не лише лікарем, але й фармацевтичним працівником, який у межах фармацевтичної опіки здійснює вибір безрецептурних лікарських препаратів з урахуванням їхньої ефективності, безпеки, якості та економічної доцільності.

Як зазначалось вище, препаратом вибору при неускладненому ГРС (переважно на тлі ГРВІ) є

«Синупрет® екстракт», який завдяки «ударній» дозі БАР чинить потужну дію на початковій ланці захворювання та є високоефективним навіть при монотерапії. Ефективність лікування екстрактом визначається на 5-ту добу зменшенням або повним усуненням симптомів ГРС. Припустимий термін застосування препарату в амбулаторних умовах – 7-14 днів, за необхідності його можна продовжити «звичайним» Синупретом. Якщо симптоми РС посилюються після 5-ти днів захворювання або зберігаються понад 10 днів, тоді мова йде про ГПВРС. Для продовження лікування актуальним залишається «Синупрет® екстракт» або «Синупрет® форте». Майже у 2 % таких пацієнтів розвивається гострий бактеріальний риносинусит, який можна запідозрити за погіршенням стану після більш легкого нездужання, наявності гнійних виділень з носа, вираженим лицьовим (головним) болем, тоді необхідне звернення до лікаря і проведення адекватної антибіотикотерапії у поєднанні з фітотерапією.

Найбільш виправданим та безпечним шляхом оптимізації лікування ГРС поряд із призначенням будь-якого препарату з лінійки «Синупрет®» є обов'язкове проведення супутньої іригаційної терапії із застосуванням сольових (переважно – гіпертонічних) розчинів. Обґрунтуванням доцільності такого поєднання є наступні переваги: безпечність; сприяння швидкому регресу клінічних проявів ГРС; зменшення потреби в НД; зменшення ризику приєднання бактеріальної інфекції та необхідності призначення АБ; за наявності показань для АБТ – підвищення її ефективності та скорочення термінів застосування АБ; зменшення ризику розвитку ускладнень ГРС; запобігання розвитку хронічних форм РС; зниження ризику поліпрагмазії (з урахуванням багатовекторності впливу); сприяння швидшому одужанню і відновленню працездатності пацієнтів з ГРС; зниження вартості лікування ГРС [17].

Також при розгляді питання ефективного лікування ГРС слід акцентувати увагу на поширеній проблемі поліпрагмазії, яка поділяється на дві категорії: потенційно відповідна та потенційно проблематична.

Перелік використаних джерел інформації

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги : Гострий риносинусит [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://medprosvita.com.ua/unifikovaniyklinichniy-protokol-gostriy-rinosinusus-6>.
2. Кривопапов, А. А. Риносинусит : классификация, эпидемиология, этиология и лечение / А. А. Кривопапов // Медицинский совет. – 2016. – № 6. – С. 22–25.
3. Симптоми та синдроми в практичній фармації. Принципи терапії : навч. посіб. для студентів фармац. ф-тів вищ. мед. (фармац.) навч. закл. освіти / І. А. Зупанець, С. Б. Попов, Ю. С. Рудик та ін. ; за ред. І. А. Зупанця, В. П. Черних. – Х. : Золоті сторінки, 2018. – 116 с.
4. EPOS 2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020 / W. G. Fokkens, V. J. Lund, C. Hopkins et al. // Rhinol. – 2020. – № 20, 58 (Suppl S 29). – P. 1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>

Перша визначається як призначення пацієнту безлічі лікарських засобів у тих випадках, коли їх застосування було оптимізовано або коли вони призначені на основі найкращих наявних доказів. Друга категорія – призначення декількох лікарських засобів неналежним чином без показів або відсутність передбачуваних переваг для пацієнта.

Основною метою даного поділу є виявлення потенційно недоцільного призначення безлічі лікарських засобів, особливо у дітей та пацієнтів старшої вікової групи та інших, найбільш схильних до ризику розвитку несприятливих подій.

Призначення Синупрету (з урахуванням наявних у нього фармакодинамічних ефектів) дозволяє уникнути потенційно проблематичної поліпрагмазії – одночасного призначення (у даному контексті – невиправданого) хворому декількох лікарських засобів, нерідко для лікування одного й того ж симптому. Особливо це стосується безконтрольного застосування антибіотиків без показів, що вже призвело до поширення такого небезпечного явища як антибіотикорезистентність.

Отже, іригаційну терапію в комбінації з будь-яким препаратом лінійки «Синупрет®» можна рекомендувати як базисну терапію з доведеною ефективністю та безпекою вже з першого дня лікування.

ВИСНОВКИ

На сьогодні отоларингологія – це та галузь практичної медицини, в якій застосування фітопрепаратів обґрунтовано з точки зору клінічної фармакології. Різноманіття модифікацій препаратів з лінійки «Синупрет®» є важливим інструментом забезпечення індивідуалізованої раціональної фармакотерапії хворого на гострий риносинусит не лише лікарем, але й фармацевтичним працівником, який у межах фармацевтичної опіки здійснює вибір безрецептурних лікарських препаратів з урахуванням їхньої ефективності, безпеки, якості та економічної доцільності.

Зважаючи на вагомі дані доказової медицини, препарати лінійки «Синупрет®» є засобами альтернативного вибору для лікування осіб з неускладненим гострим риносинуситом.

Конфлікт інтересів: відсутній.

5. Попович, В. І. Гострий риносинусит: раціональна комплексна фармакотерапія / В. І. Попович, І. В. Кошель, Н. М. Кудерська // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2015. – № 5-с. – С. 142–144.
6. Рязанцев, С. В. Рязанцев, С. В. Секретолитическая терапия острых синуситов / С. В. Рязанцев, А. А. Кривопапов, П. А. Шамкина // Медицинский совет. – 2017. – № 16. – С. 78–83.
7. Phytoneering : a new way of therapy for rhinosinusitis / D. Passali, J. Cambi, F. M. Passali, L. M. Bellussi // Acta Otorhinolaryngol. Ital. – 2015. – № 35 (1). – P. 1–8.
8. Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis / A. K. Koch, P. Klose, R. Lauche et al. // Forsch Komplement-med. – 2016. – № 23 (3). – P. 165–169. <https://doi.org/10.1159/000447467>
9. Копендиум 2018 – лекарственные препараты / под ред. В. Н. Коваленко. – К. : Морион, 2018. – 2560 с.
10. The significance of selecting phytopreparations for individualized therapy of acute rhinosinusitis / I. A. Zupanets, T. S. Zhulai, T. S. Sakharova, O. O. Andrieieva // Клінічна фармація. – 2017. – Т. 21, № 4. – С. 52–58. <https://doi.org/10.24959/cphj.17.1444>.
11. Фармацевтична опіка пацієнтів при лікуванні гострого риносинуситу: метод. рек. – 2-ге вид., доп. / І. А. Зупанець, В. І. Попович, Т. С. Жулай та ін. – Х. : Золоті сторінки, 2020. – 36 с.
12. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis / J. Palm, I. Steiner, D. Abramov-Sommariva et al. // Rhinol. – 2017. – № 155 (2) – P. 142–151. <https://doi.org/10.4193/rhin16.103>
13. Popovich, V. Sinupret as add-on therapy to saline irrigation for children with acute Post-Viral Rhinosinusitis / V. Popovich, I. Koshel // Clinical Phytosci. – 2017. [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://clinphytoscience.springeropen.com/articles/10.1186/s40816-017-0047-6>
14. Попович, В. І. Вивчення ефективності препарату Синупрет в лікуванні гострого післявірусного риносинуситу у дітей / В. І. Попович, І. В. Кошель, Л. І. Пілецька // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2017. – № 3. – С. 120.
15. Попович, В. І. Порівняльна ефективність рослинного фітонірингового препарату з комплексною дією та синтетичного протизапального засобу в лікуванні дітей з негнійними формами гострого риносинуситу / В. І. Попович, І. В. Кошель // Природна медицина. – 2014. – № 3 (19) – С. 6–10.
16. Растительный препарат BNO 1016 – безопасное и эффективное средство для лечения острого вирусного риносинусита / Р. Юнд, М. Мондлигер, Х. Штаммер и др. // Вісник № 1. Природна медицина. – 2016. – № 21 (394). – С. 22–24.
17. Popovich, V. Results of a randomised controlled study on the efficacy of a combination of saline irrigation and Sinupret syrup phytopreparation in the treatment of acute viral rhinosinusitis in children aged 6 to 11 years / V. Popovich, H. Beketova // Clinical Phytosci. – 2018. [Electronic resource]. – Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40816-018-0082-y>

References

1. *Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy: Hostryi rynosynusyt.* (n.d.). Available at: <https://medprovita.com.ua/unifikovanyiklinichniy-protokol-gostriy-rinosinus-6>.
2. Krivopalov, A. A. (2016). Rinosinuit: klassifikatsiya, epidemiologiya, etiologiya i lechenie. *Meditinskiy sovet*, 6, 22–25.
3. Zupanets, I. A., Popov, S. B., Rudyk, Yu. S. (2018). *Symptomy ta syndromy v praktichnii farmatsii. Pryntsyipy terapii : navch. posib. dlia studentiv farmats. f-tiv vyshch. med. (farmats.) navch. zakl. osv. Kharkiv: Zoloti storinky*, 116.
4. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Hopkins, C., Hellings, P. W., Kern, R., Reitsma, S., ... Alobid, I. (2020). European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology Journal*, 1–464. <https://doi.org/10.4193/rhin20.600>
5. Popovych, V. I., Koshel, I. V., Kuderska, N. M. (2015). Hostryi rynosynusyt: ratsionalna kompleksna farmakoterapiia. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 5, 142–144.
6. Ryazantsev, S. V., Krivopalov, A. A., Shamkina, P. A. (2017). Sekretoliticheskaya terapiya ostrykh sinusitov. *Meditinskiy sovet*, 16, 78–83.
7. Passali, D., Cambi, J., Passali, F. M., Bellussi, L. M. (2015). Phytoneering: a new way of therapy for rhinosinusitis. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 35(1), 1–8.
8. Koch, A. K., Klose, P., Lauche, R., Cramer, H., Baasch, J., Dobos, G. J., & Langhorst, J. (2016). A Systematic Review of Phytotherapy for Acute Rhinosinusitis. *Complementary Medicine Research*, 23(3), 165–169. <https://doi.org/10.1159/000447467>
9. Kovalenko, V. N. (2018). *Kopendium 2018 – lekarstvennye preparaty*. Kyiv: Morion, 2560.
10. Zupanets, I., Zhulai, T., Sakharova, T., & Andrieieva, O. (2017). The significance of selecting phytopreparations for individualized therapy of acute rhinosinusitis. *Clinical Pharmacy*, 21(4), 52–58. <https://doi.org/10.24959/cphj.17.1444>.
11. Zupanets, I. A., Popovych, V. I., Zhulai, T. S. (2020). *Farmatsevtichna opika patsientiv pry likuvanni hostroho rynosynusytu: metod. rek. 2-he vyd., dopov.* Kharkiv: Zoloti storinky, 36.
12. Palm, J., Steiner, I., Abramov-Sommariva, D., Ammendola, A., Mitzenheim, S., Steindl, H., ... Bachert, C. (2017). Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis. *Rhinology Journal*, 55(2), 142–151. <https://doi.org/10.4193/rhin16.103>
13. Popovich, V., Koshel, I. (2017). Sinupret as add-on therapy to saline irrigation for children with acute Post-Viral Rhinosinusitis. *Clinical Phytoscience*. [Electronic resource]. – Available at: <https://clinphytoscience.springeropen.com/articles/10.1186/s40816-017-0047-6>
14. Popovych, V. I., Koshel, I. V., Piletska, L. I. (2017). Vyvchennia efektyvnosti preparatu Synupret v likuvanni hostroho pislivirusnoho rynosynusytu u ditei. *Zhurnal vushnykh, nosovykh i horlovykh khvorob*, 3, 120.
15. Popovych, V. I., Koshel, I. V. (2014). Porivnialna efektyvnist roslinnoho fitonirynhovooho preparatu z kompleksnoiu diieiu ta syntetychnoho protyzapalnoho zasobu v likuvanni ditei z nehniinymy formamy hostroho rynosynusytu. *Pryrodna medytsyna*, 3(19), 6–10.

16. Yund, R., Mondliger, M., Shtammer, H., Stierna, P., Bahert K. (2016) Rastitelnyiy preparat BNO 1016 – bezopasnoe i effektivnoe sredstvo dlya le-cheniya ostrogo virusnogo rinosinusita. *Visnik № 1. Prirodna meditsina*, 21(394), 22-24.
17. Popovich, V., Beketova, H. (2018). Results of a randomised controlled study on the efficacy of a combination of saline irrigation and Sinupret syrup phytopreparation in the treatment of acute viral rhinosinusitis in children aged 6 to 11 years. *Clinical Phytoscience*. [Electronic resource]. – Available at: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40816-018-0082-y>

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

Жулай Т. С., асистентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-6190-3137>)

Zhulai T. S., teaching assistant of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-6190-3137>)

Жулай Т. С., ассистент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-6190-3137>)

Шебеко С. К., кандидат фармацевтичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>)

Shebeko S. K., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>)

Шебеко С. К., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0001-9350-7588>)

Сахарова Т. С., докторка фармацевтичних наук, професорка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-6815-1695>)

Sakharova T. S., Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-6815-1695>)

Сахарова Т. С., доктор фармацевтических наук, профессор кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-6815-1695>)

Безугла Н. П., кандидатка медичних наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<https://orcid.org/0000-0002-6420-2547>)

Bezugla N. P., Candidate of Medicine (Ph.D.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<https://orcid.org/0000-0002-6420-2547>)

Безуглая Н. П., кандидат медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<https://orcid.org/0000-0002-6420-2547>)

Отришко І. А., кандидатка фармацевтичних наук, доцентка кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний фармацевтичний університет (<http://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Otrishko I. A., Candidate of Pharmacy (Ph.D.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy (<http://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Отришко И. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры клинической фармакологии и клинической фармации, Национальный фармацевтический университет (<http://orcid.org/0000-0002-9089-8576>)

Адреса для листування: 61057, м. Харків, вул. Пушкінська, 27, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НФаУ. +38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Mailing address: 27, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, National University of Pharmacy. +38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61057, г. Харьков, ул. Пушкинская, 27, кафедра клинической фармакологии и клинической фармации НФаУ. +38 057 706 30 59. E-mail: clinpharm@nuph.edu.ua