

# Taviprec

При остър риносинуит: многоцентрично, двойно-сляпо, рандомизирано, плацебо контролирано клинично изпитване\*

Даниел Дехако<sup>1</sup>, Йоанна Боциан-Собковска<sup>2</sup>, Витолд Шимански<sup>3</sup>,  
Габриеле Цаке<sup>4</sup>, Верена Хокнер<sup>4</sup>, Херберт Рихелман<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Отдел по оториноларингология – Хирургия на глава и шия,  
Медицински университет в Инсбрук, Инсбрук, Австрия

<sup>2</sup> BONUS Centre, Sk rzew , Pozna ska, Полша

<sup>3</sup> VITA MED Centre Witold Szyma ski, Regn w, Полша

<sup>4</sup> Отдел по клинични проучвания, Pharmazeutische Fabrik Montavit  
Ges.m.b.H., Absam, Австрия

Rhinology 57: 5, 367 - 374, 2019

<https://doi.org/10.4193/Rhin19.089>

\*Получен за публикуване:

12 февруари 2019 г.

Приет на: 7 май 2019 г.



## Абстракт

**История:** Това рандомизирано клинично изпитване е разработено за оценка на ефикасността и безопасността на Taviprec® (Spicae aetheroleum) – фитолекарство, получено чрез парна дестилация на разцъфващите връхчета на *Lavandula latifolia*, в сравнение с плацебо при възрастни пациенти, страдащи от остър вирусен риносинуит.

**Методология:** Пациентите с остър вирусен риносинуит са разпределени на случаен принцип за лечение с 2 капсули Taviprec® 150 mg или плацебо три пъти дневно в продължение на 7 дни при двойно сляпо изпитване в паралелни групи. Не е прието допълнително лечение. Крайните точки за ефикасност включват подобряване на основните симптоми на риносинуит съгласно оценката на главните симптоми (MSS) и теста за сино-назалния резултат (SNOT-22), както и на качеството на живот (QoL) по скалата за глобална оценка, оценена съответно на изходно ниво, в ден 5 и ден 8.

**Резултати:** 288 пациенти са включени и рандомизирани за лечение. На осмия ден пациентите в групата на Taviprec® имат значително по-ниска MSS в сравнение с тези в групата на плацебо и въздействието на симптомите на риносинуит върху QoL е значително намалено. Значително по-висок дял от лекуваните с Taviprec® пациенти са имали промяна в SNOT-22 ≥ 10 точки на петия или осмия ден. Не са идентифицирани нови сигнали за безопасност.

**Заклучения:** Лечението с Taviprec® ефективно намалява симптомите на остър риносинуит при възрастни пациенти.

**Ключови думи:** синусит, инфекции на дихателните пътища, лавандула, тест за сино-назалния резултат (SNOT-22), качество на живот

## Въведение

Острият риносинуит (ARS) е респираторно заболяване с много високо разпространение, което представлява една от най-честите причини, поради които пациентите се консултират със своя общопрактикуващ лекар (GP). ARS при възрастни се характеризира с възпаление на параназалните синуси и носната кухина с два или повече симптоми, един от които трябва да бъде запушване на носа или назален секрет; със или без болка/натиск на лицето и/или намаляване или загуба на обоняние, продължаващи < 12 седмици<sup>(1, 2)</sup>. По отношение на системите за здравеопазване ARS налага значителен социо-икономически товар както по отношение на преките разходи за амбулаторни визити, лабораторни изследвания, неефективно лечение с антибиотици, така и по отношение на намалената продуктивност, намалената ефективност на длъжността и нарушеното качество на живот (QoL)<sup>(2-5)</sup>. Въпреки че приблизително 98% от случаите на ARS са вирусни и самоограничителни, често се предписват антибиотици при първичната грижа<sup>(1, 5-11)</sup>. Всъщност само 0,5-2,0% от пациентите в крайна сметка развиват остър бактериален риносинуит (ABRS) след вирусна инфекция<sup>(1)</sup>. Следователно вирусният ARS се преодолява без антибиотично лечение, което е отразено и в настоящите европейски насоки, които препоръчват при борба с вирусен ARS да се разчита основно на симптоматичното лечение, т.е. облекчаването и намаляването на продължителността на клиничните симптоми<sup>(1, 6, 7, 10)</sup>.

Билковите лекарства се използват често и широко за симптоматично лечение на вирусни инфекции на дихателните пътища (RTI), включително вирусен ARS. Въпреки увеличаващите се доказателства, ползата от много билкови лекарства все още трябва да бъде потвърдена от по-добре проектирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани, рандомизирани клинични изпитвания (RCT)<sup>(1, 12)</sup>.

Също така някои билкови лекарства не са напълно анализирани по отношение на фармакодинамичните и фармакокинетичните свойства на тяхното активно съединение (съединения). Противовъзпалителните свойства и начина на действие (MoA) на извлечените от растения монотерпени, както и тяхната ефикасност за контролиране на признаците и симптомите на RTI, включително вирусен ARS, са проучени подробно<sup>(13-29)</sup>. Монотерпените се резорбират в стомашно-чревния тракт и навлизат в кръвообращението и достигат до секреторните жлези на лигавицата, където имат секретолитични ефекти, като повишават производството на секрет и честота на цилиарния удар (CBF), както и стимулиране на диференциацията на цилиарните клетки, като по този начин подпомагат почистващата функция и процеса на възстановяване на лигавицата<sup>(14, 15, 22, 30, 31)</sup>. Доказано е, че цилиарното увреждане и прекъсването на нормалния мукоцилиарен поток са характеристика както на вирусния ARS, така и на ABRS<sup>(1, 8)</sup>.

Множество предклинични изпитвания са адресирали противовъзпалителния начин на действие на монотерпените, т.е. линалол и/или цинеол,<sup>(13, 18, 29, 32-35)</sup> докато няколко RCT са демонстрирали терапевтичните си ползи при възпалителни заболявания на дихателните пътища<sup>(24-28, 36, 37)</sup>. Тъй като е богато на линалол и 1,8-цинеол, Spicae aetheroleum се използва широко заради своето муколитично, противовъзпалително и спазмолитично действие<sup>(38, 39)</sup>. Наскоро K hler et al. демонстрираха ефикасността и поносимостта на Spicae aetheroleum (Taviprec®) за облекчаване на симптомите при пациенти с остър бронхит в двойно-сляпо, плацебо-контролирано RCT (28). Въпреки това все още липсват еквивалентни данни за оценка на Taviprec® при лечение на вирусен ARS. Настоящото двойно-сляпо, плацебо-контролирано RCT е разработено за запълване на тази разлика чрез оценка на ефикасността и безопасността на Taviprec® при възрастни пациенти с вирусен ARS.

## Материали и методи

### Участници в изпитването

Включени са амбулаторни пациенти мъже и жени на възраст  $\geq 18$  и  $\leq 75$  години с признаци на вирусен ARS и оценка на главните симптоми (MSS), състояща се от петте основни симптома: назална обструкция, ринорея, постназално стичане, синуитно главоболие и болки в лицето)  $> 5$ ,  $< 12$ , сублингвална температура  $< 38,3$  °C, без дентално участие или необходимост от антибиотично лечение при скрининг (изходно ниво, визита 1, ден 0). Необходимостта от антибиотично лечение е дефинирана като признаци и симптоми, предполагащи ABRs. Съгласно критериите на EPOS<sup>(1)</sup> се предполага ABRs, ако пациентите са имали най-малко 3 от 5-те симптома: гноични секрети, силна болка, висока температура  $> 38$  °C, повишени нива на C-реактивен протеин (CRP) или ускорена скорост на утаяване на еритроцитите (ESR) и/или двойно заболяване. Включването е в рамките на 3 до (след изменението на изпитването) 5 дни след началото на първите симптоми<sup>(40)</sup>. Пациенти с признаци или симптоми, предполагащи ABRs, хроничен (текущ) риносинусит, както и пациенти с назални тумори или с необходимост от/които приемат каквито и да е съпътстващи локални или системни медикаменти (например антибиотици през предходните 4 седмици, кортикостероиди, антихистамини, имunosупресивна терапия по всяко време), са изключени или се оттеглят от изпитването. За да се преодолее възможно влияние върху резултата от изпитването, освен физиологичен разтвор за овлажняването/промиването на носа, не са позволени други съпътстващи лекарства за облекчаване на симптомите. Ако участниците в изпитването са приемали друго лечение, различно от разрешеното от протокола на изпитването, това лечение е записано и впоследствие участниците в изпитването са изключени от изпитването поради нарушения на протокола. Участниците в изпитването са набрани от общопрактикуващи лекари или специализирани уши-нос-гърло в десет изследователски центъра, разположени в Австрия и Полша. Изпитването е одобрено от съответните комисии по етика и е регистрирано в Европейската агенция по лекарствата, EudraCT номер: 2013-002977-23. Всички пациенти са предоставили писмено информирано съгласие. Изпитването е проведено в пълно съответствие с принципите на ръководството на Международния съвет за хармонизация на техническите изисквания за фармацевтични продукти за хуманна употреба (ICH) (E6), Декларацията от Хелзинки и с местните национални закони и разпоредби.

### Дизайн на изпитването

Това е проспективно, рандомизирано, плацебо-контролирано, двойно-сляпо, многоцентрово, интервенционално изпитване от фаза IV в паралелни групи за оценка на ефикасността и безопасността на Spicæ aetheroleum (Tavirès®, верум) в сравнение с плацебо при пациенти, страдащи от вирусен ARS. Диагнозата и успехът от лечението са базирани на ефектите върху съответните симптоми, оценени от MSS, както и по отношение на въздействието на заболяването върху начина на живот от гледна точка на пациента от глобалната оценка на начина на живот (вербална оценка) и въпросника за сино-назалния резултат (SNOT-22)<sup>(40, 41)</sup>. Сборен резултат е формиран за целите на оценката. Крайните точки за ефикасност са формирани от сборните резултати от MSS, качеството на живот и SNOT-22, т.е. резултатите от промяната от изходно ниво или сравнението между постигнатите резултати в групата с верум и плацебо след 4 и 7 дни пълна медикаментозна доза.

### Интервенция

Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.m.b.H., Австрия, проведе изпитването и предостави изпитваното лекарство. Верум капсули с гастрорезистентно покритие, съдържащо 150 mg Spicæ aetheroleum (Tavirès®, производител: Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.m.b.H., Абзам, Австрия) като активна съставка; капсулите плацебо с гастрорезистентно покритие са пълни със средноверижни триглицериди (производител: Catalent, Ебербах, Германия). Tavirès® е билково лекарство, съдържащо Spicæ aetheroleum, етерично масло, извлечено чрез парна дестилация от разцъфващите връшчетата и стъбла на Lavandula latifolia. Основните компоненти са монотерпените линалол, 1,8-цинеол и камфор в концентрации от 34-50%, 16-39% и 8-16%, както са извлечени от Европейската фармакопея (<http://online.edqm.eu/ep800/>).

Според препоръките на кратката характеристика на продукта две капсули се приемат три пъти дневно (2-2-2) с малко течност 30 минути преди хранене. Схемата на дозирание е еднаква за всички пациенти и не се променя през 7-те дни на лечението.

### Оценки

Данните са записани с формуляри за съобщаване на случаи (CRF) в началото на лечението (визита 1, ден 0, изходно ниво) и след 4 (визита 2, ден 5) и 7 дни (визита 3, ден 8, край на лечението, EOT) от приема на пълната доза от медикамента. За всеки пациент изследователите попълват един CRF, който е прегледан от наблюдаващия. При всяка визита пациентите са оценени за признаци и симптоми на риносинусит (включително сублингвална температура), тяхното субективно общо състояние, SNOT-22, глобалната оценка на начина на живот, нежелани събития, съответствие и прием на всякакви други лекарства, различни от позволените в протокола на изпитването. MSS е изчислена от сбора от пет основни симптома (т.е. ринорея, постназално стичане, запушен нос/задух, синуитно главоболие и болки в лицето), всеки от които е оценен от 0 до 3 (0 = няма, 1 = лек, 2 = умерен, 3 = тежък). SNOT-22 представлява съобщаване от пациента крайна мярка за риносинусит въз основа на 22 точки. Пациентите оценяват тежестта на симптомите по 6-степенна ликертова скала (0-5), като дават общ резултат между 0 и 110 чрез добавяне на резултатите. Пациентите са помолени да попълнят въпросника в ден 0, 5 и 8. Глобалното въздействие на заболяването върху качеството на живот е оценено устно от пациентите чрез скала за оценка 0-10 („не е проблемно“ до „проблемно по най-лошия възможен начин“). Оценките от 0-3, 4-7 и 8-10 показват съответно леко, умерено и тежко въздействие. Нежеланите събития се съобщават от пациента и/или се наблюдават от изследователя. Оценките на безопасността са направени при визита 2 и 3. Не е планиран или извършен междинен анализ.

### Статистически анализи

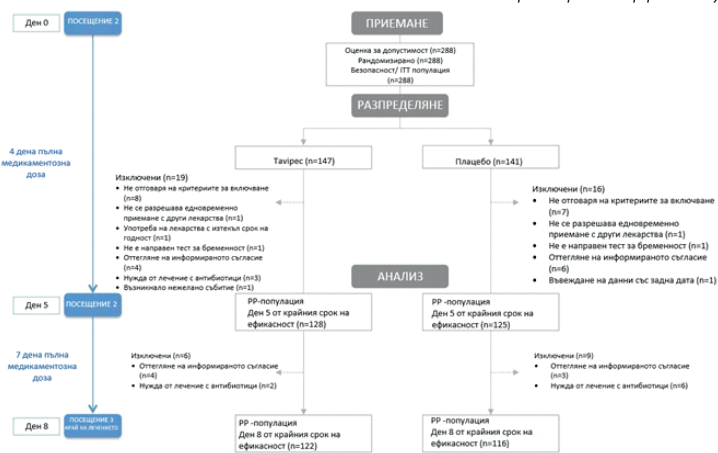
Изчислението на размера на извадката е базирано на информация от предишни изпитвания и като се вземат предвид целите на това изпитване<sup>(5, 26, 42)</sup>. Тъй като променливите за ефикасност са количествени, но незадължително се разпределят нормално, е приложен двустранен ( $\alpha = 5\%$ ) тест на Ман-Уитни (тест с ранжирани суми), за да се провери нулевата хипотеза. За категоричните променливи са извършени хи-квадрат тестове. Допълнителни параметри са обобщени чрез използване на дескриптивна статистика, т.е. брой (%) пациенти за категорични променливи и средна стойност, стандартно отклонение (SD), стандартна грешка на средната стойност (SEM), медиана, минимум/максимум за непрекъснати променливи. Дескриптивните статистики са произведени по лечебна група. Характеристиките при изходно ниво са анализирани за намерението за лечение (ITT)/безопасността на популацията, която включва всички пациенти с поне едно документирано приложение на изпитваното лекарство и всякакви данни за безопасност след изходно ниво. Припопдгрупата по протокол (PP), равна на подгрупата за анализ на ефикасността, включва всички пациенти, които са завършили определения курс на лечение (4 или 7 дни). За изследователски цели крайните точки за ефикасност са тествани с използване на хипотеза за превъзходство в сравнение с плацебо, което използва ANCOVA с „MSS на изходно ниво“, като например ковариата и t-тестове. Статистически програми и анализи са извършени с помощта на SPSS® 24.0 (IBM, Ню Йорк, САЩ). Липсващите данни и неясните или нечетливи записи във формулярите за съобщаване на случая са събрани и документираны във формуляр за изясняване на данните и са изяснени от изследователите. Не е извършвано сваене на данни. Всички промени в данните след приключване на базата данни са документираны в бележка към файла.

### Резултати

#### Разпределение на пациентите

От януари 2014 г. до октомври 2016 г. са включени и рандомизирани общо 288 пациенти за лечение ( $n = 147$  Tavirès®,  $n = 141$  плацебо), като по този начин се формира ITT популация, равна на подгрупата за анализ на безопасността. Тридесет и пет пациенти първоначално са изключени поради нарушения на протокола или са изгубени до проследяването, а още 15 пациенти са изключени поради оттегляне или необходимост от лечение с антибиотици, което води до подгрупи пациенти PP за анализи на ефикасността (ден 8, визита 3) на 238 пациента (Фигура 1). При изходно ниво всички пациенти страдат от назална обструкция и ринорея, почти всички страдат от постназално стичане (99,2%), синуитно главоболие (98,4%), хипозмия (97,6%) и влошаване на общото състояние (99,2%). Първата поява на симптомите на риносинусит е 2,3 и 2,2 дни преди първата визита, съответно в групата на Tavirès® и групата на плацебо.

### RCT Tavirès® при остър риносинусит

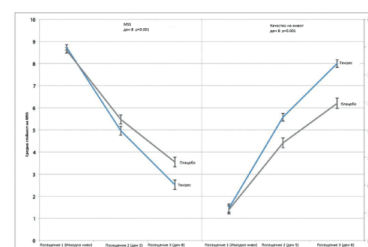


Фигура 1. Срок и разпределение на пациентите в изпитването. Поток на пациентите през всеки етап от изпитването, включително причините за загуби и изключванията след рандомизация. EOT: край на лечението, ITT: намерение за лечение, PP: по протокол.

Таблица 1. Характеристики при изходно ниво (ITT подгрупа)

Параметър	Tavirès® (n = 147)	Плацебо (n = 141)	Общо (n = 288)
Възраст (години)			
Средна стойност (SD)	38,1 (13,5)	41,2 (14,9)	39,6 (14,2)
Диапазон	18 до 72	18 до 81	18 до 81
Пол (n, %)			
Женски	87 (59,2%)	76 (53,9%)	163 (56,6%)
Мъжки	60 (40,8%)	65 (46,1%)	125 (43,4%)
Телесно тегло (kg)			
Средна стойност (SD)	74,1 (15,5)	74,7 (15,8)	74,4 (15,6)
Диапазон	44,2 до 136,0	48,0 до 122,0	44,2 до 136,0
Телесна височина (cm)			
Средна стойност (SD)	172,5 (8,9)	171,9 (8,6)	172,2 (8,8)
Диапазон	156 до 196	154 до 190	154 до 196
Телесна температура (°C)			
Средна стойност (SD)	37,2 (0,56)	37,1 (0,62)	37,1 (0,59)
Диапазон	34,8 до 38,2	34,2 до 38,3	34,2 до 38,3
MSS			
Средна стойност (SD)	8,82 (1,40)	8,69 (1,39)	8,75 (1,39)
Диапазон	5 до 12	6 до 12	5 до 12

Липсват данни за телесното тегло за един пациент в групата на Tavirès® и за един пациент в групата на плацебо липсват данни за телесната температура ( $n = 146$ ;  $n = 140$ ; общо:  $n = 287$ ). MSS: оценка на главните симптоми; SD: стандартно отклонение.



Фигура 2. Средна MSS в различни дни на лечение и постепенно подобряване на QoL на пациента с продължаване на терапията. Средна MSS при визита 1 (изходно ниво), визита 2 (ден 5) и визита 3 (ден 8, EOT) в подгрупата на пациентите от ден 8 PP (Tavirès®  $n = 122$ ; плацебо  $n = 116$ ). Всички анализи: ANCOVA с MSS при изходно ниво като ковариата. Въздействие върху QoL чрез скалата за глобална оценка при визита 1 (изходно ниво), визита 2 (ден 5) и визита 3 (ден 8, EOT) в подгрупата на пациентите от ден 8 PP (Tavirès®  $n = 122$ ; плацебо  $n = 116$ ). ANCOVA: анализ на коварианси, EOT: край на лечението, MSS: оценка на главните симптоми, PP: по протокол, QoL: качество на живот, SEM: стандартна грешка на средната стойност.

Таблица 1 обобщава демографските данни и клиничните характеристики при изходно ниво в подгрупа ITT. Двете групи на лечение, както и групите по пол, са сравними и не показват очевидно предубеждение.



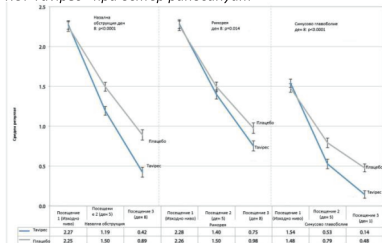
## Оценка на ефикасността

След 7 дни пълна медикаментозна доза пациентите в групата на Tavirес® имат значително по-ниска MSS в сравнение с тези в групата на плацебо (2,52 срещу 3,55;  $p = 0,001$ ;  $CI_{95\%}$ : 0,425; 1,618). Тенденция към превъзходство на Tavirес® се вижда след 4 дни лечение със средна MSS 4,96 спрямо 5,47 ( $p = 0,074$ ;  $CI_{95\%}$ : 0,050; 1,063), съответно (Фигура 2L (MSS)). По подобен начин QoL е значително по-добър при пациентите, лекувани с Tavirес®, в сравнение с пациентите, лекувани с плацебо, с 3,54 спрямо 4,47 ( $CI_{95\%}$ : 0,48; 1,37) точки след 4 дни и 1,60 спрямо 3,04 ( $CI_{95\%}$ : 0,98; 1,91) след 7 дни пълна медикаментозна доза (и двете:  $p < 0,001$ ; Фигура 2R (QoL)), като по този начин се разкрива значително по-ниско въздействие на симптомите на риносинусит върху QoL на отделния пациент в рамото на Tavirес® и се потвърждават резултатите, получени от оценката MSS. В края на лечението 5,7% от пациентите в групата на Tavirес® спрямо 39,6% в рамото на плацебо съобщават умерено или тежко въздействие на риносинуса върху QoL. С изключение на постназалното стичане, подобрението на MSS в полза на Tavirес® се вижда и в индивидуалните симптоми на MSS: След 7-дневен курс на лечение средните резултати от симптомите за назална обструкция, ринорея и синуситно главоболие са 0,42 спрямо 0,89 ( $p < 0,001$ ;  $CI_{95\%}$ : 0,29; 0,64), 0,75 спрямо 0,98 ( $p = 0,014$ ;  $CI_{95\%}$ : 0,05; 0,40) и 0,14 спрямо 0,48 ( $p < 0,001$ ;  $CI_{95\%}$ : 0,20; 0,47) съответно в групата на Tavirес® спрямо групата на плацебо (Фигура 3).

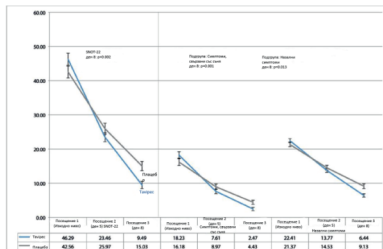
В EOT резултатът за постназалното стичане е 0,86 спрямо 1,16 ( $p = 0,002$ ;  $CI_{95\%}$ : 0,11; 0,49) в групата на плацебо спрямо групата на Tavirес®. В същото време 4,9% в сравнение с 25% от пациентите съобщават за назална обструкция и 6,6% в сравнение с 26,7% съобщават, че ринореята е умерена или тежка в групата с Tavirес® спрямо групата с плацебо.

В EOT резултатът за постназалното стичане е 0,86 спрямо 1,16 ( $p = 0,002$ ;  $CI_{95\%}$ : 0,11; 0,49) в групата на плацебо спрямо групата на Tavirес®. В същото време 4,9% в сравнение с 25% от пациентите съобщават за назална обструкция и 6,6% в сравнение с 26,7% съобщават, че ринореята е умерена или тежка в групата с Tavirес® спрямо групата с плацебо.

RCT Tavirес® при остър риносинусит



Фигура 3. Средни резултати от симптомите за назална обструкция, ринорея и синуситно главоболие в различни дни от лечението, всеки от които е оценен от 0 до 3 (0 = няма, 1 = лек, 2 = умерен, 3 = тежък), при визита 1 (изходно ниво), визита 2 (ден 5) и визита 3 (ден 8, EOT) в подгрупата на PP пациентите от ден 8 (Tavirес® n = 122; плацебо n = 116). Всички анализи: ANCOVA със стойност на изходно ниво като ковариата. ANCOVA: анализ на коварианса. EOT: край на лечението, MSS: оценка на главните симптоми, PP: по протокол



Фигура 4. Резултати от средния общ резултат от SNOT-22 в различни дни на лечение, т.е. визита 1 (изходно ниво), визита 2 (ден 5) и визита 3 (ден 8, EOT) в подгрупите на PP пациентите в ден 8 (визита 1 и 2: Tavirес® n = 115; визита 3: Tavirес® n = 120, плацебо n = 115). Подробни резултати от подгрупите на SNOT-22 „свързани“ (8 въпроса) и „назални“ симптоми (5 въпроса) в различни дни на лечение, т.е. визита 1 (изходно ниво), визита 2 (ден 5) и визита 3 (ден 8, EOT) в подгрупите на PP пациентите в ден 8 (визита 1 и 2: Tavirес® n = 122; плацебо n = 115; визита 3: Tavirес® n = 120, плацебо n = 115). EOT: край на лечението, PP: по протокол, SEM: стандартна грешка на средната стойност, SNOT-22: теста за сино-назална резултат.

Таблица 2. Нежелани събития (подгрупа Безопасност на популацията/ITT).

	Tavirес® (n = 147)	Плацебо (n = 141)
Пациенти с поне едно нежелано събитие	26 (17,7%)	8 (5,7%)
Общ брой нежелани събития	30	9
Стомашно-чревни разстройства	23 (76,7%)	5 (55,6%)
Нервна система	2 (6,7%)	-
Психически разстройства	1 (3,3%)	1 (11,1%)
Нарушения на репродуктивната система и гърдите	1 (3,3%)	-
Системно-органичен клас	1 (3,3%)	1 (11,1%)
Инфекции и зарази	1 (3,3%)	1 (11,1%)
Нарушения на ушите и костния лабиринт	1 (3,3%)	1 (11,1%)
Изследвания (на сърцето и съдовете)	1 (3,3%)	-
Дишателни, гърдни и мускулоскелетни нарушения	-	1 (11,1%)

Данните са представени като n с %, отечени в скоби.

## Оценка на безопасността

Почти 90% от пациентите в групата на Tavirес® (88,4%) и групата на плацебо (89,4%) са изложени на назначената интервенция в продължение на поне 6 дни. Общо 39 нежелани събития (НС) бяха съобщени от 34 пациенти по време на изпитването (Таблица 2).

В рамото на Tavirес® 26/147 пациенти и 8/141 пациенти в контролното рамо са имали НС ( $p < 0,005$ ). Две от 30-те НС от групата на Tavirес® са оценени като вероятно и 20 като потенциално свързани; от 30-те НС от групата на Tavirес® 19 са съобщени като леки в сравнение със 7/9 в групата на плацебо. Двадесет и един пациенти в групата на Tavirес® съобщават 23 стомашно-чревни нарушения, включително гадене (4), коремни болки (14), апендицит (1), болка в горната част на корема (1), диария (1), лош дъх (1) и дисгеузия (1). Един случай на коремни болки и този с апендицит са оценени като несвързани, всички останали са изключение на болка в горната част на корема и дисгеузия (вероятно свързани) са оценени като потенциално свързани с изпитваното лекарство. Не са идентифицирани нови сигнали за безопасност и никое нежелано събитие не е класифицирано като сериозно. Освен това пациентите не прекратяват лечението поради НС нито в групата на Tavirес®, нито в групата на плацебо.

## Дискусия

Вирусният ARS е една от най-честите причини, поради които пациентите търсят медицински съвет при амбулаторни грижи. Въпреки че клиничните изпитвания показват, че антибиотиците не са показани за лечение на вирусен ARS, те все още се предписват много често, докато направляващото лечение предполага симптоматично лечение и уверяване при пациенти с леки симптоми<sup>(1,5-10)</sup>. Билковите лекарствени продукти, съдържащи монотерпени, извлечени от растения, представляват добре толерирана терапевтична възможност за неусложнени горни RTI въз основа на продължителна употреба, но доказателствата за ползотворни ефекти на билковите съединения за лечение на вирусни ARS са ограничени и има реална нужда от повече RCT в тази сфера (1).

Доколкото ни е известно, това е първото плацебо-контролирано многонационално RCT, оценяващо ефикасността и безопасността на Tavirес® при възрастни пациенти с ARS. 7-дневен курс на лечение с перорална доза от 300 mg Tavirес® три пъти дневно води до значително подобрение на симптомите на ARS съгласно MSS, оценката на SNOT-22 и QoL в сравнение с плацебо. Режимът на дозиране е с добра поносимост; по време на изпитването не са идентифицирани специфични проблемни зони, нито нови сигнали за безопасност. Нашите резултати са в съответствие с публикуваните по-рано RCT, които установяват добра ефикасност и безопасност на сравними монотерпени при лечение на ARS или неусложнени горни RTI, подчертаващи техния противовъзпалителни и секретолитични свойства, както и посочено по-горе<sup>(24-28, 36, 37)</sup>. Скоростна рецензия от Папарупа и Джилисен подчерта антиоксидативния, противовъзпалителния и антибактериалния потенциал на стандартизирана комбинация от лимонен, 1,8-цинеол и алфа-пинен (Myrtol® стандартизиран) при няколко остри и хронични RTI<sup>(27)</sup>. Авторите стигат до заключението, че този вид лекарство трябва да бъде започнато при няколко остри и хронични RTI, особено в случаите, когато бактериалната инфекция не е сигурна. Federspil et al. установяват, че Myrtol® стандартизиран е значително по-добър от плацебо при лечение на 330 пациенти с ARS<sup>(25)</sup>. При двойно слепо, плацебо-контролирано RCT цинеол е значително по-ефективен за навременно лечение на непурulent риносинусит при 150 пациенти<sup>(24)</sup>. Досега едно плацебо-контролирано RCT изследва ефикасността и безопасността на Tavirес® при пациенти с остър RTI: K hler et al. прилагат 300 mg Tavirес® три пъти дневно на 256 пациенти с остър бронхит без усложнения<sup>(28)</sup>.

Лечението с Tavirес® демонстрира значителна средна разлика от 25% от определения общ резултат за тежестта на бронхит (BSS) между верум и плацебо след 7 ( $p < 0,005$ ) и 10 дни ( $p < 0,009$ ) от пълната медикаментозна доза, както и значителното облекчаване на QoL на пациентите ( $p < 0,001$ ) в сравнение с плацебо.

В нашето изпитване се фокусирахме върху облекчаването на симптомите и свързаните със здравето модели на QoL чрез използване на MSS, SNOT-22 и вербално оцененото QoL като крайни мерки. MSS е предназначена изрично за измерване на тежестта на най-релевантните симптоми на риносинусит и е прилагана преди в редица клинични изпитвания за риносинусит в тази област (5, 40, 44-46). Нашите резултати показват значително подобрение на средната MSS при пациентите, лекувани с верум, след 7 дни пълна медикаментозна доза ( $p < 0,001$ ), но първоначално желаната разлика от 20% в средната MSS между Tavirес® и плацебо след 4 и 7 дни пълна медикаментозна доза не е постигната. Това може да се дължи на самоограничителния характер на ARS, който намалява силата на ефектите от лечението в сравнение с плацебо в рамките на дадения период от време. Това може да се дължи и на факта, че дизайнът на изпитването включва пациенти с леки симптоми (MSS > 5 и < 12). Когато извършихме последващ анализ на чувствителността, който включва само пациенти с MSS при изходно ниво > 6 ( $n = 228$ ) – с изключение на десет пациенти с по-леки симптоми при изходно ниво, попаднахме на значителни резултати с 20% разлика в средната MSS между пациенти, лекувани с Tavirес® и пациенти, лекувани с плацебо, след 4 и 7 дни пълна медикаментозна доза ( $p < 0,001$ ).

Освен това поразяващо високите резултати за постназално стичане в групата на Tavirес® може да са повлияли неблагоприятно общата MSS. Това може да се дължи на установения начин на действие на монотерпените, чиито секретолитични свойства на базата на увеличаване на производството на секрет и CBF на лигавицата на носа са основно отговорни за желаните ефекти на лечение<sup>(14, 15, 22, 30, 31)</sup>.

Освен MSS, значителният спад на средния резултат от SNOT-22 с 37 точки при пациенти, лекувани с верум, след 7-дневен курс на лечение, е особено забележителен. С 22 въпроса, специфични за заболяването и свързани със здравето, валидираният въпросник за SNOT-22 се използва широко за оценка на тежестта, свързана със заболяването, при пациенти, страдащи от хроничен риносинусит. Основното предимство на резултата от SNOT е холистичната оценка на различните измервания на симптомите на риносинусит<sup>(41)</sup>. Той е използван в предишни изпитвания за ARS, но все още не е официално валидиран за ARS<sup>(45)</sup>. При популация с хроничен риносинусит Hopkins et al. установяват, че минималната клинично значима разлика в SNOT-22, която може да се усети от пациента, е 8,9 точки. В групата на Tavirес® значително по-висок дял пациенти постигат промяна в точките от SNOT  $\geq 10$  след 4 и 7 дни лечение в сравнение с плацебо, като се подчертава високата клинична значимост на получените резултати. Lange et al. установяват, че средната стойност 7 може да бъде приета като нормален референтен резултат от SNOT-22 при лица без хроничен риносинусит<sup>(47)</sup>. В нашето изпитване средният резултат от SNOT-22 на пациентите, лекувани с Tavirес® спрямо тези, лекувани с плацебо, при EOT е 9,5 спрямо 15,0, като по този начин се разкрива значителна разлика и забележимо подобрение на симптомите на риносинусит, потвърдени от значителното подобрение на QoL, оценено чрез вербална оценка на пациента.

Почти 18% от пациентите в групата на Tavirес® съобщиха НС спрямо 6% от пациентите в групата на плацебо ( $p < 0,005$ ). Тази разлика се дължи на известните стомашно-чревни странични ефекти на монотерпените. Както при това изпитване, тези стомашно-чревни оплаквания са леки и преходни. Никой пациент не прекъсна лечението поради НС в групата на Tavirес®. Въпреки това пациентите трябва да бъдат информирани за това и това е посочено в листовката на лекарството. В скорошно изпитване на Tavirес® при неусложнен остър бронхит са съобщени НС, включително стомашно-чревни оплаквания, при 15/131 (12%) пациенти в рамото на Tavirес® и при 12/127 (10%) в рамото с плацебо ( $p = 0,69$ ).

## Заклучение

Резултатите от нашето изпитване демонстрират, че Tavipres® ефикасно редуцира симптомите, свързани с ARS при възрастни пациенти. Лечението с Tavipres® предоставя видимо облекчение на симптомите и подобрение на QoL, свързан със здравето, като така представлява възможна алтернатива на предписването на антибиотици при направляващо лечение на ARS.

## Конфликт на интереси

Даниел Деяко, Херберт Рихелман и Витолд Жимански получиха финансова подкрепа от Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.m.b.H. по време на провеждането на изпитването. Габриеле Цаке и Верена Хьокнер са служители на Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.m.b.H.

## Принос на авторите

Херберт Рихелман е координиращ изследовател в Австрия и предостави научни съвети за протокола на изпитването и за изготвянето на ръкописа, участва в дизайна и концепцията на изпитването, допринесе за придобиването, анализа и тълкуването на данните. Даниел Деяко събра и анализира данни, допринесе за литературните проучвания, тълкуването на данни и предостави интелектуални съвети за изготвяне на ръкописа. Йоана Босман-Собковска и Витолд Жимански участваха в придобиването на данни, анализирането на данни и критическия преглед на ръкописа. Габриеле Цаке създаде концепцията, проектира и проследи изпитването, коригира и състави протокола от изпитването и участва в управлението на данни, тълкуването на данни и писането на ръкописа. Верена Хьокнер редактира и състави окончателния доклад от изпитването, проектира и адаптира всички илюстрации, участва в управлението на данни, тълкуването на данни и статистическия анализ. Всички автори извършиха критически преглед на ръкописа за важно интелектуално съдържание и одобриха окончателния ръкопис.

## Благодарности

Изпитването е спонсорирано от Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.m.b.H. Авторите желаят да благодарят на пациентите, които участваха в изпитването, и на всички изследователи в изпитването, както следва: Проф. д-р П. Куфнер, Инсбрук, Австрия, доцент д-р Кристиян А. Мюлер, Виена, Австрия, проф. д-р Ф. Крал, Шварцах-им-Понгау, Австрия, д-р Т. Дерезински, Гневково, Полша, д-р Д. Вишневска, Торун, Полша, д-р П. Кубалски, Груджондз, Полша, д-р Й. Орловски, Опочно, Полша.

Благодарим и потвърждаваме статистическа подкрепа от д-р Петер Лехнер, статистик (LGS-Insights, Виена, Австрия) и помощ при писането на медицински текст от Улрике Пош, автор на медицински текстове (Science Writing, Hatting, Австрия) от името на Pharmazeutische Fabrik Montavit Ges.m.b.H.

## Библиография

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50: 1-12.
2. Bachert C, Hormann K, Mosges R et al. An update on the diagnosis and treatment of sinusitis and nasal polyposis. *Allergy* 2003; 58: 176-191.
3. Bhattacharyya N, Gredner J, Martinson NG. Recurrent acute rhinosinusitis: epidemiology and health care cost burden. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2012; 146: 307-312.
4. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: S1-S39.
5. Sjöarne P, Odeback P, Stallberg B, Lundberg J, Olsson P. High costs and burden of illness in acute rhinosinusitis: real-life treatment patterns and outcomes in Swedish primary care. *Prim Care Respir J* 2012; 21: 174-179; quiz 110p following 179.
6. Lemiere MB, van Driel ML, Merenstein D, Young J, De Sutter AI. Antibiotics for clinically diagnosed acute rhinosinusitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 10: Cd006089.
7. Young J, De Sutter A, Merenstein D et al. Antibiotics for adults with clinically diagnosed acute rhinosinusitis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2008; 371: 908-914.
8. Wang DY, Wardani RS, Singh K et al. A survey on the management of acute rhinosinusitis among Asian physicians. *Rhinology* 2011; 49: 264-271.
9. Gulliford MC, Dregan A, Moore MV et al. Continued high rates of antibiotic prescribing to adults with respiratory tract infection: survey of 568 UK general practices. *BMJ Open* 2014; 4: e006245.
10. Jorgensen LC, Friis Christensen S, Cordoba Curra G, Llor C, Bjerrum L. Antibiotic prescribing in patients with acute rhinosinusitis is not in agreement with European recommendations. *Scand J Prim Health Care* 2013; 31: 101-105.
11. Fairlie T, Shapiro DJ, Hersh AL, Hicks LA. National trends in visit rates and antibiotic prescribing for adults with acute sinusitis. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1513-1514.
12. Timmer A, Gunther J, Rucker G, Motschall E, Antes G, Kern WW. Pelargonium sidoides extract for acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; Cd006323.
13. Trombetta D, Castelli F, Sarpietro MG et al. Mechanisms of antibacterial action of three monoterpene. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 2474-2478.
14. Li YY, Liu J, Li CW et al. Myrtol standardized affects mucociliary clearance. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017; 7: 304-311.
15. Neher A, Gst tner M, Thaurer M, Augustjns P, Reinelt M, Schobersberger W. Influence of Essential and Fatty Oils on Ciliary Beat Frequency of Human Nasal Epithelial Cells. *Am J Rhinol* 2008; 22: 130-134.
16. Alviano WS, Mendonca-Filho RR, Alviano DS et al. Antimicrobial activity of Croton cajucara Benth linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 101-105.
17. Pattnaik S, Subramanyam VR, Bapaji M, Kole CR. Antibacterial and antifungal activity of aromatic constituents of essential oils. *Microbios* 1997; 89: 39-46.
18. Peana AT, D'Aquila PS, Panin F, Serra G, Pippia P, Moretti MD. Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine* 2002; 9: 721-726.
19. Peana AT, D'Aquila PS, Chessa ML, Moretti MD, Serra G, Pippia P. (-)-Linalool produces antinociception in two experimental models of pain. *Eur J Pharmacol* 2003; 460: 37-41.
20. Peana AT, De Montis MG, Sechi S, Sircana G, D'Aquila PS, Pippia P. Effects of (-)-linalool in the acute hyperalgesia induced by carrageenan, L-glutamate and prostaglandin E2. *Eur J Pharmacol* 2004; 497: 279-284.
21. Peana AT, Marzocco S, Popolo A, Pinto A. (-)-Linalool inhibits in vitro NO formation: Probable involvement in the antinociceptive activity of this monoterpene compound. *Life Sci* 2006; 78: 719-723.
22. Han D, Wang N, Zhang L. The effect of myrtol standardized on human nasal ciliary beat frequency and mucociliary transport time. *Am J Rhinol Allergy* 2009; 23: 610-614.
23. Sengespeik HC, Zimmermann T, Peiske C, de Mey C. [Myrtol standardized in the treatment of acute and chronic respiratory infections in children. A multicenter post-marketing surveillance study]. *Arzneimittelforschung* 1998; 48: 990-994.
24. Tesche S, Metternich F, Sonnemann U, Engelke JC, Dethlefsen U. The value of herbal medicines in the treatment of acute nonpurulent rhinosinusitis. Results of a double-blind, randomised, controlled trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 1355-1359.
25. Federspil P, Wulkow R, Zimmermann T. [Effects of standardized Myrtol in therapy of acute sinusitis - results of a double-blind, randomized multicenter study compared with placebo]. *Laryngorhinootologie* 1997; 76: 23-27.

26. Kehl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for acute nonpurulent rhinosinusitis with cineole: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2004; 114: 738-742.
27. Paparoupa M, Gillissen A. Is Myrtol(R) Standardized a New Alternative toward Antibiotics? *Pharmacogn Rev* 2016; 10: 143-146.
28. Kahler C, Derzinski T, Bocian-Sobkowska J, Keckeis A, Zacke G. Spicae aetheroleum in uncomplicated acute bronchitis: a double-blind, randomised clinical trial. *Wien Med Wochenschr* 2017
29. de Cassia da Silveira e Sa R, Andrade LN, de Sousa DP. A review on anti-inflammatory activity of monoterpenes. *Molecules* 2013; 18: 1227-1254.
30. Riechelmann H, Brommer C, Hinni M, Martin C. Response of human ciliated respiratory cells to a mixture of menthol, eucalyptus oil and pine needle oil. *Arzneimittelforschung* 1997; 47: 1035-1039.
31. Begrow F, Bockenholt C, Ehmen M, Wittig T, Verspohl EJ. Effect of myrtol standardized and other substances on the respiratory tract: ciliary beat frequency and mucociliary clearance as parameters. *Adv Ther* 2012; 29: 350-358.
32. Faleiro ML, Miguel MG, Ladeiro F et al. Antimicrobial activity of essential oils isolated from Portuguese endemic species of Thymus. *Lett Appl Microbiol* 2003; 36: 35-40.
33. Ma J, Xu H, Wu J, Qu C, Sun F, Xu S. Linalool inhibits cigarette smoke-induced lung inflammation by inhibiting NF-kappaB activation. *Int Immunopharmacol* 2015; 29: 708-713.
34. Juergens UR. Anti-inflammatory properties of the monoterpene 1.8-cineole: current evidence for co-medication in inflammatory airway diseases. *Drug Res (Stuttg)* 2014; 64: 638-646.
35. Zhao C, Sun J, Fang C, Tang F. 1.8-cineole attenuates LPS-induced acute pulmonary inflammation in mice. *Inflammation* 2014; 37: 566-572.
36. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Regges R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1.8-cineole (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med* 2003; 97: 250-256.
37. Matthys H, de Mey C, Carls C, Rys A, Geib A, Wittig T. Efficacy and tolerability of myrtol standardized in acute bronchitis. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled parallel group clinical trial vs. cefuroxime and ambroxol. *Arzneimittelforschung* 2000; 50: 700-711.
38. L nger R, Kubelka W. Phytokodex - Pflanzliche Arzneispezialien ten in sterreich 2001/2002. 2nd ed. Gablitz: Krause & Pachernegg, 2001.
39. Carrasco A, Martinez-Gutierrez R, Tomas V, Tudela J. Lavandula angustifolia and Lavandula latifolia Essential Oils from Spain: Aromatic Profile and Bioactivities. *Planta Med* 2016; 82: 163-170.
40. Revicki DA, Margolis MK, Thompson CL, Meltzer EO, Sandor DW, Shaw JW. Major symptom score utility index for patients with acute rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2011; 25: 99-106.
41. Hopkins C, Gillett S, Slack R, Lund VJ, Browne JP. Psychometric validity of the 22-item Sinonasal Outcome Test. *Clin Otolaryngol* 2009; 34: 447-454.
42. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 1289-1295.
43. Feng AL, Wesely NC, Hoehle LP et al. A validated model for the 22-item Sino-Nasal Outcome Test subdomain structure in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2017; 7: 1140-1148.
44. Palm J, Steiner I, Abramov-Sommariva D et al. Assessment of efficacy and safety of the herbal medicinal product BNO 1016 in chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2017; 55: 142-151.
45. Jund R, Mondiger M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology* 2012; 50: 417-426.
46. Meltzer EO, Gates D, Bachert C. Mometasone furoate nasal spray increases the number of minimal-symptom days in patients with acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012; 108: 275-279.
47. Lange B, Thilsing T, Baelum J, Kjeldsen AD. The Sinonasal Outcome Test 22 score in persons without chronic rhinosinusitis. *Clin Otolaryngol* 2016; 41: 127-130.

унив. проф. д-р мед. Херберт Рихелман Медицински университет в Инсбрук  
Клиника по уши-нос-гърло Medicine Anichstra e 35 6020 Innsbruck, Австрия  
Тел.: + 43 512 504 23141 Факс: + 43 512 504 23144  
Имейл: herbert.richelmann@i-med.ac.at



Montavit

Представителство за България:

1164 София, кв. Лозенец, ул. "Митрополит Кирил Видински" 6-8, ет. 5;

02/866 33 58, 963 11 81; office@montavit.bg; www.montavit.bg;

https://www.facebook.com/Montavitbg/

