

Лечение ранних аллергических и поздних воспалительных симптомов аллергического ринита с помощью экстракта листьев *Petasites Hybridus* (Ze 339): результаты неинвазивного обсервационного исследования в Швейцарии

Марен Блоса, Юлия Урихер, Сабина Небель, Катрин Цанер, Вероника Баттервек * и Юрген Древе *
Maren Blosa, Julia Uricher, Sabine Nebel, Catherine Zahner, Veronika Butterweck,* and Jürgen Drewe*

Научный редактор: Мона Абдель-Таваб (Mona Abdel-Tawab).

Медицинские исследования, Max Zeller Sohne AG (Макс Целлер Зёнэ АГ), Зебликштрассе 4, 8590 Романсхорн, Швейцария;
maren.blosa@zellerag.ch (М.Б.); Julia.uricher@zellerag.ch (Ю.У.); sa.nebel@bluewin.ch (С.Н.); zahner-daniel@bluewin.ch (К.Ц.)

* Переписка: veronika.butterweck@zellerag.ch (В.Б.); juergen.drewe@zellerag.ch (Ю.Д.)

Аннотация: основной целью настоящего неинвазивного обсервационного исследования была оценка эффективности экстракта листьев белокопытника гибридного (*Petasites Hybridus*) (Ze 339) при ранних аллергических и поздних воспалительных симптомах аллергического ринита у швейцарских амбулаторных пациентов. Исследование проводилось врачами общей практики и аллергологами. Данные 226 пациентов были собраны в ходе трёх документированных осмотров. Промежуточный осмотр в идеале проводился через 2–4 недели после исходного осмотра, а заключительный осмотр должен был состояться примерно через 2–4 месяца. Средняя продолжительность исследования составила 63 дня, при этом 75% пациентов проходили лечение не менее 4 недель. Из числа пациентов 58,5% начали с монотерапии Ze 339, а 41,5% получали другие противоаллергические и/или симпатомиметические препараты. В обеих группах общая оценка аллергических симптомов и общая оценка воспалительных симптомов были значительно ($p < 0,001$) снижены, а показатели качества жизни улучшились. И врачи, и пациенты были очень удовлетворены лечением и концепцией терапии не только при краткосрочной (сезонной) терапии, но и при долгосрочной терапии. Переносимость была хорошей: наблюдалось только три лёгких нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта. Таким образом, можно подтвердить эффективность экстракта листьев белокопытника гибридного (*P. Hybridus*) Ze 339 (лекарственный препарат Тесалин) для лечения ранних аллергических и поздних воспалительных симптомов аллергического ринита.

Ключевые слова: белокопытник гибридный (*Petasites Hybridus*); белокопытник (*butterbur*); Ze 339; неинвазивное исследование; обсервационное исследование; аллергический ринит; воспалительный

Цитирование: М. Блоса.; Ю. Урихер; С. Небель; К. Цанер; В. Баттервек; Ю. Древе. Лечение ранних аллергических и поздних воспалительных симптомов аллергического ринита с помощью экстракта листьев белокопытника гибридного (*Petasites Hybridus*) (Ze 339): результаты неинвазивного обсервационного исследования в Швейцарии.

Журнал Pharmaceuticals 2021, 14, 180. https://doi.org/10.3390/ph14030180

Научный редактор: Мона Абдель-Таваб

Получена: 26 января 2021 г.

Принята: 22 февраля 2021 г.

Опубликована: 24 февраля 2021 г.

Примечание издателя: Издательство MDPI сохраняет нейтралитет в отношении заявлений о юрисдикции в опубликованных картах и институциональной принадлежности.

Авторские права: © 2021 авторов. Лицензиат MDPI, Базель, Швейцария. Настоящая статья находится в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons "С указанием авторства" (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. ВВЕДЕНИЕ

Аллергический ринит - воспалительное заболевание слизистой оболочки верхних дыхательных путей с инфильтрацией воспалительными клетками, такими как нейтрофилы, эозинофилы, базофилы и лаброциты [1]. Встречается два подтипа: сезонный аллергический ринит (САР) и круглогодичный аллергический ринит (КАР) [2]. Патофизиология САР и КАР очень схожа в отношении вырабатываемых химических медиаторов и проявлений в органах-мишениях. Различия между САР и КАР обусловлены, прежде всего, причинно-значимыми аллергенами и продолжительностью заболевания. Иммунный ответ включает взаимодействие аллергенов со специфическими антителами IgE, связанными с высокоаффинными рецепторами на поверхности лаброцитов и базофилов слизистой оболочки носа [3]. Это вызывает дегрануляцию этих клеток, что приводит к высвобождению медиаторов, ответственных за каскад симптомов. Ранние симптомы САР, например чихание и ринорея, в основном обусловлены быстрым выбросом гистамина. Другие медиаторы, такие как простагландинсы, лейкотриены и интерлейкины, в основном связаны с реакциями поздней фазы, которые преимущественно вызывают назальную обструкцию (заложенность носа) вследствие аллергического воспаления. Заложенность носа является наиболее тревожным симптомом АР и коррелирует с более высокими уровнями IL-4, IL-5 и IL-8 и, по-видимому, тесно связана со снижением назальной воздухопроходимости [4]. Аллергическим ринитом страдают 10-40% населения и 15-25% детей и молодых людей. Это приводит к ухудшению качества их жизни, отрицательно влияет на успеваемость в школе и увеличивает невыход на работу по причине болезни. Прямые и косвенные затраты, вызванные АР, значительны, поэтому общепринятые и эффективные методы лечения имеют высокую актуальность [5,6]. Имеется значительная коморбидность с астмой: около 60% больных астмой страдают ринитом и примерно у 20-30% больных АР развивается астма [7].

Petasitis hybridus (L.) P.G. Gaertn., B. Mey., & Scherb. (П.Г. Гертнер, Б. Мейер и Дж. Шербиус), широко известный как белокопытник, представляет собой многолетнее травянистое растение семейства Астровые, произрастающее в Европе и Северной Азии. Экстракты, приготовленные из корневищ или листьев *P. Hybridus* (белокопытника гибридного), давно известны в традиционной медицине как противовоспалительные и спазмолитические средства для лечения различных заболеваний. Биологически активными соединениями являются сесквитерпены: петазин, изопетазин и неопетазин, которые встречаются в корневищах, корнях и листьях [8].

Экстракт *P. Hybridus* Ze 339 представляет собой запатентованный CO₂-экстракт, приготовленный из листьев растения. Экстракт Ze 339 химически хорошо охарактеризован и стандартизирован до 8 мг общего содержания петазинов. Экстракт Ze 339 одобрен в Швейцарии и других странах для симптоматического лечения аллергического ринита (сенной лихорадки) и связанных с ним симптомов со стороны глаз, носа и горла. Эффективность Ze 339 была подтверждена в нескольких клинических исследованиях [14,15]. Фармакологические исследования показали, что Ze 339 и его фармакологически активные компоненты петазины обладают выраженным противовоспалительным действием, что можно объяснить главным образом ингибицированием синтеза и секреции различных цитокинов и лейкотриенов [16]. В частности, Ze 339 ингибировал синтез Cys-LT и LTB4 в макрофагах человека, который был стимулирован фактором активации тромбоцитов (ФАТ). Кроме того, Ze 339 блокировал ФАТ-, а также опосредованный пептидом комплемента C5a синтез Cys-LT в эозинофилах и синтез LTB4 в нейтрофилах. Эффекты положительного компаратора зилемутона, перорально активного ингибитора синтеза LT, были аналогичны эффекту Ze 339 в эозинофилах и нейтрофилах человека [17]. Эффекты IL-4, IL-6 TNF-α были снижены как в носовых жидкостях, так и в воспалительных клетках. Кроме того, уровни LTB4 и Cys-LT были снижены в носовых жидкостях и воспалительных клетках, но не в лейкоцитах периферической крови, что позволяет предположить, что Ze 339 реагирует в месте воспаления и не вызывает системной иммуносупрессии [18,19].

В эпителиальных клетках носа человека Ze 339 опосредовал изменения провоспалительных медиаторов, снижал хемотаксис нейтрофилов и оказывал ингибирующее действие на преобразователь сигнала Янус-ассоциированной киназы (ЯК) и сигнальный путь активатора транскрипционных белков (STAT) [19].

В клиническом исследовании механизма действия у пациентов с АР Ze 339 значительно снижал уровень интерлейкина-8 и лейкотриена B4 в выделениях из носа. Ze 339 также показал лучшую эффективность в облегчении симптомов назальной обструкции после односторонней провокации назальным аллергеном, чем дезлоратадин или плацебо, и ингибировал критические компоненты хемокиновой сети [20].

В двух рандомизированных клинических исследованиях эффект Ze 339 у пациентов с АР был подтвержден посредством сравнения с плацебо [21] или антигистаминным препаратом фексофенадином [15].

В другом исследовании Ze 339 показал аналогичную переносимость с антигистаминным препаратом цетиризином у тех же пациентов. Результаты контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности были подтверждены несколькими пострегистрационными исследованиями [22].

Целью данного неинвазивного обсервационного исследования была оценка эффективности и безопасности Ze 339 в отношении ранних аллергических и поздних воспалительных симптомов АР в условиях повседневной общей практики швейцарских врачей.

2. РЕЗУЛЬТАТЫ

2.1. Участники, ход исследования и демографические данные

Всего в исследование были включены 226 пациентов (рис. 1). Из них 136 (60,2%) пациентов были женщинами и 90 (39,8%) мужчинами. Средний возраст составил $37,3 \pm 17,3$ (SD – стандартное отклонение) года (табл. 1). Большинство пациентов (41,6%) были в возрасте от 36 до 60 лет (см. таблицу 1).

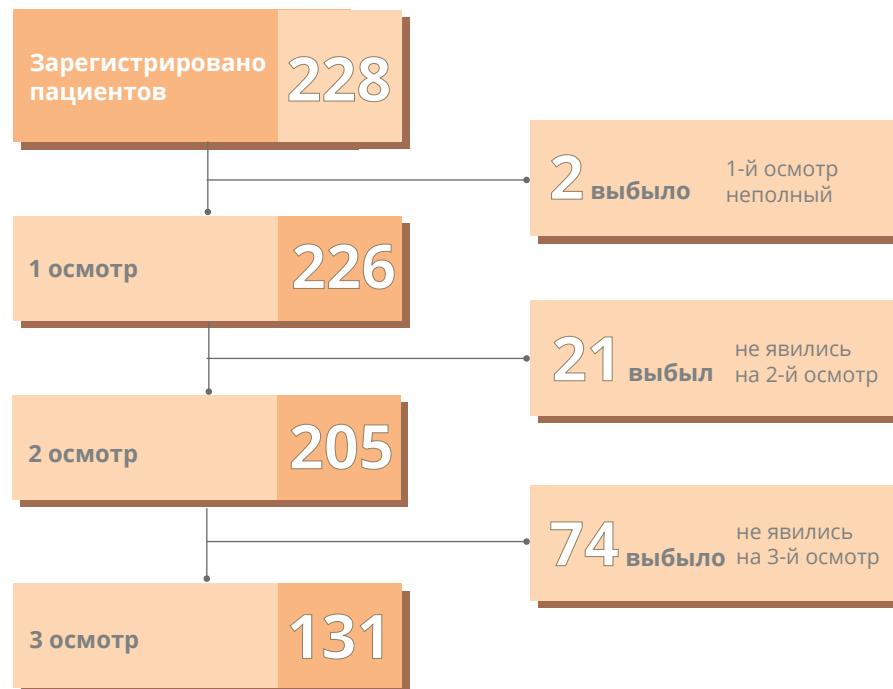


Рисунок 1.

Схема распределения участников исследования. Осмотр 1: исходный осмотр; Осмотр 2: промежуточный осмотр; Осмотр 3: заключительный осмотр.

Таблица 1.

Демографические данные исследуемой популяции.

Пол:			
	Исходный осмотр (n = 226)	Осмотр 2 (n = 205)	Заключительный осмотр (n = 131)
♂	90	83	44
♀	136	122	87
Возраст (средний ± SD)	$37,3 \pm 17,3$	$37,7 \pm 17,5$	$37,1 \pm 17,0$
Возрастное распределение (лет)		Анализ (%)	
<12	1 (0.4%)	1 (0.5%)	0
12-18	39 (17.3%)	35 (17.1%)	21 (15.4%)
19-35	74 (32.7%)	64 (31.2%)	43 (32.8%)
36-60	94 (41.6%)	87 (42.4%)	58 (44.3%)
>60	18 (8%)	18 (8.8%)	9 (5.9%)

2.2. Аллергический анамнез участников

В зависимости от аллергенов, на которые пациенты реагировали аллергическими и воспалительными симптомами (рисунок 2), а также времени воздействия, участники были классифицированы либо как пациенты с сезонным ринитом, круглогодичным ринитом, либо как комбинированный АР. Эта дифференциация, как правило, важна, поскольку пациенты с круглогодичным АР также часто имеют худшее качество жизни [23].

У большинства пациентов наблюдался сезонный аллергический ринит, который сочетался с многолетним аллергическим ринитом (таблица 2, рисунок 3).

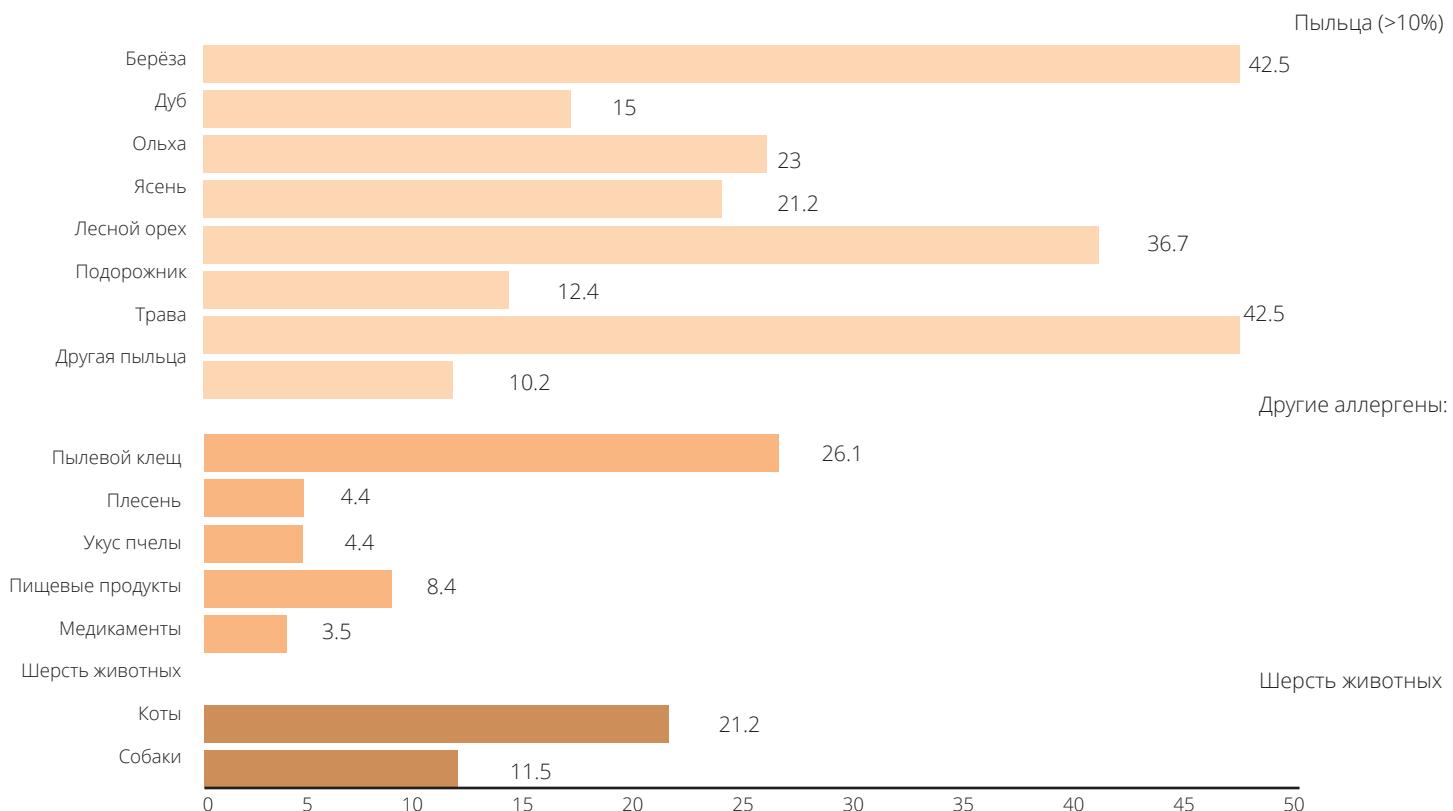


Рисунок 2.
Отдельные аллергены, приводящие к симптомам аллергического ринита ($n = 226$).

Таблица 2.
Исходный анамнез ($n = 226$).

Диагноз-	Сезонный АР	Круглогодичный АР (возможно, включая сезонный АР)	Неизвестно	n	Процент
				90	39.8
Другие симптомы атопического заболевания	Никаких других симптомов	50	22.1		
	(Рино-)синусит	42	18.6		
	(Аллергическая) бронхиальная астма	30	13.3		
	Атопический дерматит	19	8.4		
	Другие симптомы				

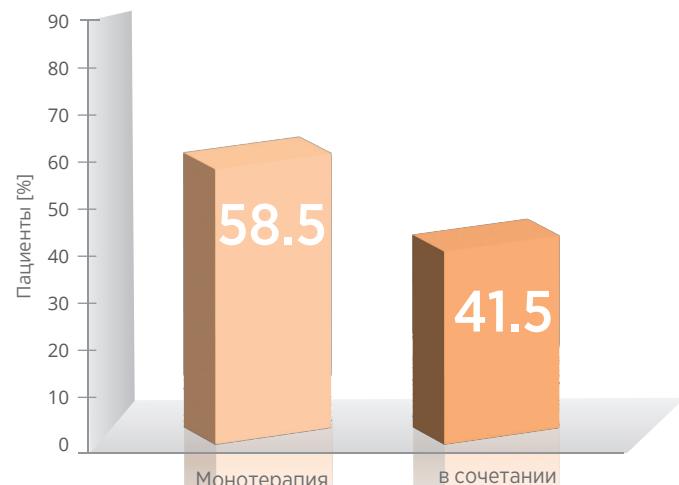
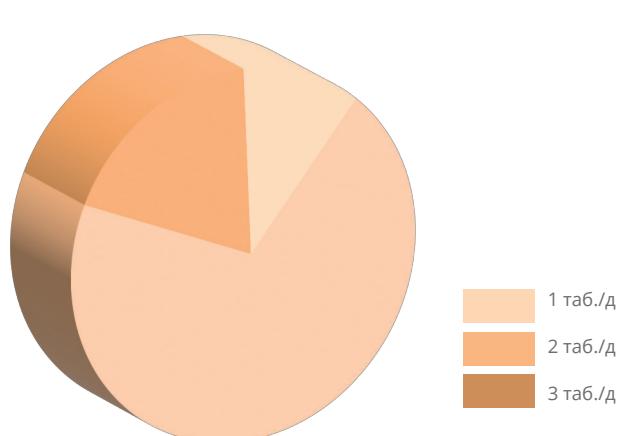


Рисунок 3.
Лечение пациентов: (а) Схема лечения от исходного осмотра (Осмотр 1).
Из 226 пациентов 28 пациентов начали с 1 таблетки в день, 151 пациент - с 2 таблетками в день и 47 пациентов - с 3 таблетками в день.
(б) Частота препаратов сопутствующей терапии в начале исследования ($n = 205$). Восемьдесят пять пациентов получали сопутствующие препараты.

2.3. Актуальное лечение аллергических симптомов и его методы

Примерно в двух третях случаев ($n = 139$, 67,8%) АР лечили двумя таблетками Ze 339 ежедневно, начиная с 1-го осмотра. Реже — тремя таблетками ($n = 39$, 19,0%) или одной таблеткой ($n = 27$, 13,2%), принимались через день. Суточная доза была изменена только у 17 пациентов; шести пациентам увеличили суточную дозу, а 11 пациентам снизили суточную дозу. Причины этого не были зафиксированы документально.

В начале исследования примерно 40% пациентов страдали от дополнительных симптомов атопического заболевания, таких как (рино-)синусит (23,9%), (аллергическая) астма (18,3%) и атопический дерматит (12,2%). Большинство включенных пациентов принимали Ze 339 в качестве монотерапии ($n = 120$, 58,5%). Немного меньшая популяция получала дополнительные лекарства от АР или других симптомов атопического заболевания ($n = 85$, 41,5%). Этим пациентам дополнительно назначали антигистаминные препараты (55,7%), глюокортикоиды (26,8%), симпатомиметики (8,4%), антагонисты лейкотриенов (0,8%) или их комбинации (4,4%). Никакого сопутствующего препарата или добавки, содержащей белокопытник, не было выявлено.

2.4. Эффективность, специфичная для лечения

Эффективность оценивали по изменению шкалы общей оценки симптомов (TSS) от исходного уровня (1-й осмотр) до окончания лечения. TSS всех симптомов на первом осмотре составил $17,3 \pm 8,2$ (SD) и значительно снизился во время терапии Ze 339 ($p < 0,001$) (рис. 4a,b). Не было существенных различий между пациентами с сопутствующим лечением и без него по исходному TSS.

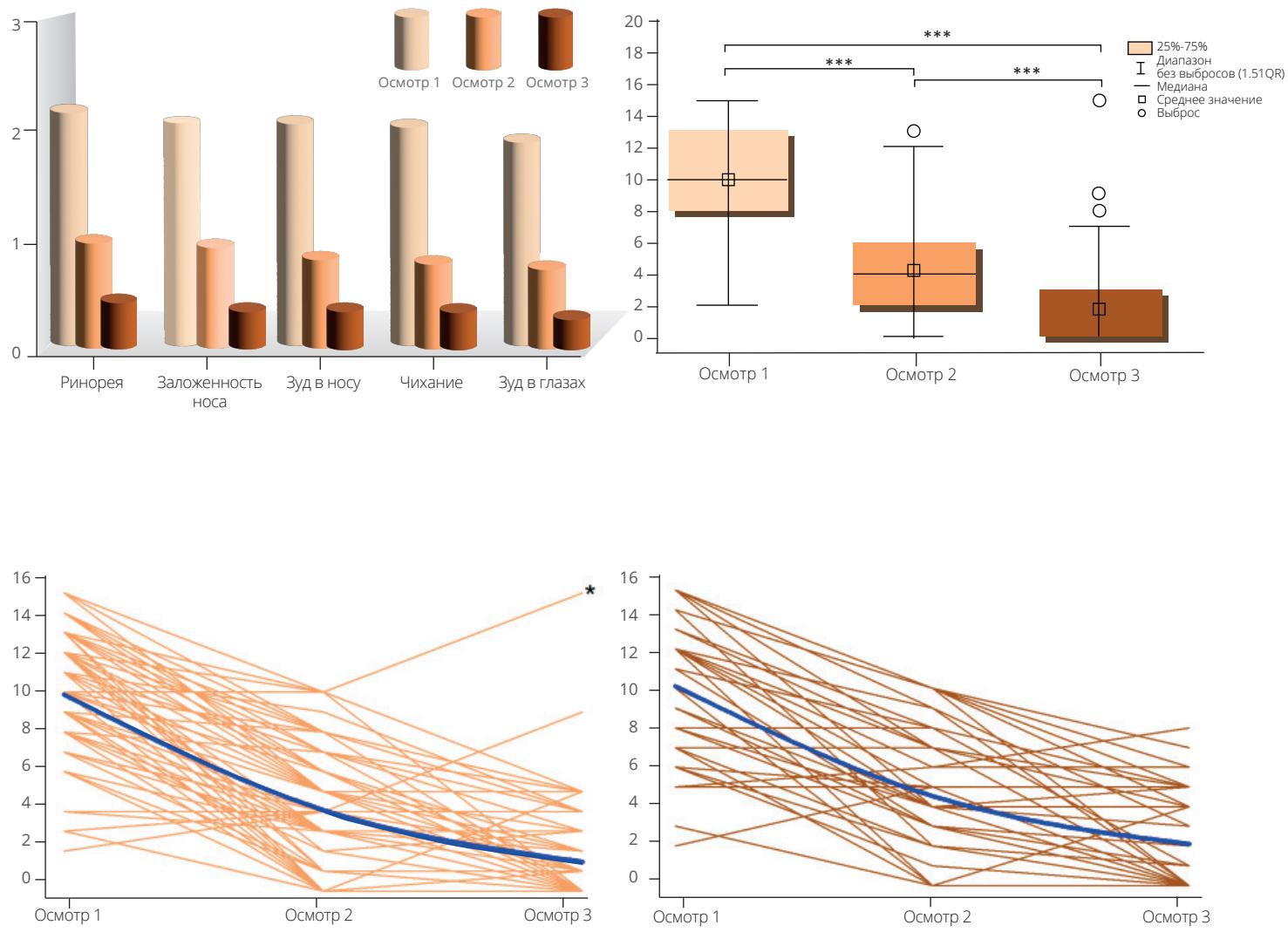


Рисунок 4. Эффект лечения в зависимости от продолжительности лечения: (а) отдельные аллергические симптомы для всех шкал оценок симптомов были взаимно значимыми между осмотрами ($p < 0,001$); (б) блок-схема аллергической шкалы общей оценки симптомов (TSS) (***) = $p < 0,001$); (с) временная динамика индивидуальных значений аллергической TSS у участников исследования, получавших монотерапию Ze 339. Пациенты, получавшие монотерапию, показали значительно более низкую шкалу симптомов ($p = 0,023$) и меньшую вариабельность эффекта ($p = 0,001$) в конце лечения по сравнению с теми, кто получал сопутствующее лечение. (д) Временная динамика индивидуальной аллергической TSS у участников исследования, получавших сопутствующую терапию. Синие линии указывают среднее значение TSS. * Пациент страдал хронической респираторной инфекцией.

Для дальнейшего анализа шкалы симптомов были разделены на аллергическую TSS, TSS воспаления и TSS качества жизни, где TSS для каждой подгруппы представляет собой сумму оценок отдельных симптомов.

Начальная средняя оценка всех симптомов AP (ринорея (2,13), заложенность носа (2,02), зуд в носу (2,04), чихание (2,0) и зуд глаз (1,87)) была отнесена к категории от легкой до умеренной, что привело к TSS 9,97. Все симптомы значительно улучшились от осмотра 1 к осмотру 2 ($p < 0,001$) и снова к последнему осмотру 3 ($p < 0,001$) (рис. 4a,b). Пациенты, получавшие монотерапию, показали значительно более низкую оценку симптомов ($p = 0,023$) и меньшую вариабельность эффекта ($p = 0,001$) в конце лечения по сравнению с теми, кто получал сопутствующее лечение (рис. 4c,d). Исходная средняя выраженность отдельных симптомов воспаления (конъюнктивита (1,33), симптомов синусита (0,66) и обструктивных расстройств дыхательных путей (0,67)) оценивалась как отсутствующая или легкая и значительно снижалась на фоне терапии Ze 339 ($p < 0,01$). TSS воспалительных симптомов на первом осмотре составила 2,8 и значительно снизилась до 1,16 на втором осмотре и 0,5 на третьем осмотре. Снижение TSS было статистически значимым между всеми осмотрами; ($p < 0,001$) (рис. 5a, б). У пациентов, получавших монотерапию Ze 339 и комбинированную терапию, наблюдалось улучшение симптомов воспаления (рис. 5c,d).

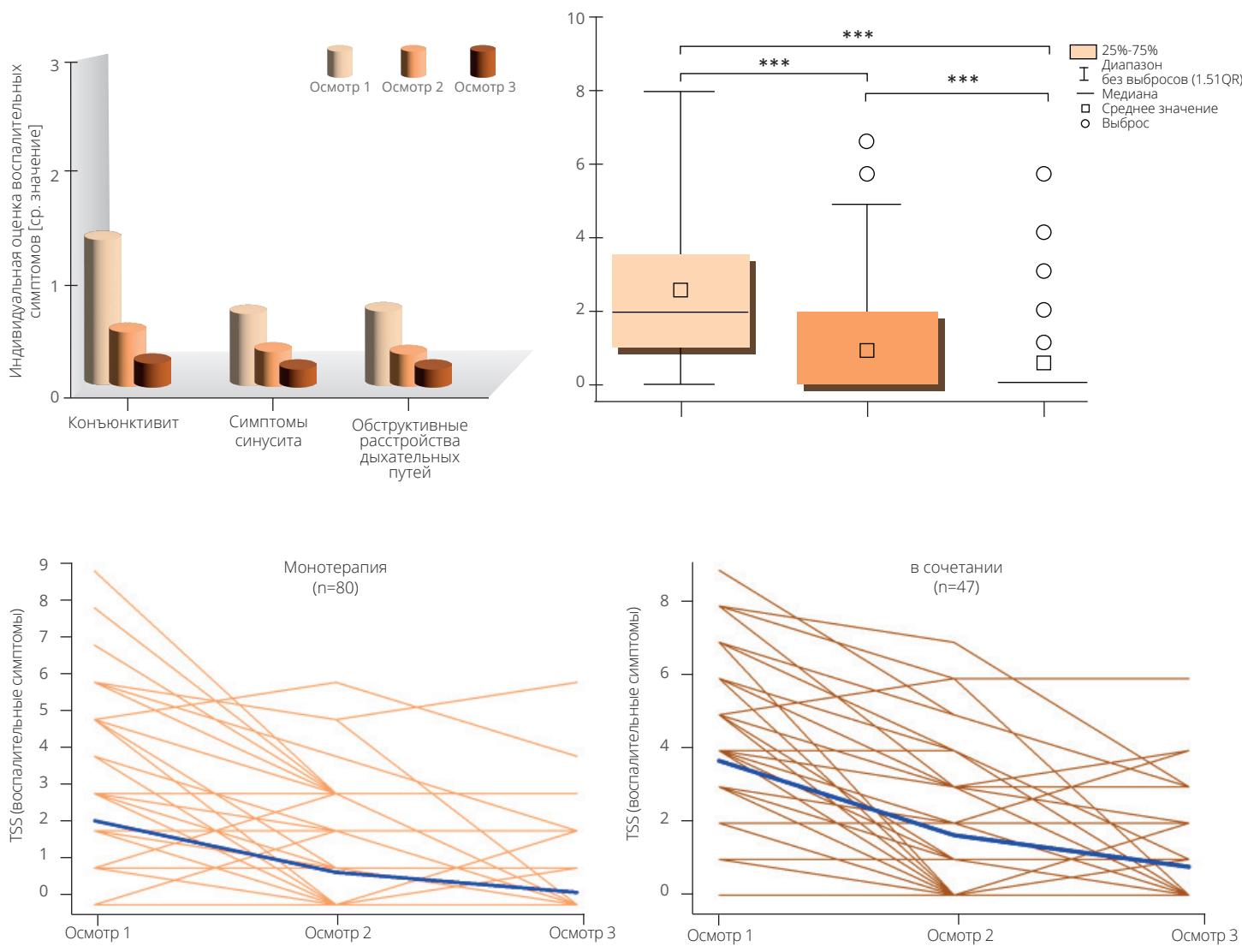


Рисунок 5.

Эффект лечения в зависимости от продолжительности лечения: (а) отдельные симптомы воспаления для всех шкал оценок симптомов были взаимно значимыми между осмотрами ($p < 0,01$); (б) блок-схема шкалы общей оценки воспалительных симптомов (TSS); (в) временная динамика индивидуальных значений воспалительной TSS у участников исследования, получавших монотерапию Ze 339; (д) Временная динамика индивидуальноq воспалительноq TSS у участников исследования, получавших сопутствующую терапию. Синие линии указывают среднее значение TSS.

2.5. Продолжительность лечения

Минимальная продолжительность лечения не была указана и определялась врачом или пациентом. Продолжительность лечения рассчитывали от начала до конца исследования или по указанию врача при последнем осмотре ($n = 139$). Пациенты находились на лечении в течение периода от 3 до 217 дней. Средняя продолжительность терапии составила 63 дня, и 75% пациентов получали лечение в течение минимум 4 недель (рисунок 6). Кроме того, 67 пациентов решили продолжить терапию после окончания исследования, а 20 пациентов использовали Ze 339 в качестве препарата резервного ряда; после прекращения терапии.

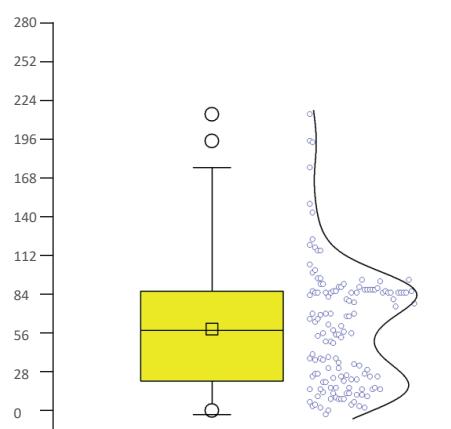


Рисунок 6.
Блок-схема продолжительности лечения (дни).
Отдельные значения представлены бимодальной кривой плотности распределения ($n = 139$). Данные показывают, что примерно 75% пациентов лечились более 28 дней.

2.6. Влияние на качество жизни

Влияние АР на повседневную жизнь оценивалось по пяти показателям качества жизни (QoL). Средний балл по этим пунктам (нарушения сна (0,91), утомляемость в течение дня (1,2), трудности с концентрацией внимания (0,95), ухудшение спортивной деятельности (1,05) и нарушение повседневной деятельности (0,97)) взаимно значимо улучшились при лечении Ze 339 ($p < 0,001$). TSS показателей качества жизни улучшилась с 5,23 при 1-м осмотре до 1,85 при 2-м осмотре и 0,63 при 3-м осмотре ($p < 0,001$) (рисунок 7a,b). У пациентов, получавших монотерапию Ze 339 и комбинированную терапию, наблюдалось улучшение симптомов качества жизни (рисунок 7c,d).

2.7. Эффективность при других аллергических и атопических симптомах

Помимо снижения АР, терапия Ze 339 также принесла пользу пациентам с сопутствующими атопическими заболеваниями. В целом количество пациентов без других симптомов атопических заболеваний достоверно увеличилось от 1-го осмотра (59,5%) ко 2-му осмотру (78,6%) и далее к 3-му осмотру (88,5%). Кроме того, количество пациентов, страдающих другими симптомами атопических заболеваний, непрерывно снижалось от 1-го к 3-му осмотру. (Рино-)синусит ($p < 0,001$), (аллергическая) астма ($p < 0,001$) и атопический дерматит ($p < 0,003$) значительно снизились при терапии Ze 339 (рисунок 8).

2.8. Переносимость

В целом врачи были очень удовлетворены началом действия (2,3), общей эффективностью (2,4), безопасностью (2,9) и соблюдением режима лечения (2,7). Противоаллергическое (2,4) и противовоспалительное действие (2,3) Ze 339 было убедительным. Кроме того, 85,4% (2-й осмотр) и 94% (3-й осмотр) пациентов оценили концепцию терапии как успешную и были особенно удовлетворены началом действия лечения. Сравнение удовлетворённости между подгруппами (монотерапия и сопутствующее лечение) не выявило существенных различий, за исключением улучшения качества жизни. Пациенты, получавшие монотерапию Ze 339, были значительно более удовлетворены ($p < 0,01$), чем пациенты, получавшие сопутствующее лечение.

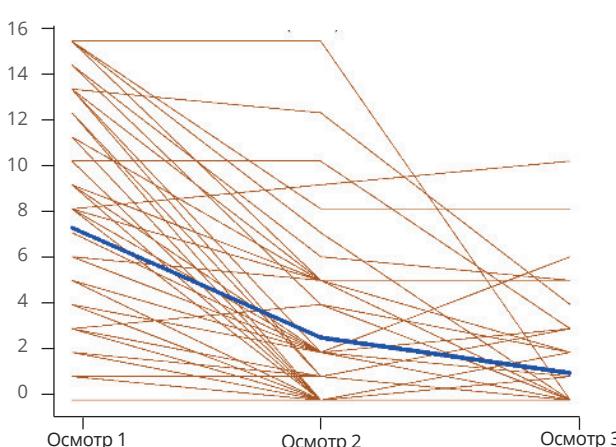
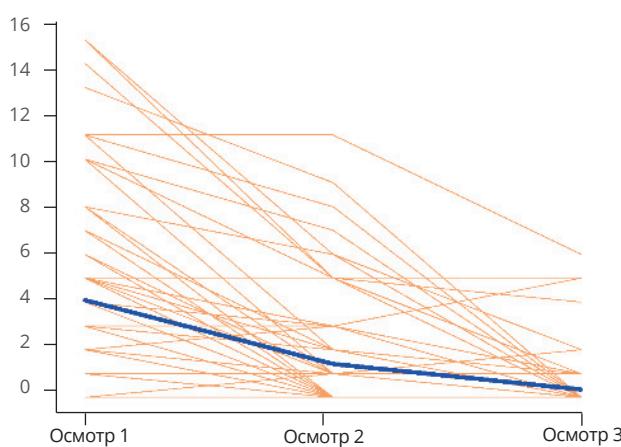
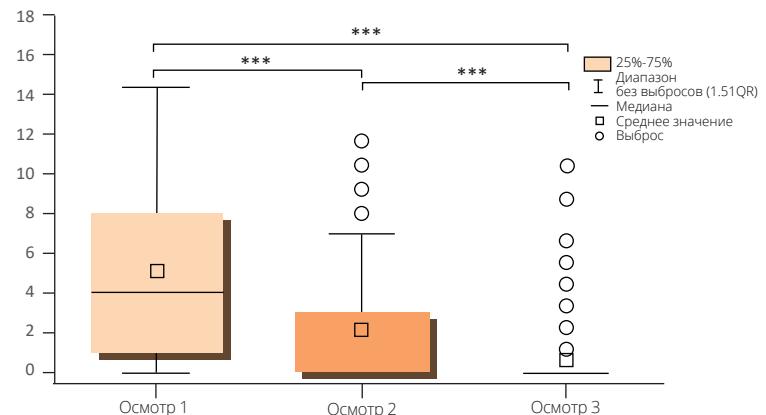
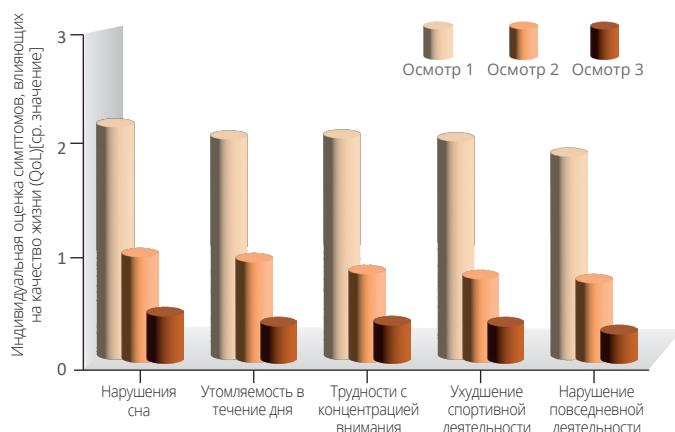


Рисунок 7.

Влияние на качество жизни (QoL): (а) отдельные показатели качества жизни между осмотрами; (б) блок-схема общей шкалы оценки симптомов качества жизни (TSS); (с) временная динамика индивидуальных значений QoL TSS для участников исследования, получавших монотерапию Ze 339; (д) временная динамика индивидуального показателя качества жизни TSS у участников исследования, получавших сопутствующую терапию. Синие линии указывают среднее значение TSS.

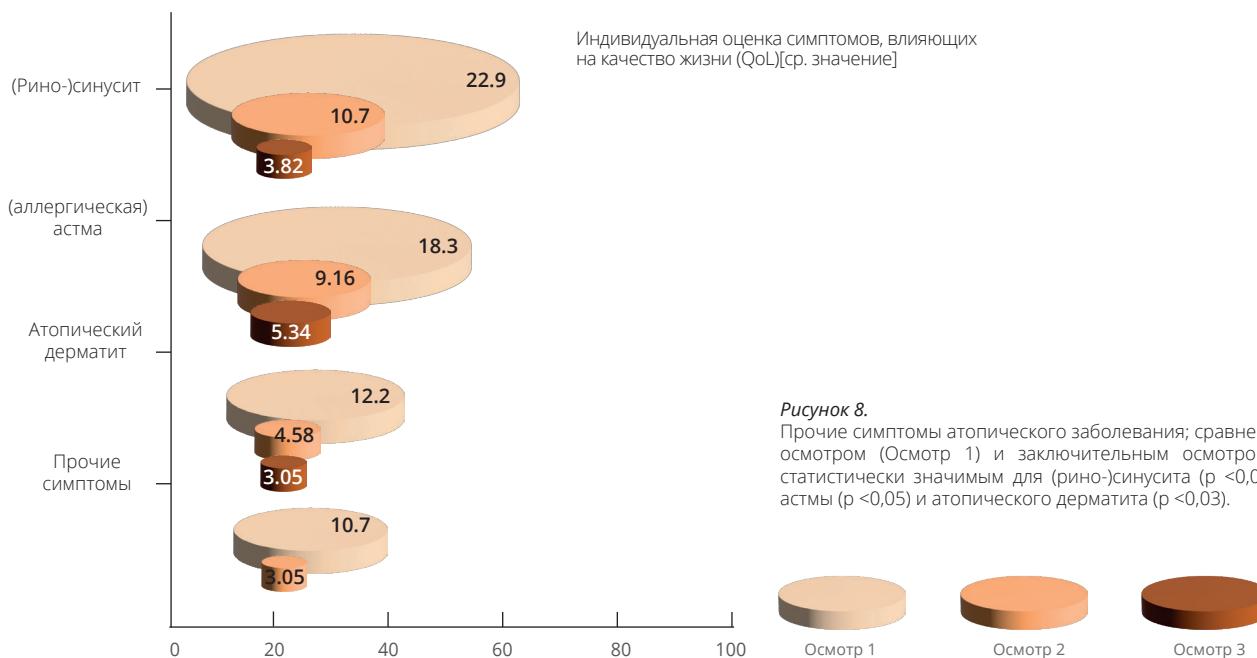


Рисунок 8.

Прочие симптомы атопического заболевания; сравнение между исходным осмотром (Осмотр 1) и заключительным осмотром (Осмотр 3) было статистически значимым для (рино-)синусита ($p < 0,003$), (аллергической) астмы ($p < 0,05$) и атопического дерматита ($p < 0,03$).

Лечение Ze 339 переносилось хорошо: только у трёх пациентов наблюдалось четыре нежелательных явления: все нежелательные явления были несерьёзными и были в основном со стороны желудочно-кишечного тракта (у одного пациента наблюдалась тошнота, у одного пациента тошнота и недомогание и у одного пациента – боль в животе). Никакого лечения не потребовалось. Все возникшие нежелательные явления были ранее известны и уже были включены в инструкцию по применению лекарственного средства.

3. ОБСУЖДЕНИЕ

АР часто возникает в детстве, причем его в основном диагностирует врач. У небольшого числа пациентов состояние улучшается в подростковом возрасте, но симптомы часто повторяются в раннем взрослом возрасте [24]. АР – хроническое заболевание со значительными ремиссиями и рецидивами. Таким образом, высокий процент пациентов страдают от этого заболевания на протяжении всей жизни и хорошо осведомлены о своих симптомах [1]. Симптомы АР могут поражать нос, глаза и уши. Наиболее распространёнными симптомами являются зуд в носу, заложенность носа, насморк, чихание, зуд в глазах, жжение и слёзотечение [25].

Помимо избегания аллергенов и длительной иммунотерапии, широко распространено использование пероральных и интраназальных препаратов при симптомах АР. При легкой форме АР предпочтительными препаратами считаются антигистаминные препараты, симпатомиметики или антагонисты лейкотриенов [26]. Интраназальные глюкокортикоиды представляют собой наиболее эффективный метод лечения среднетяжёлой формы АР. Кроме того, следует рассмотреть возможность применения пероральных или интраназальных антигистаминных препаратов и симпатомиметиков или антагонистов лейкотриенов [27]. Лечение интраназальными кромонами может быть полезным для некоторых пациентов из-за лёгких побочных эффектов, но его эффективность ограничена. Местно применяемые антигистаминные препараты являются разумным выбором для пациентов, симптомы которых ограничиваются носом и глазами. Для терапии пероральными антигистаминными препаратами следует выбирать более новые антигистаминные препараты из-за их лучшего профиля побочных эффектов [26,27].

Целью данного неинвазивного обсервационного исследования была оценка эффективности и безопасности Ze 339 у пациентов с ранними аллергическими и поздними воспалительными симптомами АР в условиях повседневной практики. За исключением первичного диагноза, пациенты специально не отбирались, и лечение полностью оставалось на усмотрение ответственного врача.

Эффективность и безопасность Ze 339 при лечении сезонного АР были продемонстрированы в нескольких контролируемых клинических исследованиях [14,15,21]. Можно продемонстрировать, что Ze 339 сопоставим с антигистаминными препаратами по своей эффективности и безопасности [15]. Большинство нежелательных явлений в этих исследованиях имели лёгкую и умеренную интенсивность в группах лечения. Относительная частота тяжёлых нежелательных явлений, возникших во время лечения, была ниже для покрытых плёночной оболочкой таблеток *P. Hybridus* по сравнению с плацебо и фексофенадином и аналогична относительной частоте в группе цетиризина [14]. Кроме того, Ze 339 не проявлял седативных побочных эффектов обычных антигистаминных препаратов [14,15].

Было показано, что Ze 339 обладает двойным механизмом действия. Ze 339 оказывает противоаллергическое и противовоспалительное действие посредством ингибиования биосинтеза лейкотриенов и провоспалительных медиаторов (например, LTB4, IL-8, гистамина) на ранней фазе ответа, а также на поздней фазе ответа и за счёт ингибиции высвобождения внутриклеточного кальция. Это подтверждено как доклиническими, так и клиническими исследованиями [17,19,20].

Очевидно, что данное исследование имеет некоторые ограничения. Исследование носило исследовательский характер, и мы проверили множество гипотез, не контролируя общую частоту ошибок 2-го типа, поэтому все результаты следует интерпретировать соответствующим образом. Поскольку это было обсервационное исследование, показания к лечению, дозировка, сопутствующие препараты и продолжительность были неоднородными. Кроме того, не была включена предварительно определенная контрольная группа. Тем не менее, пациентов, участвовавших в настоящем исследовании, можно разделить на две отдельные группы: 58,5% получали во время первого осмотра монотерапию Ze 339, а 41,5% получали сопутствующую терапию в дополнение к Ze 339. Сопутствующие препараты включали антигистаминные препараты (55,7%), глюкокортикоиды (26,8%), симпатомиметики (8,4%), антагонисты лейкотриенов (0,8%) или их комбинации (4,4%). Для пациентов группы, получавшей сопутствующую терапию, в данном исследовании рассматривались только фармакологически активные препараты для лечения аллергического ринита и/или обструктивных симптомов. Интересно, что у пациентов, получавших монотерапию, наблюдалась значительно более низкая аллергическая TSS ($p = 0,023$) и меньшая вариабельность TSS ($p = 0,001$) в конце лечения по сравнению с теми, кто получал сопутствующее лечение. Этот результат указывает на то, что монотерапия была как минимум столь же эффективна, как и сопутствующее лечение.

Общая более длительная продолжительность лечения может быть объяснена высоким процентом согласия (93,9% на третьем осмотре) на лечение Ze 339.

Текущее исследование не выявило никаких проблем с безопасностью и не наблюдалось никаких признаков толерантности. Диапазон и частота возникновения побочных эффектов были очень небольшими, а профиль взаимодействия с другими лекарственными средствами был благоприятным. Таким образом, Ze 339 подходит для самостоятельного лечения АР, поскольку пациент способен отслеживать симптомы и прогресс без медицинского наблюдения. Кроме того, продукт имеет очень низкий потенциал злоупотребления и имеет хорошо описанную частоту побочных эффектов, которые обычно относятся к лёгким.

4. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

4.1. План исследования

Исследование проводилось как открытое проспективное неинвазивное обсервационное исследование с участием 62 врачей общей практики и медицинских специалистов (аллергологов) в Швейцарии. Пациенты были набраны во время пика сезона сенной лихорадки в Швейцарии (март-июнь 2012 и 2013 гг.). Данные были собраны в период с марта 2012 года по октябрь 2013 года.

4.2. Этика

Согласно швейцарскому законодательству, поскольку исследование было неинтервенционным, обсервационным, разрешение Швейцарского агентства по терапевтической продукции Swissmedic не требовалось. Однако из-за своего многоцентрового характера исследование было рассмотрено и одобрено 11 независимыми местными государственными комитетами по этике в Швейцарии. Все пациенты перед участием подписали письменную форму информированного согласия на использование данных, связанных с исследованием. Ответственные врачи были свободны в выборе медикаментозного лечения и дозировок. Никаких дополнительных диагностических и терапевтических вмешательств к стандарту медицинской помощи не требовалось. Никакие данные о пациентах, которые могли бы быть использованы для идентификации пациентов, не были записаны. Исследование соответствовало требованиям STROBE к когортным исследованиям для усиления отчетности об наблюдательных исследованиях в эпидемиологии [28].

4.3. Исследуемый препарат

Ze 339, CO₂-экстракт (соотношение лекарственного средства и экстракта = 50-100:1) из листьев *Petasites Hybridus* L., зарегистрирован для лечения симптомов сенной лихорадки (аллергического ринита) и связанных с ними симптомов со стороны глаз, носа и горла. Таблетки, покрытые плёночной оболочкой, содержали 20-40 мг CO₂-экстракта Ze 339, что соответствует 8 мг петазинов. Испытуемая партия Ze 339 содержала следующие компоненты: петазины общие (в исследуемой партии: петазин - 18,9%, изопетазин - 15,4% и неопетазин - 2,1% соответственно) и жирные кислоты общие (34,0%). Остальные 29,6% содержали другие компоненты (например, эфирные масла, стерины, минералы и витамины). Отпечаток Ze 339, полученный методом ВЭЖХ, представлен в дополнительных материалах (Рисунок S1).

В данном исследовании использовались только коммерчески доступные лекарственные средства – лекарственный препарат **Тесалин**, производство Max Zeller, Швейцария.

4.4. Участники

4.4.1. Критерии включения

Все пациенты, у которых были симптомы острого аллергического ринита и которым была назначена лекарственная терапия, подходили для включения в исследование. Кроме того, обязательным было подписание формы информированного согласия.

4.4.2. Критерий исключения

Не было никаких особых критериев исключения, особенно никаких ограничений в отношении сопутствующих заболеваний, лекарств и методов лечения. Помимо первичного диагноза, пациенты не отбирались, а лечение полностью оставалось на усмотрение ответственного врача.

4.5. Измерение результатов

Данные были собраны во время трёх документированных осмотров каждого пациента (см. Рисунок 1). Промежуточный осмотр (Осмотр 2) было предложено провести через 2–4 недели после исходного осмотра (Осмотр 1). Заключительный осмотр (Осмотр 3) было предложено провести примерно через 2–4 месяца после промежуточного осмотра (Осмотр 2). При скрининге и включении (Осмотр 1) записывались демографические данные и история болезни. При всех осмотрах требовалась оценка тяжести АР, воспалительных симптомов и качества жизни (QoL). Тринадцать симптомов были записаны по шкале от 0 (отсутствие) до 10 (невыносимость). Симптомы можно разделить на пять противоаллергических (ринорея, заложенность носа, зуд в носу, чихание и зуд в глазах), три противо-воспалительных (конъюнктивит, симптомы синусита и обструктивное расстройство дыхательных путей) симптома, а также пять показателей качества жизни (нарушение сна, утомляемость в течение дня, трудности с концентрацией внимания, ухудшение спортивной деятельности и ухудшение повседневной деятельности). Шкала оценки была преобразована в 4 категории: 0 = отсутствует (соответствует 0–1), 1 = лёгкая (2–4), 2 = умеренная (5–7) и 3 = тяжёлая (8–10), согласно предложению недавнего руководства FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США) [30] по изучению противоаллергических препаратов. В ходе осмотров исследователем фиксировались нежелательные явления (НЯ), дальнейшее лечение, сопутствующие симптомы атопических заболеваний, приём медикаментов, удовлетворённость пациента и врача эффективностью лечения, а также удовлетворённость врача переносимостью лечения.

Демографические параметры и параметры безопасности оценивались для каждого пациента, включённого в исследование. Все пациенты с полностью документированным осмотром 1 и осмотром 2 (независимо от того, получали ли они Ze 339 или нет) были включены в статистический анализ в соответствии с подходом, основанным на намерении лечиться (ITT). Все пациенты с полностью документированным осмотром 1 были включены в анализ безопасности. Наиболее важные переменные эффективности и безопасности были проанализированы при сравнении осмотра 1 и осмотра 2. Пациентов, получавших лечение Ze 339 до последнего осмотра, анализировали на эффективность (TSS) и безопасность.

4.6. Статистический анализ

В исследование планировалось включить 300 пациентов. Это число было основано не на формальной оценке размера выборки, а на практических соображениях и сезоне сенной лихорадки. Описательный статистический анализ всех записанных данных проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics для Windows, версия 24.0, Армонк, Нью-Йорк, США. Графический анализ проводился с использованием программного обеспечения Origin 2018, OriginLab Corp., Нортгемптон, Массачусетс, США. Исследовательский описательный анализ включал количество наблюдений (n), среднее значение, стандартное отклонение (SD), медиану, минимум (Min) и максимум (Max). Различия в частоте между исследуемыми подгруппами анализировались с помощью критерия Хи-квадрат или точного критерия Фишера, в зависимости от ситуации. Изменения TSS от осмотра 1 к осмотру 2, от осмотра 2 к осмотру 3 и от осмотра 1 к осмотру 3 анализировались с помощью двустороннего непараметрического критерия знакового ранга Уилкоксона. Различия в дисперсии эффектов лечения проверяли с помощью теста Левена. Для повторных испытаний значения p были скорректированы с учётом кратности испытаний с использованием поправки Бонферрони. Все значения p <0,05 считались значимыми.

5. Выводы

В заключение, в данном неинвазивном обсервационном исследовании может быть подтверждена эффективность лекарственного препарата **Тесалин** (экстракт листьев *P. Hybridus*, Ze 339) для лечения ранних аллергических и поздних воспалительных симптомов аллергического ринита. Исследование также выявило новые данные о средней продолжительности лечения и предпочтительной дозе Ze 339, принимаемой пациентами (две таблетки в день).

Дополнительные материалы: следующие материалы доступны в сети Интернет по адресу <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/3/180/s1>, рисунок S1: отпечаток Ze 339, полученный методом ВЭЖХ.

Вклад авторов: концептуализация, С.Н. и К.Ц.; методология, С.Н., К.Ц. и Ю.Д.; написание — первоначальный вариант, М.Б., Ю.У. и Ю.Д.; написание-рецензирование и редактирование, В.Б. Все авторы прочитали и согласились с опубликованной версией рукописи.

Финансирование: исследование финансировалось компанией Max Zeller Soehne AG (Макс Целлер Зёнэ АГ), CH-8590 Романсхорн, Швейцария.

Заявление Институционального наблюдательного совета: исследование было рассмотрено и одобрено 11 независимыми местными государственными комитетами по этике в Швейцарии.

Заявление об информированном согласии: все пациенты перед участием подписали письменную форму информированного согласия на использование данных, связанных с исследованием.

Заявление о доступности данных: данные доступны по запросу у авторов.

Благодарности: авторы благодарят исследовательскую группу за их ценный вклад: Кристиана Циммермана и лечащих врачей. Мы благодарим Лоренцо Хесса (Brunner & Hess Software AG (Бруннер унд Хесс Софтвэ АГ)) за управление данными и статистический анализ.

Конфликт интересов: авторы являются сотрудниками компании Max Zeller Soehne AG (Макс Целлер Зёнэ АГ), CH-8590 Романсхорн, Швейцария, производителя Ze 339.

Использованная литература

1. Буске, Ж.; Анто, Дж.М.; Бахерт, К.; Баардини, И.; Боснич-Антицевич С.; Уолтер Каноника, Г.; Мелен, Э.; Паломарес, О.; Скэддинг, Г.К.; Тогиас, А.; и другие. Аллергический ринит. Журнал «Nature Reviews Disease Primers», 2020, 6, 95. [CrossRef]
2. Беннингер, М.; Фаррар, Дж.Р.; Блейс, М.; Чиппс, Б.; Фергюсон, Б.; Кроуз, Дж.; Марпл, Б.; Стормс, В.; Калинер, М. Оценка одобренных лекарств для лечения аллергического ринита в США: научно обоснованный обзор эффективности при назальных симптомах по классам. Журнал «Annals of Allergy, Asthma and Immunology» 2010, 104, 13-29. [CrossRef]
3. Окано, М. Механизмы и клиническое значение глюкокортикоидов при лечении аллергического ринита. Журнал Clinical and Experimental Immunology. 2009, 158, 164-173. [CrossRef] [PubMed]
4. Чипранди, Г.; Чирилло, И.; Клерси, К.; Марселья, Г.Л.; Каймми, Д.; Виззакаро, А. Заложенность носа является ключевым симптомом у пациентов с сенной лихорадкой. Журнал «Otolaryngology–Head and Neck Surgery». 2005, 133, 429–435. [CrossRef]
5. Брожек Дж.Л.; Буске, Ж.; Агаче, И.; Агарвал, А.; Бахерт, К.; Боснич-Антицевич С.; Бриньяделло-Петерсен, Р.; Каноника, Г.В.; Казале, Т.; Шаванн, Н.Х.; и другие. Рекомендации по аллергическому риниту и его влиянию на астму (ARIA), пересмотренные рекомендации 2016 г. Журнал «Journal of Allergy and Clinical Immunology», 2017, 140, 950-958. [CrossRef] [PubMed]
6. Пассали, Д.; Чинги, К.; Страффа, П.; Пассали, Ф.; Мюлюк, Н.Б.; Беллусси, М.Л. Международное исследование аллергического ринита: результаты исследований в 4 географических регионах. Журнал «Asia Pacific Allergy». 2018, 8, изд.7. [CrossRef] [PubMed]
7. Буске, Ж.; Ван Каувенберг, П. Аллергический ринит и его влияние на астму (ARIA) в сотрудничестве со Всемирной организацией здравоохранения. Журнал «Primary Care Respiratory Journal». 2002, 11, 18-19. [CrossRef]
8. Озаровский, М.; Пшистанович, Дж.; Адамчак, А. Фитохимические, фармакологические и клинические исследования Petasites Hybridus (L.), Гертнер, П.Г.; Мейер, Б. и Шербиус, Дж., Обзор. Журнал «Herba Polonica». 2013, 59, 108–128. [CrossRef]
9. Нойман, М.Г.; Коэн, Л.; Оприс, М.; Нанай, Р.М.; Хёндгин, Дж. Гепатотоксичность пирролизидиновых алкалоидов. Журнал «Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences» 2015, 18, 825-843. [CrossRef] [PubMed]
10. Аллгайер, К.; Франц, С. Оценка риска при использовании лекарственных средств растительного происхождения, содержащих пирролизидиновые алкалоиды. Журнал «Regulatory Toxicology and Pharmacology». 2015, 73, 494–500. [CrossRef]
11. Шенк А.; Зиверт, Б.; Тофф, С.; Дрю, Дж. UPLC TOF MS для чувствительного количественного определения встречающихся в природе пирролизидиновых алкалоидов в экстракте Petasites Hybridus (Ze 339). Журнал «Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences», 2015, 997, 23-29. [CrossRef] [PubMed]
12. Вильди, Э.; Лангер, Т.; Шаффнер, В.; Бутер, К.Б. Количественный анализ петазина и пирролизидиновых алкалоидов в листьях и корневищах растений Petasites Hybridus, выращенных *in situ*. Журнал «Planta Medica». 1998, 64, 264–267. [CrossRef]
13. Джайлз, М.; Ульбрихт, К.; Хальса, К.П.С.; Дефранко Киркууд, К.; Парк, К.; Баш, Э. Белокопытник: Систематический обзор, основанный на фактических данных, проведенный исследовательским сообществом по естественным стандартам. Журнал «Journal Of Herbal Pharmacotherapy». 2005, 5, 119-143. [CrossRef] [PubMed]
14. Шаповал А.; Группа исследования петазинов. Рандомизированное контролируемое исследование белокопытника и цетиризина для лечения сезонного аллергического ринита. Журнал «The BMJ» 2002, 324, 144–146. [CrossRef]
15. Шаповал А. Лечение интермиттирующего аллергического ринита: проспективное рандомизированное плацебо- и антигистаминно-контролируемое исследование экстракта белокопытника Ze 339. Журнал «Phytotherapy Research». 2005, 19, 530–537. [CrossRef]
16. Томет, О.А.; Саймон, Х.Ю. Петазины в лечении аллергических заболеваний: результаты доклинических и клинических исследований. Журнал «International Archives of Allergy and Immunology». 2002, 129, 108-112. [CrossRef] [PubMed]
17. Томет, О.А.Р.; Висманн, Ю.Н.; Шаповал, А.; Бизер, К.; Саймон, Х.Ю. Роль петазина в потенциальной противовоспалительной активности растительного экстракта Petasites Hybridus. Журнал «Biochemical Pharmacology». 2001, 61, 1041-1047. [CrossRef]
18. Томет, О.А.Р.; Шаповал, А.; Гейниш, И.В.; Висманн, Ю.Н.; Саймон, Х.Ю. Противовоспалительная активность экстракта Petasites Hybridus при аллергическом рините. Журнал «International Immunopharmacology». 2002, 2, 997-1006. [CrossRef]
19. Стейерт, С.А.; Зисслер, Ю.М.; Чакер, А.М.; Эссер-фон-Бирен, Дж.; Дитглейн, Д.; Герт, Ф.; Джакверт, К.А.; Пионтек, Г.; Цанер, К.; Древе, Ю.; и другие. Противовоспалительное действие фитопрепарата петазина Ze339 опосредовано ингибирированием пути STAT. Журнал «Biofactors» 2017, 43, 388-399. [CrossRef] [PubMed]
20. Думитру А.Ф.; Шамджи, М.; Вагенманн, М.; Хиндерсин, С.; Шекенбах, К.; Грэве, Дж.; Кленцнер, Т.; Хесс, Л.; Небель, С.; Циммерманн, К.; и другие. Бутеноатный комплекс петасола (Ze 339) более эффективно снимает заложенность носа, вызванную аллергическим ринитом, чем дезлоратадин. Журнал «Journal of Allergy and Clinical Immunology». 2011, 127, 1515-1521. [CrossRef] [PubMed]
21. Шаповал А.; Группа исследования петазинов. Белокопытник Ze339 для лечения интермиттирующего аллергического ринита: дозозависимая эффективность в проспективном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании. Журнал «Archives of Otorhinolaryngology–Head & Neck Surgery». 2004, 130, 1381-1386. [CrossRef] [PubMed]
22. Кауфлер Р.; Поласек, В.; Браттстрём, А.; Кеттер, У. Эффективность и безопасность экстракта белокопытника Ze 339 при сезонном аллергическом рините: пострегистрационное наблюдательное исследование. Журнал «Advances in Therapy». 2006, 23, 373–384. [CrossRef] [PubMed]
23. Линнеберг А.; Дам Петерсен, К.; Хан-Педерсен, Дж.; Хаммерби, Э.; Серуп-Хансен, Н.; Боксалл, Н. Трудности аллергических респираторных заболеваний: систематический обзор. Журнал «Clinical and Molecular Allergy» 2016, 14, 12. [CrossRef] [PubMed]
24. Розарио, К.С.; Мурриета-Агуттес, М.; Розарио, Н.А. Аллергические риниты: влияние на качество жизни подростков. Журнал «European Annals of Allergy and Clinical Immunology». 2020. [CrossRef] [PubMed]
25. Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии (ЕААИКИ). Глобальный атлас аллергического ринита и хронического риносинусита; Акдис, К.А., Хеллингс, П.В., Агаче, И., ред.; Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии: Цюрих, Швейцария, 2015.
26. Клиmek Л.; Сперл, А.; Беккер, С.; Мосгес, Р.; Томазич, П.В. Современные стратегии лечения аллергического ринита. Журнал «Expert Opinion on Pharmacotherapy». 2019, 20, 83-89. [CrossRef]
27. Клиmek Л.; Муллол, Дж.; Хеллингс, П.; Геверт, П.; Мосгес, Р.; Фоккенс, В. Последние фармакологические разработки в лечении круглогодично-го и персистирующего аллергического ринита. Журнал «Expert Opinion on Pharmacotherapy». 2016, 17, 657-669. [CrossRef] [PubMed]
28. фон Эльм, Э.; Альтман, Д.Г.; Эgger, М.; Покок, С.Дж.; Гоцше, П.К.; Ванденбрук, Дж.П.; Инициатива STROBE (Повышение качества отчётности обсервационных исследований в эпидемиологии). Заявление «Укрепление отчетности по обсервационным исследованиям в эпидемиологии» (STROBE): Рекомендации в отношении отчетности по обсервационным исследованиям. Журнал «The BMJ» 2007, 335, 806-808. [CrossRef] [PubMed]
29. Эйдин А.А.; Зербес, В.; Парлар, Х.; Летцель, Т. Белокопытник лекарственный (Petasites): Аналитический и физиологический (обзор). Журнал «Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis». 2013, 75, 220-229. [CrossRef]
30. FDA (Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств США). Руководство для промышленности: Аллергический ринит: Программы клинических разработок лекарственных препаратов – проект руководства; Министерство здравоохранения и социальных служб США: Вашингтон, округ Колумбия, США, 2018; стр. 1-19.