

Nasodren®

na zánět nosních dutin
zánět středního ucha
v pooperační péči

Produktová Monografie



HARTINGTON
PHARMACEUTICAL



"Nasodren" for Rhinosinusitis and inflammation of the upper-respiratory tract".

© 2009 Hartington Pharma Ltd



Při vydání poskytli svou pomoc Steve Clissold a Kerry Dechant, Content Ed Net, Madrid.

Přestože překladu obsahu této publikace byla věnována značná péče, společnost ED Net nezodpovídá za její obsah ani není odpovědná za chybně zveřejněné informace, opomenutí, či nepřesnosti s originálem a nenese jakékoliv z toho vyplývající následky. Před preskripcí ověřte schválené informace o výrobku.

Obsah

1. Úvod	5
2. Historie bramboříku	9
3. Popis výrobku: Nasodren®	10
4. Chemické vlastnosti, kvalita a výroba Nasodrenu®	12
5. Mechanismus účinku	14
6. Klinické zkušenosti s Nasodrenem®	18
6.1 Klinická účinnost při zánětu nosních dutin	
6.2 Klinické studie při pooperační péči	
6.3 Klinické studie při zánětu středního ucha	
6.4 Studie endoskopických nálezů	
7. Snášenlivost a bezpečnost Nasodrenu® v klinické praxi	40
8. Místo Nasodrenu® v léčbě	42
9. Odkazy	45
10. Příbalová informace	48



1. Úvod

Zánět vedlejších nosních dutin (sinusitida) je jednou z nejčastěji se vyskytujících nemocí v otorinolaryngologické klinické praxi. Jelikož jsou sliznice nosní dutiny přilehlé ke sliznicím vedlejších nosních dutin a podléhají stejným zánětlivým procesům, je izolovaná sinusitida bez zánětu nosní sliznice velmi vzácná. Proto pro toto onemocnění užíváme přesnější termín - zánět nosních dutin. Je to jedno z nejběžnějších onemocnění, při kterém pacienti vyhledávají lékařskou péči. Ze statistik vyplývá, že toto onemocnění postihuje 2 až 16 % populace⁽¹⁻⁶⁾, což z něj činí závažný zdravotní problém, na nějž jsou vynakládány významné zdroje ze zdravotní péče a značné finanční náklady.^(2, 6-8)

U jednotlivých pacientů může být příčinou zánětu nosních dutin zejména alergický terén. U nealergických se jedná o infekční nebo smíšený zánět, někdy vyplývající z imunitní nedostatečnosti, jež může být vrozená nebo získaná.⁽¹⁾ Nejběžnější lokalita zánětu je v dutinách čelistních. Zánět se může rovněž vyskytovat - v pořadí podle klesající častosti - v číchoých, čelních a klínových dutinách (Obr. 1).

OBRAZEK 1. ZNÁZORNĚNÍ
NOSNÍ DUTINY,
ZOBRAZUJÍCÍ UMÍSTĚNÍ
ČTYŘ PÁRŮ VEDLEJŠÍCH
NOSNÍCH DUTIN
(ZDROJ: [HTTP://WWW.GHORAYEB.COM/ANATOMYSINUSES.HTML](http://WWW.GHORAYEB.COM/ANATOMYSINUSES.HTML))



V roce 2007 spatřila světlo světa strategie Evropské akademie alergologie a klinické imunologie (EAACI) pod pojmem: „Evropský konsenzus o rinosinusitidě a nosní polypóze“ nebo-li EP3OS⁽⁷⁾, kterou schválila a zavedla Evropská rinologická společnost (ERS). Tato směrnice v duchu se současným trendem nastavila management onemocnění v souladu s nejnovějšími nové poznatky o zánětu nosních dutin a nosních polypech

od diagnostiky, až po možnosti současné dostupné léčby. Směrnice je koncipována jak pro specialisty (alergology, otolaryngology, odborníky na plicní choroby, atd.), tak i pro praktické lékaře.⁽⁵⁾ Klinická definice zánětu nosních dutin (včetně nosní polypózy) podle směrnic EP3OS je uvedena v poli 1.

ZÁNĚT NOSU A VEDLEJŠÍCH NOSNÍCH DUTIN,
CHARAKTERIZOVANÝ DVĚMA NEBO VÍCE NÁSLEDUJÍCÍMI
SYMPTOMY: UCPÁNÍ/NEPRŮCHODNOST, SEKRECE, LÍCNÍ
BOLESTI NEBO TLAK, ZTRÁTA ČICHU

POLE 1. KRITÉRIA EP3OS
PRO POZITIVNÍ DIAGNÓZU
ZÁNĚTU NOSNÍCH
DUTIN/NOSNÍ POLYPÓZY.¹⁴

A TAKÉ

ENDOSKOPICKÝ NÁLEZ (POLYPY, HLENOHNISAVÝ SEKRET
ZE STŘEDNÍHO MEATU, OTOK/SLIZNÍČNÍ
PŘEKÁŽKA PŘEDVŠÍM VE STŘEDNÍM MEATU)

A / NEBO

ZMĚNY ZOBRAZENÉ POČÍTAČOVOU TOMOGRAFIÍ (SLIZNÍČNÍ
ZMĚNY V OSTIOMEATÁLNÍM KOMPLEXU A/NEBO DUTINÁCH)

V závislosti na časovém průběhu je zánět nosních dutin definován jako akutní (trvajících méně než 12 týdnů a je zcela vyléčen) nebo chronický (trvajících po dobu 12 týdnů nebo déle a obecně je spojen s akutními ataky).⁽¹⁾

Americká akademie otolaryngologie a chirurgie hlavy a krku rovněž vypracovala směrnice nejlepších metod, v nichž definuje 4 podtypy zánětu nosních dutin na základě podkladů z anamnézy pacientů a základních vyšetření zdravotního stavu (bez endoskopie, radiografie nebo bakteriální kultivace):

- Akutní (trvajících kratší dobu než 4 týdny)
- Akutní opakujících se (4 nebo více epizod ročně, přičemž každá z epizod trvá nejméně 7 dnů)
- Subakutní (trvajících 4 až 12 týdnů)
- Chronický (trvajících 12 týdnů nebo déle).

Příznaky a symptomy zánětu nosních dutin jsou klasifikovány jako závažné a méně závažné (Pole 2). Diagnóza je stanovena na základě výskytu dvou nebo více závažných příznaků nebo symptomů; jednoho závažného a dvou nebo vyššího počtu méně závažných příznaků nebo symptomů; nebo nálezu hnisavého zánětu při vyšetření.^(9, 10)

POLE 2. PŘÍZNAKY A
SYMPTOMY ZÁNĚTU
NOSNÍCH DUTIN A
PROCENTNÍ PODÍL
PACIENTŮ UDÁVAJÍCÍCH
TYTO SYMPTOMY. [6, 11]

ZÁVAŽNÉ

- UCPÁNÍ NOSU (94 %)
- NAPĚTÍ TVÁŘÍ (85 %)
- BOLEST TVÁŘE - TLAK
- -NAPLNĚNOST VE TVÁŘI (83 %)
- SEKRET/HNIS Z NOSNU (PODLE ANAMNÉZY NEBO VYŠETŘENÍ ZDRAVOTNÍHO STAVU) (82 %)
- ZHORŠENÍ ČICHU (68 %)
- HOREČKA (POUZE PŘI AKUTNÍM ZÁNĚTU NOSNÍCH DUTIN)

MÉNĚ ZÁVAŽNÉ

- ÚNAVA (84 %)
- BOLESTI HLAVY (83 %)
- BOLEST - TLAK V UCHU (68 %)
- KAŠEL (65 %)
- ZÁPACH Z ÚST (53 %)
- BOLEST ZUBŮ (50 %)
- HOREČKA (JINÁ NEŽ Z DŮVODU AKUTNÍHO ZÁNĚTU NOSNÍCH DUTIN)

Faktory, které mohou predispozičně ovlivnit normální funkci sliznice nosních dutin a tím vést k vzplanutí zánětu mohou být buď dědičné (jako v případě cystické fibrózy nebo Kartagenerova syndromu), ale častěji je to výsledek dočasného nebo trvalého poškození této sliznice v průběhu života. Takové poškození může nastat následkem infekce, znečištění prostředí, kouření (včetně pasivního kouření), nevhodné stravy či nadměrným používáním nosních sprejů s obsahem látek snižujících překrvení. U osob s alergickou rýmou, nosními polypy nebo nealergickou rýmou (dříve nazývanou vazomotorickou) je pravděpodobnější, že vznikne zánět nosních dutin v důsledku nadměrného zbytnění nosní sliznice. Predisponujícími anatomickými faktory jsou například abnormálně úzké otvory dutin nebo deformace nosní přepážky. Vzácnější příčiny chronického zánětu zahrnují imunitní nedostatečnost, cizí tělesa v nose, tumory nebo infekci čelistní dutiny rozšířením zánětu z kořene zubu horní řady. Epizodu zánětu mohou rovněž uspořádat náhlé změny atmosférického tlaku.

Mějme na paměti, že většina případů akutního zánětu nosních dutin má virový původ a jejich výskyt se výrazně zvyšuje během chřipkových epidemií nebo v ročních obdobích s výskytem akutních virových respiračních infekcí. Akutní zánět nosních dutin je zpravidla spontánně mizející stav se symptomy odeznívajícími během 5 až 7 dnů. Zhoršení transportu sekretu následkem virové infekce však připravuje živnou půdu pro druhotnou infekci bakteriemi, které se běžně vyskytují v nosních dutinách. Symptomy naznačující nasedající akutní bakteriální zánět se projeví hnisavou sekrecí, která se po 5 dnech buď zhorší nebo trvá déle než 10 dnů. Příp. se přidají další symptomy, které jsou nepřiměřené k příznakům, typicky spojeným s původní virovou infekcí horních cest dýchacích.

Akutní bakteriální zánět nosních dutin je mnohem vážnější stav než prostý virový zánět, jelikož je pravděpodobnější jeho generalizace nebo vývoj v chronické onemocnění. Proto je rychlá a účinná léčba akutního zánětu nosních dutin tolik důležitá.

Léčba zánětu nosních dutin je obecně zaměřená symptomaticky. Zahrnuje zlepšení kvality života a prevenci progresu nebo recidivy onemocnění.⁽¹⁾ U pacientů s akutním, akutním opakujícím se nebo subakutním bakteriálním zánětem dutin se léčba zpravidla sestává z antibiotik, hydratace a přípravků snižujících překrvení po dobu 7 až 14 dnů. Pacientům s chronickým onemocněním je indikován stejný režim léčby na další 4 nebo více týdnů; v případě inhalační alergie nebo podezření na ni může být rovněž podán nosní kortikosteroid. Jiné léčebné metody zahrnují výplachy nosu solným roztokem,^(1,7) antihistaminika,^(1,7) mukolytika,^(1,7) fytoterapii,^(1,7) atd. V některých zemích se uplatňuje drenáž punkcí čelistních dutin nebo odsávání sekrece z vedlejších nosních dutin za použití specializovaného katétru dutin YAMIK.⁽¹²⁾ Operace je indikována v případě extranazálního rozšíření infekce z dutin, mukokély nebo výhřezu dutiny, plísňového zánětu dutin nebo masivní nosní polypózy, která blokuje ústí dutiny. Další indikací pro operaci může být přetrvávající nebo opakující se zánět nosních dutin, který se nedaří vyléčit konzervativně.

2. Historie bramboříku

Brambořík je rostlina z čeledi prvosenkovitých (Primulaceae) a byl používán k léčení již ve starověku. Již Teofrastus ve starověkém Řecku (4.-3. století před naším letopočtem) doporučoval v léčbě katarálního zánětu nosu a bolesti hlavy vkládání směsi extraktu z bramboříku a medu do nosu (k „vyčištění hlavy“). V gruzínské listině ze 16. století David Bagrationi popsal vkládání chomáče namočeného do extraktu z bramboříku a medu (na „bolesti hlavy“), což způsobilo „vydatné nosní sekrety“. Novější zdroje označují zánět dutin, bolest hlavy, zánět mandlí a zánět ucha jako symptomy, které lze léčit hlízkami a různými recepturami šťávy z bramboříku. Například A. Rollof (v knize „Plané rostliny Kavkazu“ Tiflis, 1908, str. 152) popsal léčivý účinek šťávy získané z hlíz bramboříku, G. Zamtaradze (1949) popsal, jak používat šťávu z hlíz bramboříku k léčbě onemocnění nosohltanu.

Metody získávání extraktu z hlíz bramboříku byly popsány Gruzínskou akademií věd Institutu farmakologické chemie (Soubor knih, VIII, 113, 1956, Tbilisi). Později T. A. Jvedelidze definoval optimální parametry pro extrakci saponinů z bramboříku v dizertační práci: „Studie určitých druhů bramboříku, rostoucích na Kavkaze“. Existuje řada patentů a autorských osvědčení týkajících se léčivých účinků bramboříku. Např. na základě autorského osvědčení Z. S. Shenguelij „Získání léku s baktericidním účinkem“, SSSR, č. 833248 ze dne 26. května 1976, byl extrakt získáván z hlíz bramboříku s použitím žaludeční šťávy jako stabilizátoru. Podle patentu Ruské federace č. 2090267 ze dne 2. března 1993 uděleného V. A. Senkovovi na „Jak vyléčit zánět maxilárního sinu“, byla k léčení tohoto onemocnění s úspěchem používána šťáva z hlíz bramboříku v kombinaci se šťávou z listů a kořenů Vlaštovičníku většího. Použití šťávy, získané z hlíz bramboříku, je popsáno v řadě knih o lidovém léčitelství; především v „Příručce lidové medicíny a netradiční léčby“, 1991, od G. Z. Manendzana.

3. Popis výrobku: Nasodren®

Zkušenosti získané s extraktem z bramboříku v lidovém léčitelství se uplatnily při výzkumu a vývoji přípravku, který by mohl být standardizovaný a tudíž by umožnil splnění požadavků na přesné a individuální dávkování. Při tomto úsilí byl jako nejvhodnější rostlinný zdroj vybrán *Brambořík evropský* (*Cyclamen europaeum* - Obrázek 2), který hojně roste ve Středomořské pánvi, bavorských Alpách, na Kavkaze, na vápencových pohořích jihovýchodní Evropy a v západní Asii.



OBRÁZEK 2. KRESBY
RŮZNÉHO VZHLEDU
BRAMBOŘÍKUEVROPSKÉHO
(CYCLAMEN EUROPAEUM)

Získaný saponin ve vodném/lihovém extraktu obsahuje jako hlavní složku cyklamin (triterpenoidní struktura); doprovázený izocyklaminem, metylcyklaminem a dalšími saponiny s podobnou strukturou. Hlízy bramboříku rovněž obsahují malá množství glykosidů a flavonoidů. Z tohoto extraktu pak byla vyvinuta lyofilizovaná forma, která byla následně podrobena farmakologickému rozboru. Ten potvrdil, že se saponiny po nosním podávání koncentrují ve sliznicích nosní dutiny, přičemž se neresorbují. Studie se zvířaty, provedené na králících a psech, přinesly další důkaz lokálních účinků bramboříku, kdy po nosním podávání extraktu byla pozorována rychlá vydatná sekrece hlenu z nosních a vedlejších nosních dutin.⁽¹³⁾

Nasodren® byl vyvinut po rozsáhlém výzkumném programu (včetně studie velikosti dávek, galenické formy, studie standardizace a studie stability) pro vytvoření užité formy.

přípravku se složením podobným receptuře tradičně používaných vodných extraktů bramboríku. Zvolená receptura představuje lyofilizovaný prášek tekutého extraktu, vhodný k rozpuštění před použitím.

Nasodren® je lyofilizovaný prášek, odpovídající vodnému/lihovému extraktu v poměru 1:1 z hlíz bramboríku evropského. Tato receptura umožňuje vytvoření roztoků s různou koncentrací a tudíž představuje významný pokrok v používání přípravků z bramboríku při léčbě zánětu nosních dutin, poskytnutím možnosti individuálních dávkovacích schémat. Při intranazální aplikaci Nasodren® aktivuje běžné fyziologické procesy uplatňované při čištění nosní sliznice vč. mechanického účinku při transportu hlenu a hnisu, nahromaděného uvnitř nosní a vedlejších nosních dutin. V této monografii předkládáme vědecké důkazy, týkající se klinické účinnosti a bezpečnosti Nasodrenu®. A to u pacientů vč. dětí se zánětem nosních dutin a souvisejících onemocnění, jako je např. zánět středního ucha.

4. Chemické vlastnosti, kvalita a výroba Nasodrenu®

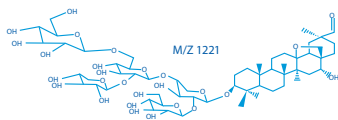
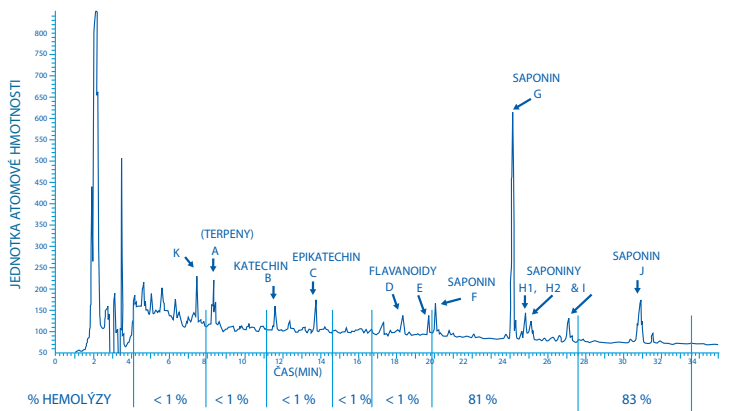
Z 0,5 ml tekutého extraktu vznikne 50 mg lyofilizovaného prášku [v závislosti na koncentraci tekutiny, měřené pomocí hemolytického indexu (jako ukazatele působení saponinu): v rozmezí 1:6000-1:12000]. Hlavní složkou saponinu je cyklamín (triterpenoidní saponin), doprovázený deglukocyklamínem, hydroxidem cyklamínu a dalšími saponiny s podobnou strukturou. Dále extrakt obsahuje malá množství glykosidů a flavonoidů (identifikovaných jako katechin a epikatechin). Na obrázku 3 je znázorněn typický chromatografický profil extraktu z bramboříku evropského a hemolytický index izolovaných frakcí.

Nasodren® je vyráběn v Evropě podle certifikátu GMP (Správné výrobní praxe) ve speciálně pro tyto účely postavené sterilní výrobní laboratoři. Před schválením jeho distribuce na trh prochází kontrolou jakosti, obsahující testy k posouzení kvality, bezpečnosti a účinnosti každé dávky. Ty zahrnují jak fyzikálně chemické, tak biologické kvalitativní a kvantitativní testy k identifikaci produktu, biologické aktivity, stability a obsahu příměsí (včetně příměsí příbuzných saponinů na možných mikrobiologických kontaminujících látek).

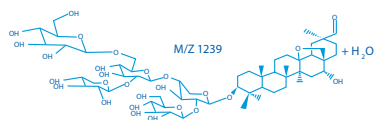


OBRÁZEK 3. CHROMATOGRÁFICKÝ PROFIL BRAMBOŘÍKU EVROPSKÉHO A HEMOLYTICKÝ INDEX IZOLOVANÝCH FRAKCI.

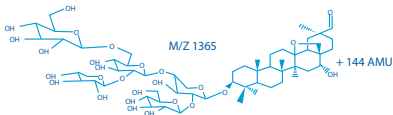
EXTRAKT BRAMBOŘÍKU – VÝROBNÍ DÁVKA 031007



MAXIMUM G, BRAMBOŘÍK I



MAXIMUM F, HYDRATOVANÝ BRAMBOŘÍK I



MAXIMUM H, BRAMBOŘÍK I + 144 JEDNOTEK ATOMOVÉ HMOTNOSTI
(+ 144 JEDNOTEK ATOMOVÉ HMOTNOSTI PŘÍDATNÉHO
SACHARIDU, T.J. DIDEOXYHEKÓZA, JAKO NAPŘÍKLAD
CYMARÓZA)



MAXIMUM I, DEGLUKOCYKLAMEN I

5. Mechanismus účinku

Nos hraje podstatnou roli při čištění a zvlhčení vdechovaného vzduchu prostřednictvím fyziologických procesů, které závisejí na lokálních systémech zpětné vazby sliznic, senzorických a autonomních reflexech.⁽¹⁴⁾ Hlavní fyziologické obranné mechanismy zahrnují odvádění sekretů z nosních a vedlejších nosních dutin. Toho je dosaženo prostřednictvím zlepšené vyměšovací reakce, zdokonaleného působením řasinkového epitelu a zvýšeného průtoku tepenné krve, který podporuje přiměřenou mikrocirkulaci a migraci leukocytů. Tyto procesy jsou z velké části pod parasymptickou kontrolou, jak je dokázáno v pokusech na zvířatech opačným působením atropinu s potenciací acetylcholinesterázy inhibitoru neostigminu. Navíc sekrece zůstává zpravidla nezměněná, pokud je selektivní alfa-1-adrenoreceptor inhibitor doxazosin podáván předem, což dokazuje nedostatek adrenergní složky. V poslední době byla rovněž potvrzena role zánětlivých procesů, jako příčina v pozadí se nacházející kongesce, ucpaní a bolesti ve tváři spojené s akutním zánětem nosních dutin.⁽¹⁵⁾

V současné době je mechanismus účinku extraktu z bramboříku předmětem značného vědeckého zájmu a zdá se, že působí pomocí kombinace jak přímých, tak nepřímých účinků, souvisejících s jeho saponinovou frakcí. Saponiny jsou osvědčené aktivní látky působící lokálně na povrchu a to jim umožňuje přilnout a koncentrovat se na sliznici. Po aplikaci do nosních dírek se extrakt z bramboříku nerozptýlí rovnoměrně na celý povrch hleny a hlavně neproniká do vedlejších nosních dutin. Jeho přímé působení je omezeno na vestibulární oblast a eventuálně na spodní nosní meatus. Zde extrakt snižuje povrchové napětí buněčné membrány sliznice nosu a tím usnadňuje sekreci hleny, čímž napomáhá snížení otoku a překrvení nosní sliznice prostřednictvím přímého osmotického účinku (Obrázek 4 a 5).⁽¹⁶⁾

Po tomto lokálním osmotickém účinku saponiny stimulují nociceptivní zakončení trojklaného nervu, umístěného ve sliznicích nosní dutiny a vedlejších nosních dutin (Pole 3). To vede k reflexní reakci, která může způsobit kýčání, slzení, ztížené dýchání atd. Projevem této reflexní reakce je odtékání sekretů z výstelkových buněk a podslizničních žláz, umístěných v nosní dutině a vedlejších nosních dutinách. Sekrece je zprostředkována eferentními parasymptickými vlákny, která vedou spolu s obličejovým nervem k zakončením, nacházejícím se sliznici nosní a vedlejších nosních dutin.

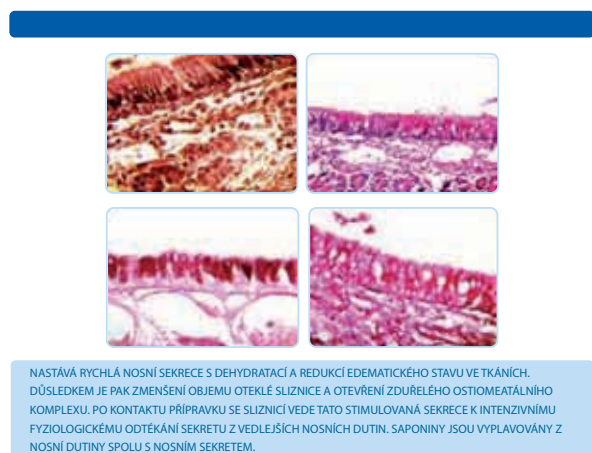
OBRÁZEK 4. MECHANIZMUS
ÚČINKU EXTRAKTU Z
BRAMBOŘÍKU EVROPSKÉHO
(ČÁST 1)

Odtékání nahromaděného sekretu z nosní a vedlejších nosních dutin vyvolané extraktem z bramboríku může být považováno za „neadrenergní účinek, snižující překrvení“ nebo přesněji za „cholinergní antiedematozní účinek“.



PO APLIKACI DO NOSU SE SAPONINY OBSAŽENÉ V TOMTO PŘÍPRAVKU KONCENTRUJÍ NA POVRCHU SLIZNICE. VZHELEDM K JEJICH VLASTNOSTEM (POVRCHOVÉ AKTIVNÍ LÁTKY) VYVOLAJÍ MÍSTNÍ PODRÁŽDĚNÍ SLIZNICE VE SPODNÍ ČÁSTI NOSNÍ DUTINY. REFLEXNÍ SEKRECE VE SLIZNICÍCH V NOSNÍ DUTINĚ A VEDLEJŠÍCH NOSNÍCH DUTINÁCH JE ZAHÁJENA PROSTŘEDNÍCTVÍM PODRÁŽDĚNÍ VLÁKEN TRIGEMINÁLNÍHO NERVOU. ODPOVÍDAJÍCÍ SEKREČNÍ REAKCE JE VYVOLÁNA PARASYMPATICKÝMI VLÁKNY, KTERÁ PROCHÁZÍ SPOLEČNĚ S OBLIČEJOVÝM NERVEM A ZAKONČUJÍ SE VE SLIZNICI NOSNÍ A VEDLEJŠÍCH NOSNÍCH DUTIN.

OBRÁZEK 5. MECHANIZMUS
ÚČINKU EXTRAKTU Z
BRAMBOŘÍKU EVROPSKÉHO
(ČÁST 2)

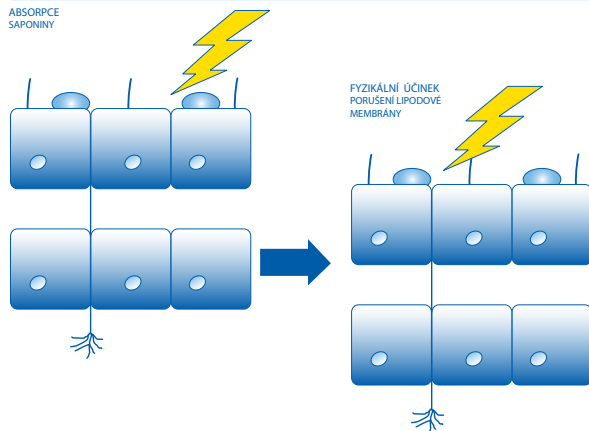


NASTÁVÁ RYCHLÁ NOSNÍ SEKRECE S DEHYDRATACÍ A REDUKCÍ EDEMATICKÉHO STAVU VE TKÁNÍCH. DŮSLEDKEM JE PAK ZMENŠENÍ OBJEMU OTEKLÉ SLIZNICE A OTEVŘENÍ ZDUŘELÉHO OSTIOMEATÁLNÍHO KOMPLEXU. PO KONTAKTU PŘÍPRAVKU SE SLIZNICÍ VEDE TATO STIMULOVANÁ SEKRECE K INTENZIVNÍMU FYZIOLOGICKÉMU ODTÉKÁNÍ SEKRETU Z VEDLEJŠÍCH NOSNÍCH DUTIN. SAPONINY JSOU VYPYLAOVÁNY Z NOSNÍ DUTINY SPOLU S NOSNÍM SEKRETEM.

MECHANIZMUS PŮSOBENÍ SAPONINŮ NA DISTÁLNÍ MUKÓZNÍ AFERENTNÍ VLÁKNA. POVRCHOVÉ PODNĚTY MAJÍ ZA NÁSLEDEK ZVÝŠENÍ PROSTUPNOSTI NERVOVÝCH ZAKONČENÍ PRO IONTY SODÍKU. VÝSLEDKEM JE DEPOLARIZACE MEMBRÁNY S VYVOLÁNÍM „GENERAČNÍHO POTENCIÁLU“.

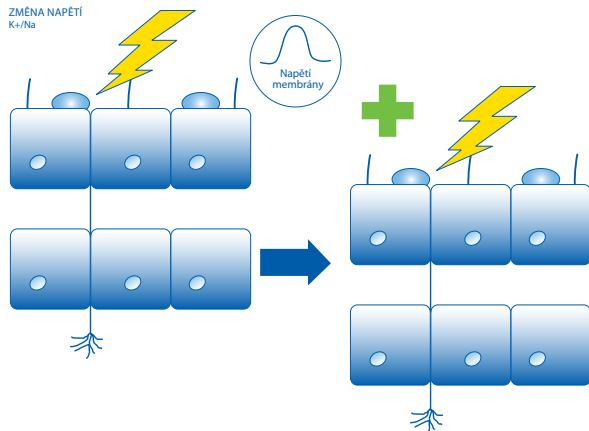
POLE 3. MECHANIZMUS
ÚČINKU

ABSORPCE
SAPONINŮ



VÝSLEDKEM POVRCHOVÉHO PŮSOBENÍ SAPONINŮ JE ZMĚNA ELEKTRICKÉHO POTENCIÁLU, S REVERZIBILNÍM POSTUPEM NA TERMINÁLNÍ AXONÁLNÍ MEMBRÁNU. TENTO JEJ JE VELMI PODOBNÝ FYZIOLOGICKÝM REAKCÍM PŘENOSU VZRUCHU PŘI PODRÁŽDĚNÍ TÁHOVÝCH NEBO HMATOVÝCH RECEPTORŮ.

ZMĚNA NAPĚTÍ
K⁺/Na



GEDEVANISHVILI, M. NOVÉ PŘÍSTUPY V LÉČBĚ ZÁNĚTU NOSNÍCH DUTIN: MĚNĚ JE VÍCE. FYZIOLOGIE HORNÍCH CEST DÝCHAČÍCH: HLAVNÍ OBRANNÉ MECHANIZMY. 22. KONGRES EVROPSKÉ RINOLOGICKÉ SPOLEČNOSTI. 27. MEZINÁRODNÍ SYMPOZIUM NOSNÍCH INFEKČÍ A ALERGIÍ. 15.-19. ČERVEN 2008. KRÉTA, ŘECKO

Podobné principy platí pro mechanismus účinku extraktu z bramboříku při léčbě zánětu středního ucha. Hlavní část zvukovodu je vystlána epitelovými buňkami respiračního typu a je inervována stejnými parasympatickými vlákny, která se nacházejí v nosní a vedlejších nosních dutinách. Reflexní uvolňování sekrece z výstelkových a žlázových buněk ve zvukovodu má stejný účinek při podpoře odtékání sekretu, který působí ve vedlejších nosních dutinách. Fyzikální účinek usnadňuje reflexní stažení svalů, otevírající faryngeální ústí zvukovodu (jako při polykání) a tím vyprázdnění středoušní dutiny.

Klinické účinky extraktu z bramboříku na zánět nosních dutin a zánět středního ucha lze souhrnně zhodnotit následně jako:

1. Zlepšení mukociliární aktivity dosažené přímo lokálními „detumescentními“ účinky (zlepšení reologické charakteristiky, přímým osmotickým účinkem na sliznici nosu, zvýšenou sekrecí slizu atd.).
2. Stimulace trigeminálního nervu ve sliznicích nosu. Cíleným účinkem tohoto působení je rychlá hojná sekrece hlenu z nosních a vedlejších nosních dutin a rovněž z podslizničních žláz. To umožňuje odstranění přebytečné tekutiny s výsledným zmenšením objemu zanícené sliznice. Výsledkem je pročištění ostiomeatálního komplexu.

6. Klinické hodnocení Nasodrenu®

Každoročně přibývá pacientů s některou z forem nosního/paranasálního zánětlivého onemocnění, které bylo/je tradičně nazýváno zánětem dutin, které nyní verifikujeme jako zánět nosních dutin.⁽⁶⁾ Ve většině případů pacient uvádí různé druhy symptomů, jako například ucpání/kongesce nosu, tlak/bolest ve tváři, nosní sekrece, zhoršení čichu, bolesti zubů, bolesti v uchu, bolest hlavy, bolestivost při tlaku, kašel, horečku, malátnost atd. Díky této široké symptomatologii zánět nosních dutin ovlivňuje jak duševní, tak fyzické zdraví. Vzhledem k různým symptomům, spojeným se zánětem nosních dutin, je k dispozici široký okruh možností léčby včetně analgetik, látek snižujících překrvení, antihistaminik, protizánětlivých přípravků (včetně kortikosteroidů), antibiotik, antimykotik, solných výplachů, mukolytik, fytoterapie... Odhadujeme, že přibližně 90 % pacientům, kteří navštíví praktického lékaře ohledně zánětu nosních dutin, jsou předepsána antibiotika.⁽¹⁷⁾ Jestliže má však převážná většina případů virový původ, nemá tato antibakteriální léčba žádné opodstatnění. Antibiotika jsou vhodná pro pacienty s potvrzeným bakteriálním nálezem, příp. u vysoce rizikových pacientů nebo u těch, kteří mají současně jiné systémové onemocnění. Zánětlivé procesy jsou klinicky důležité v patogenezi zánětu nosních dutin a jsou odpovědné za některé z nejbolestivějších příznaků, jako například ucpání a kongesce nosu a bolest ve tváři.⁽¹⁵⁾ Produkty, které vedou k potlačení zánětu zlepšením odvádění výměšků z dutin, mají proto značný klinický přínos. V posledních letech byly na toto téma publikovány průkazné léčebné postupy.^(1,7,8,10)

Pro oprávněnost léčby Nasodrenem® u výše uvedených diagnóz hovoří klinické zkušenosti. Extrakt z hlíz bramboríku byl používán již po staletí, zejména k úlevě od příznaků, spojených se zánětem nosních dutin a podobných onemocnění, jako je například zánět středního ucha. Má řadu vlastností, které předurčují jeho nasazení při zánětu nosních dutin:

- Snižuje otok v nosní dutině prostřednictvím lokálního účinku na sliznice
- Podporuje čistící funkci řasnatých tělísek a přirozené odvádění výměšků z dutin
- Zlepšuje ventilaci dutin.

Tyto účinky pomáhají snížit objem nahromaděných tekutin ve sliznicích s následným zprůchodněním ústí dutin a obnovením drenáže vedlejších nosních dutin. (v současném pojetí protizánětlivé léčby).

Při léčbě zánětu nosních dutin je produkt s takovými vlastnostmi a účinkem naprosto ideální.

Použití Nasodrenu® bylo sledováno v klinických studiích provedených po celé východní Evropě, kterých se účastnilo více než 1 000 pacientů s akutní nebo chronickou sinusitidou a/nebo podobnými onemocněními, jako například sekreční zánět středního ucha a podpora drenáže sekrece po operacích nosu.⁽¹³⁾ Studijní skupiny se sestávaly z pacientů obou pohlaví ve věku 4 až 75 let a léčba byla podávána po dobu 3-16 dnů. Ve studiích se zánětem nosních dutin byly metody hodnocení srovnatelné a zahrnovaly jak posouzení obecných známek a symptomů onemocnění při každé návštěvě u lékaře, tak posouzení symptomů specifických (ucpání nosu, sekreci předních/zadních sliznic, bolest ve tváři a ztrátu/zhoršení čichu) samotnými pacienty. Kromě toho byly zaznamenány výsledky s použitím vizuálních analogových škál (VAS). V některých studiích byla provedena endoskopická hodnocení k vyšetření výskytu hlenohnisavých sekretů ve středním meatu, otok, povlaky a granule sliznic. Ve všech studiích byli pacienti požádáni, aby si vedli deník symptomů onemocnění a možných nežádoucích účinků. V některých studiích byli pacienti i lékaři požádáni, aby vyplnili celkovou klasifikaci hodnocení jejich spokojenosti s léčbou. Výsledky těchto studií s Nasodrenem® ve východní Evropě byly velmi příznivé. Připojení Nasodrenu® k obvyklé terapii (která obecně zahrnovala antibiotikum) zlepšilo klinický průběh onemocnění v porovnání s obvyklou terapií. Aplikace Nasodrenu® nejenže zajistila lepší symptomatickou úlevu při zánětu nosních dutin, ale dosáhla toho rychleji a zkrátila tím celkovou dobu léčby. Navíc Nasodren® objektivně významně zlepšil rozsah zánětu nosních dutin.⁽¹³⁾

Příznivé výsledky dosažené s Nasodrenem® v těchto studiích vedly k jeho následným klinickým zkouškám v dalších zemích jako např. ve Španělsku, Německu a USA. V této monografii předkládáme dostupné klinické důkazy, které byly vedeny podle směrnic Správné klinické praxe (GCP).

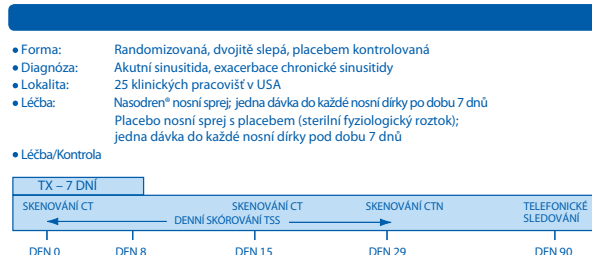
6.1 Klinická účinnost při zánětu nosních dutin

2 randomizované, dvojité slepé, placebem kontrolované klinické studie Nasodrenu® s akutním zánětem nosních dutin:

- V USA byla provedena studie „Ověření účinnosti“⁽¹⁸⁾ k posouzení klinické účinnosti a bezpečnosti Nasodrenu® podle pravidel stanovených FDA
- V Německu byla provedena zkouška Fáze III⁽¹⁹⁾ k posouzení klinické účinnosti a bezpečnosti Nasodrenu podle evropských regulačních směrnic

Klinická studie Ověření účinnosti, provedená v USA

Jedná se o pilotní studii, provedené podle směrnic FDA a zahrnovala 48 pacientů ve věku 18-70 let s mírnou až závažnou akutní sinusitidou příp. akutní exacerbací chronické sinusitidy. Studie směřovala ke zhodnocení 2 výsledků účinnosti: Subjektivního (celkové skóre symptomů; TSS), který určil posouzení provedená pacientem pro ucpání/kongesci nosu, bolest/tlak/plnost ve tváři a objektivního (% ucpání dutiny), založeného na tomografických (CT) skenech. Protokol této klinické studie je znázorněn na Obrázku 6; 24 pacientů bylo náhodně vybráno, aby jim byl aplikován Nasodren® ve formě nosního spreje jednou denně po dobu 7 dnů a zbývajících 24 pacientů dostávalo sprej s placebem jednou denně po dobu 7 dnů.



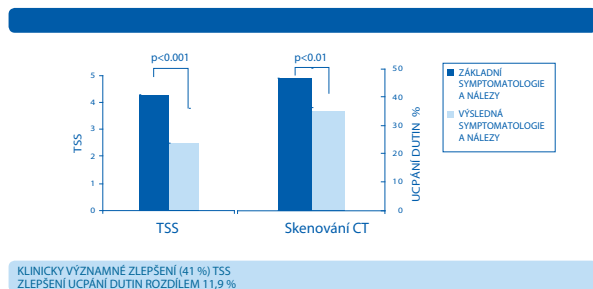
OBRAZEK 6. PROTOKOL KLINICKÉ STUDIE OVĚŘENÍ ÚČINNOSTI, PROVEDENÉ V USA

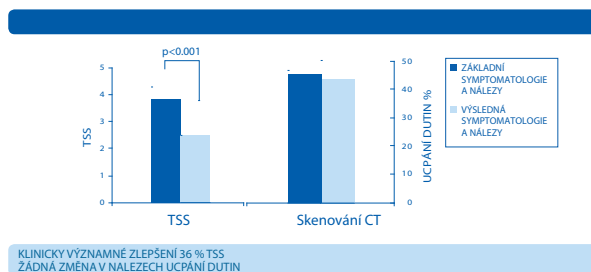
Hlavní výsledky této studie, založené na: 1. hodnocení TSS uváděných pacienty a 2. na CT skenech, jsou uvedeny na Obrázku 7 (Nasodren®) a 8 (placebo). V populaci s léčbou Nasodrenem® (-1,8; $p < 0,001$) i skupinou s placebem (-1,5; $p < 0,001$) byly nastaveny stejné (významně nižší) základní hodnoty TSS. Objektívni nálezy ucpání dutin byly hodnoceny CT skeny. Skupina s léčbou Nasodrenem® měla za následek statisticky ($p < 0,01$) i klinicky významné zlepšení (Obrázek 7), kdežto placebo nemělo žádný účinek (Obrázek 8). Výsledek v analýze podskupiny, která zahrnovala pacienty s akutní sinusitidou prokázal, že jak ve skupině s Nasodrenem®, tak s placebem se významně zlepšilo hodnocení TSS, avšak pouze ve skupině s Nasodrenem® bylo významné zlepšení při objektivním posouzení ucpání dutiny (Obrázek 9).

Třetím kritériem při hodnocení výsledků byla doba léčby. Ta byla zkrácena z průměrných 16,6 dnů ve skupině s placebem na 11,6 dnů ve skupině s Nasodrenem®. Zatímco tento rozdíl mezi 2 skupinami není statisticky významný (díky nízkému počtu pacientů), závěry „Ověření účinnosti“, jsou klinicky relevantní. Samo zjištění zkrácení doby potřebné k vyléčení by mohlo výrazně přispět ke snížení přímých nákladů spojených s léčbou zánětu nosních dutin a rovněž snížit náklady nepřímé, související s dobou, kdy je pacient v neschopnosti. V této studii nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky.

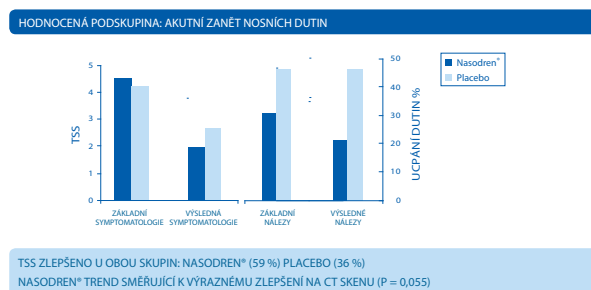
Pilotní hodnocení Nasodrenu®, byť v malé skupině pacientů s mírným až vážným akutním zánětem nosních dutin, poskytlo objektivní důkazy o jeho klinickém významu při snížení rizika ucpání dutin.

OBRAZEK 7. HODNOCENÍ
ÚČINNOSTI LÉČBY
NASODRENEM®
PODÁVANÝM JEDNOU
DENNĚ PO DOBU 7 DNŮ





OBRÁZEK 8. HODNOCENÍ ÚČINNOSTI LÉČBY PLACEBEM PODÁVANÝM JEDNOU DENNĚ PO DOBU 7 DNŮ



OBRÁZEK 9. HODNOCENÍ ÚČINNOSTI LÉČBY NASODRENEM®/PLACEBEM PODÁVANÝM JEDNOU DENNĚ PO DOBU 7 DNŮ U PODSKUPINY PACIENTŮ S AKUTNÍM ZÁNĚTEM NOSNÍCH DUTIN

Fáze III německé klinické studie (Protokol CYC-E-03)

Studie zahrnovala 99 pacientů ve věku 18 až 65 let s mírným až závažným akutním zánětem nosních dutin podle kritérií EP³OS, kterým byl podáván Nasodren® (n=48) nebo placebo (n=51) jednou denně po dobu 15 dnů. Všem pacientům byla zároveň podávána antibiotika po dobu 8 dnů (Amoxicilin 500 mg každých 8 hodin, pokud byli alergičtí na penicilin, byl jim předepsán alternativní lék). Konečné výsledky klinické účinnosti/bezpečnosti v této studii zahrnovaly porovnání následujících proměnných s nastavenými základními hodnotami ve dnech 5-7 a 12-15:

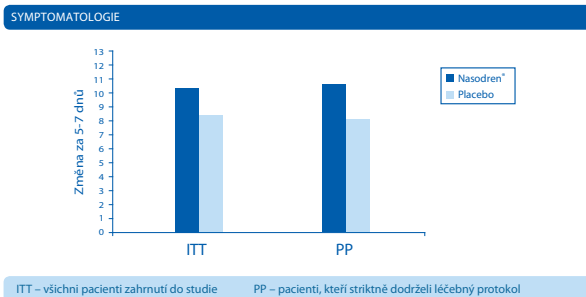
- Průměrné skóre symptomů sinusitidy (na základě 4 symptomů: ucpaní nosu, sekrece hlenu, tlak/bolest ve tváři a ztráta čichu)

- Endoskopický nález
- Spokojenost s léčbou hodnocená pacienty
- Spokojenost s léčbou hodnocená lékaři
- Nežádoucí účinky nahlášené pacienty

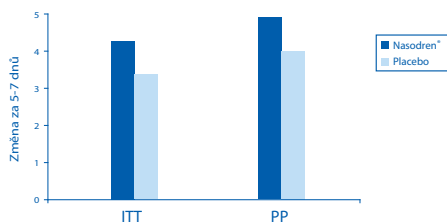
Jak je vidět na obrázku 10, léčba s Nasodrenem® měla tendenci způsobovat výraznější symptomatickou úlevu než u aplikace placeba, ačkoliv rozdíl v průměrném skóre a nejvyšších individuálních skóre nedosáhl statistického významu. Podle protokolu však pacienti s Nasodrenem® hodnotili lícni bolest jako mnohem nižší, než pacienti s placebem (-1,2; 95% CI -2.3 na -0,1; $p=0,036$) po 5-7 dnech léčby (Obrázek 11).

Na konci léčby bylo zlepšení/míra vyléčení hodnocená endoskopickými nálezy (např. otok sliznice, hlenohnisavá sekrece atd.) výrazně vyšší u pacientů, kterým byl podáván Nasodren®, než u pacientů s placebem ($p=0,043$; Obrázek 12). To se shodovalo i s výrazně vyšší mírou spokojenosti ($p<0,05$) pacientů (Obrázek 13) a ošetřujícího personálu (Obrázek 14) ve prospěch léčby Nasodrenem® v porovnání s placebem. V této studii opět nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky a ty, které se vyskytly, buď souvisely s mechanismem účinku Nasodrenu® nebo byly typické pro léčený stav (viz kapitola 7).

OBRAZÉK 10. PRŮMĚRNÁ SKÓRE SYMPTOMATOLOGIE U PACIENTŮ VE STUDII LÉČENÝCH NASODRENEM® NEBO PLACEBEM JEDNOU DENNĚ PO DOBU 5-7 DNŮ.



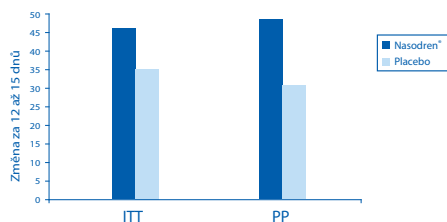
BOLEST V TVÁŘI



ITT: $p=0.099$ (všichni pacienti zahrnutí do studie) PP: $p=0.036$ (pacienti, kteří striktně dodrželi léčebný protokol)

OBRAZEK 11. PRŮMĚRNÁ SKÓRE BOLESTI V TVÁŘI U PACIENTŮ VE STUDII LÉČENÝCH NASODRENEM® NEBO PLACEBEM JEDNOU DENNĚ PO DOBU 15 DNŮ.

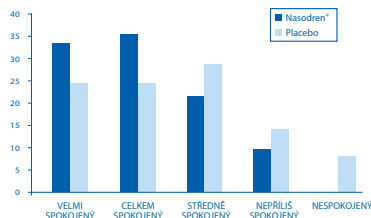
ENDOSKOPICKÉ NÁLEZY: % VYLÉČENÝCH



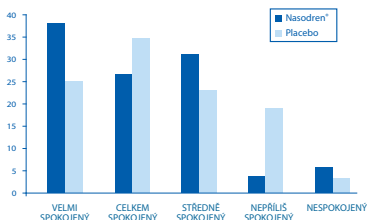
ITT: $p=0.1133$ (všichni pacienti zahrnutí do studie) PP: $p=0.043$ (pacienti, kteří striktně dodrželi léčebný protokol)

OBRAZEK 12. ENDOSKOPICKÉ NÁLEZY U PACIENTŮ VE STUDII LÉČENÝCH NASODRENEM® NEBO PLACEBEM JEDNOU DENNĚ PO DOBU 15 DNŮ.

OBRÁZEK 13. CELKOVÉ
HODNOCENÍ LÉČBY
POSOUZENÁ PACIENTY



OBRÁZEK 14. CELKOVÉ
HODNOCENÍ LÉČBY
POSOUZENÁ LÉKÁŘI



Výsledky této klinické studie Fáze III, provedené v Německu prokázaly, že u pacientů s potvrzeným středním až závažným akutním zánětem nosních dutin (podle směrníc EP³OS)^(7,8) má nasazení Nasodrenu® k antibakteriální léčbě za následek nejen mnohem výraznější subjektivní symptomatickou úlevu, ale zároveň i objektivně zhodnocené zlepšení klinických nálezů. Úroveň spokojenosti s režimem léčby Nasodrenem® oproti placebo byla kvalifikována jako výrazně lepší jak pacienty, tak objektivními hodnotiteli studie.

Španělská epidemiologická/prospektivní studie v každodenní klinické praxi.

Záměrem španělské prospektivní epidemiologické studie Prosinus bylo zjistit, jak budou pacienti a lékaři hodnotit nový druh léčby zánětu nosních dutin (sinusitidy) ve všeobecné praxi (300 praktických lékařů a specialistů ORL)⁽²⁰⁾ a její socioekonomický dopad. Do studie byli zahrnuti pacienti ve věku nad 18 let s akutním zánětem nosních dutin (podle směrnice EP3OS).^(7,8)

Převládajícími symptomy byly: ucpaní, výtok z nosu, bolest ve tváři a ztráta čichu mírné až závažné intenzity. Pacienti byli při první návštěvě vyšetřeni různými metodami, např. RTG dutin, endoskopie nosu, CT scany, mikrobiologická vyšetření, testy na alergie atd. a po 2 - 4 týdnech léčby proběhla následná kontrola. V Tabulce 1 jsou uvedeny druhy terapie, předepsané praktickými lékaři a ORL specialisty v průběhu studie.

Po léčbě, trvající 4 týdny bylo 83 % ze 653 pacientů s akutním zánětem nosních dutin vyléčeno a neměli žádné symptomy související s onemocněním. Je důležité, že kvalita života (QoL), jak bylo změřeno skóre testem sinozálního výsledku - SinoNasal Outcome Test-16 (SNOT-16), se výrazně zlepšila ve všech 16 parametrech sledujících léčbu.

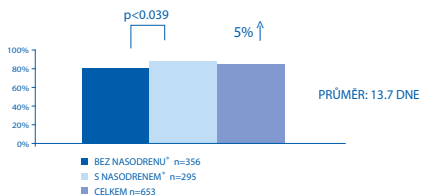
TABULKA 1. LÉČEBNÁ
SCHEMATA VE STUDII
PROSINUS.⁽⁴⁰⁾

TREATMENT	% PACIENTŮ, KTERÍ DOSTÁVAJÍ KAŽDOU LÉČBU	
	PRAKTIČTÍ LÉKAŘI	ORL SPECIALISTÉ
ANTIBIOTIKA	57	43
MUKOLYTIKA	47	23
LÁTKY, SNIŽUJÍCÍ PŘEKRVENÍ	35	20
INHALACE SOLNÉHO ROZTOKU	34	26
KORTIKOSTEROIDY	28	30
ANTIHISTAMINIKA	26	21
FYTOTERAPIE (INHALACE DUTIN FYTOFARMAKEM INDIKOVANÝCH PRAKTICKÝM LÉKAŘEM A PRESKRIBCE NASODRENU® ORL SPECIALISTOU)	20	51

Zjištěné výsledky v podskupině pacientů, kteří byli léčeni Nasodrenem®:

- Pacienti se skupině, kde byl jako součást léčebného režimu aplikován Nasodren®, dosáhli výrazně vyššího stupně vyléčení než ti, kteří jej nepoužívali (86 % proti 81%; $P < 0,04$; Obrázek 15).
- Pacienti, léčení antibakteriálním lékem nebo antibakteriálním lékem + lokálním nosním kortikosteroidem, kterým byl rovněž aplikován Nasodren®, dosáhli vyššího stupně vyléčení než pacienti, kteří nebyli léčeni Nasodrenem® [87% proti 72% (NS) a 90 proti 64% ($P = 0,005$), podle uvedeného pořadí; Obrázek 16].
- Pacienti léčení přípravky snižující překrvení, kteří byli zároveň léčeni Nasodrenem®, dosáhli výrazně vyššího stupně vyléčení než pacienti, kterým Nasodren® nebyl podán (89 % proti 70 %; $P < 0,04$).
- V podskupině pacientů ošetřených monoterapií Nasodrenem® byl stupeň vyléčení stejný, jako v té, kde byl výsledný efekt dosažen kombinací antibakteriálního léku plus Nasodrenu® a vyšší, než stupeň dosažený aplikací antibakteriální monoterapie (87 % proti 86 % proti 76 %).

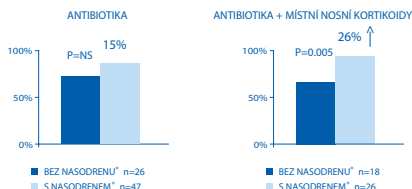
STUPEŇ VYLÉČENÍ (BEZ SYMPTOMŮ) PO 4 TÝDNECH LÉČBY ORL



OBRÁZEK 15. STUPŇ VYLÉČENÍ U PACIENTŮ S AKUTNÍM ZÁNĚTEM NOSNÍCH DUTIN, LÉČENÝCH 4 TÝDNY REŽIMY LÉČBY BUO OBSAHUJÍCÍMI NEBO NEOBSAHUJÍCÍMI NASODREN®.⁽²⁰⁾

SKUPINA S CE (BRAMBOŘÍKEM EVROPSKÝM – CYCLAMEN EUROPAEUM) VYKÁZALA VÝRAZNĚ VYŠŠÍ STUPEŇ VYLÉČENÍ

STUPEŇ VYLÉČENÍ (BEZ SYMPTOMŮ) PO 4 TÝDNECH LÉČBY ORL



OBRÁZEK 16. STUPŇ VYLÉČENÍ U PACIENTŮ S AKUTNÍM ZÁNĚTEM NOSNÍCH DUTIN, LÉČENÝCH 4 TÝDNY ANTIBIOTIKY NEBO ANTIBIOTIKY + LOKÁLNÍMI NOSNÍMI STEROIDY S NASODRENEM® NEBO BEZ NĚJ.⁽²⁰⁾

SKUPINA S CE VYKÁZALA VYŠŠÍ STUPEŇ VYLÉČENÍ

Výsledky studie hovoří v prospěch Nasodrenu® a prokazují jeho účinnost u pacientů s akutním zánětem nosních dutin, ať již v monoterapii nebo v kombinaci s další terapií.

Vliv Nasodrenu® na kvalitu života (QoL) byl rovněž zkoumán v malé klinické studii zahrnující 30 pacientů s akutní sinusitidou nebo akutními exacerbacemi chronické exsudativní sinusitidy.⁽²¹⁾ V této studii byl podán Nasodren® 15 pacientům oproti 15 (kontrolní skupina), kterým byly provedeny punkce čelistních dutin. Nasodren® způsobil mnohem výraznější zlepšení a to jak fyzického stavu, tak i sociálního začlenění, vzhledem k pacientům v kontrolní skupině. Dominovala zejména mnohem výraznější symptomatická úleva.

Studie s dětskými pacienty

U dětí s akutním zánětem nosních dutin je zachování průchodnosti nosního meatu. obzvláště důležité. Zejména u té věkové skupiny, která je dosud příliš malá na to, aby se sama správně a dostatečně vysmrkala. V případech akutního hnisavého zánětu nosních dutin doporučujeme Nasodren® kombinovat se systémovou antibakteriální terapií. Nasodren® je pro pediatrické pacienty bezpečný, při podání u něj nebyl zjištěn výskyt nežádoucích účinků a u dětí starších 5 let nemá žádné kontraindikace.

Nasodren® byl hodnocen v řadě studií s pediatrickými pacienty (Tabulka 2). V těchto studiích bylo prokázáno, že je dobře snášen a zlepšil účinnost standardní terapie ve smyslu rychlejších a výraznějších účinků projevujících se značnou symptomatologickou úlevou.

TABULKA 2. SOUHRN SROVNÁVACÍCH KLINICKÝCH STUDIÍ S NASODRENEM[®] (SINUFORTE[®]) PODÁVANÝM INTRANAZÁLNĚ U DĚTÍ S AKUTNÍM ZÁNĚTEM NOSNÍCH DUTIN.

DĚTI S AKUTNÍM ZÁNĚTEM NOSNÍCH DUTIN NEBO S EXACERBACEMI CHRONICKÉHO ZÁNĚTU NOSNÍCH DUTIN S AKUTNÍM ZÁNĚTEM NOSNÍCH DUTIN.				
TYP STUDIE	PACIENTI	LÉČBA*	VÝSLEDKY A KOMENTÁŘE	REFERENCE
Otevřená srovnávací studie na dětech	Děti (12-17 let) s akutním hnisavým zánětem nosních dutin a sekrečním zánětem středního ucha (n=60)	Sinuforte [®] 1x denně po dobu 7 dnů + standardní terapie (n=30) proti standardní terapii (n=30)	Sinuforte [®] + standardní terapie/ samostatná standardní terapie, byly v této skupině děti se zánětem nosních dutin se hodnotilo zlepšení celkového stavu, úleva od symptomů sinusitidy a zánětu středního ucha, vyléčení vad sluchu spojených s onemocněním a klidový rinoskopický náález. Režim, zahrnující Sinuforte [®] , měl zpravidla mnohem rychlejší a výraznější léčebný účinek, než samostatná standardní terapie.	Berezniuk & Chernokur, (22)
Otevřená srovnávací studie na dětech	Děti ve věku 8-15 let se zánětem vedlejších nosních dutin (n=30)	Sinuforte [®] 1x denně (n=15; 11 se standardní terapií a 4 s antihistaminikem). Samostatná standardní terapie (n=15)	U dětí, kterým byl aplikován Sinuforte [®] bylo pozorováno zlepšení celkového stavu a remise klinických symptomů sinusitidy již 2.-3. den. Rinoskopický obraz byl normální od 4.-5. dne, a klinické známky vyléčení do 7.-8. dne. U pacientů, kteří byli léčeni standardní léčbou se známky zlepšení projevíly přibližně o 2-3 dny později. Navíc 3 děti ve druhé skupině vyžadovaly punkce čelistních dutin.	Printz & Bashek, (23)
Otevřená srovnávací studie na dětech	Děti ve věku 7-14 let s akutním zánětem nosních dutin (n=30)	Sinuforte [®] 1x denně po dobu 7-10 dnů (n=15) + standardní terapie/standardní terapii + látka snižující překrvení (n=15)	Sinuforte [®] vyvolal zlepšení klinických symptomů do 2. dne a normální rinoskopické nálezy byly patrné do 4. až 5. dne. V této studii byl jasně patrný rozdíl mluvící v jeho prospěch oproti standardní terapii + terapii látkami snižující překrvení.	Chernishova & Sinachenko (24)
* STANDARDNÍ TERAPIE ZPRAVIDLA OBSAHOVALA ANTIBAKTERIÁLNÍ LÉK KOMBINOVANÝ S JEDNÍM NEBO VÍCE NÁSLEDUJÍCÍCH PŘÍSTŘEDKŮ: ANTIHISTAMIN, LÁTKU SNIŽUJÍCÍ PŘEKRVENÍ, VAZOKONSTRIKČNÍ LÁTKU, NESTEROIDNÍ PROTIZÁNĚTLIVÝ LÉK (NSAID), VÝPLACH NOSU, FYZIOTERAPII, PUNKCI DUTIN ⁽²⁴⁾				

6.2 Klinické studie v pooperační péči

Miniiinvazivní sinonazální endoskopický zákrok je běžnou součástí léčebného režimu u chronického zánětu nosních dutin, zvláště pak u pacientů s nosní polypózou. Jeden z klíčových faktorů v péči o pacienta v pooperačním období je zhoršená nosní drenáž. Následný zánět a ucpání nosního otvoru může způsobit značné následné komplikace. Proto je důležité, aby bylo během této fáze zabráněno vývoji syndromu akutní sinusitidy bránící fyziologické regeneraci sliznic. Proplachování/promývání nosní dutiny je proto nedílnou součástí pooperační péče nutné pro odstraňování produktů vzniklých při hojení (krve, suchých zbytků hlenu/povlaku a strupů).⁽²⁵⁾

Popovich a kolektiv⁽²⁶⁾ zhodnotil účinnost Nasodrenu® v pooperační péči u pacientů po endoskopické operaci z důvodu chronického zánětu nosních dutin (Tabulka 3). První den po operaci (po odstranění nosní ucpávky) obdrželi pacienti antihistaminikum a systémovou látku snižující překrvení. Po dalších 4-5 hodinách následovala lokální aplikace jedním ze tří různých nosních sprejů:

- Solný nosní sprej
- Nosní sprej s přírodní vodou
- Nosní sprej v kombinaci přírodní vody a Nasodrenu®.

Nosní sprej Nasodren® způsobil snížení lokální teploty nosní sliznice (téměř návrat k normální teplotě) a zlepšil její transportní funkci (indikováno testem obsahu cukru). Navíc se do třetího pooperačního dne výrazně zlepšil rinoskopický obraz (především značné snížení překrvení, redukce patologické sekrece a zmenšení otoku).

Autoři studie došli k závěru, že účinek Nasodrenu® vyvolal podmínky zabráňující vzniku zánětlivého procesu nosní sliznice a prokázal jeho vysokou účinnost v klinické pooperační praxi.

Nově zveřejnil Doňamayor⁽²⁷⁾ zkušenosti s Nasodrenem® u skupiny pacientů s chronickým zánětem nosních dutin (s polypózou [n=32] nebo bez polypózy [n=11]) po sinonazální endoskopické operaci. Nasodren® byl podáván třetí nebo

čtvrtý den po operaci jako jediné stříknutí do každé nosní dírký. Výsledkem bylo zlepšení sekrece a eliminace hlenu/tekutin po operaci v procesu čištění nosních dutin. Celkově tak odstranil výrazné množství poškozené tkáně/ulpívajících strupů a tím rychleji nastavil podmínky k obnově sliznice a zkrácení procesu hojení.

V nejbližší době očekáváme výsledky německé randomizované jednoduše slepé multicentrické studie zahrnující 100 pacientů po endoskopické sinonazální operaci z důvodu nosní polypózy, u kterých je v pooperační péči nasazena 15-denní léčba Nasodrenem® v porovnávání se současně používanou podporou drenáže přípravkem Emser Salz®.

TABULKA 3. SHRNUTÍ STUDIÍ S INTRANAZÁLNÍ PODOVÁNÝM NASODRENEM® U PACIENTŮ PO SINONAZÁLNÍ OPERACI.

STUDIE NA PACIENTECH PO OPERACI DUTIN				
TYP STUDIE	PACIENTI	LÉČBA*	VÝSLEDKY A KOMENTÁŘE	REFERENCE
Otevřená studie porovnávající 3 nosní spreje	Dospělí s chronickým zánětem nosních dutin, kteří podstoupili endoskopický zákrok dutin (n=110).	Po operaci měl každý pacient výplach nosu a dostal antihistaminikum + látku snižující překrvení. K dispozici byly 3 různé nosní roztoky.	30 pacientů dostalo solný nosní sprej 40 pacientů nosní sprej s minerální vodou a 40 pacientů nosní sprej minerální voda/ Nasodren®. Kombinace Nasodren® + minerální voda vyvolala nejnižší lokální teplotu nosní sliznice a zlepšenou transportní funkci slizniční membrány (testováno obsahem sacharidů).	Popovich a kolektiv ⁽²⁶⁾
Případová studie	Chronický zánět nosních dutin Pacienti s polypózou (n=32) nebo bez polypózy (n=11).	Po operaci měl každý pacient Nasodren® (jedna dávka do každé nosní dírký od 3. nebo 4. dne), přidaná k obvyklé pooperační péči.	Osobní zkušenost s Nasodrenem® v Madridské studii byla „vysoce uspokojivá“. Výrazně zlepšila eliminaci sekrece hlenu/tekutin po operaci a urychlila proces hojení nosních sliznic. Pouze 1 pacient udával závažný nepříznivý účinek (intenzivní bolest hlavy).	Doñamayor ⁽²⁷⁾

6.3 Klinické studie při zánětu středního ucha

Zánět středního ucha se sekrecí je nejčastější onemocněním především u dětí, kde nevyzrálá funkce Eustachovy trubice způsobí nahromadění tekutiny ve středním uchu. Takový zánět bývá běžně spojený s virovými infekcemi horních cest dýchacích. Léčba by měla být zaměřena na eliminaci způsobujících faktorů a odstranění sekretu ze středního ucha; tedy snížení tlaku a vytvoření vhodného prostředí pro obnovení fyziologické funkce sliznice. Nasodren® je tady považován za novou možnost léčby, zejména pro jeho schopnost zvýšit mukociliární aktivitu při čištění sliznic nosní a vedlejších nosních dutin. Stejně tak totiž snižuje sekreci i v bubínkové dutině a tím zlepšuje celkovou ventilaci a drenáž zvukovodu.

Tabulka 4 poskytuje přehled klinických studií, ve kterých byl aplikován Nasodren® k léčbě pacientů (většinou dětí) se zánětem středního ucha. V jedné studii, zahrnující 42 dětí ve věku 5-18 let s akutním zánětem středního ucha (AOM), 22 z nich dostalo Nasodren® jednou denně po dobu 7-10 dnů a 20 v kontrolní skupině standardní léčbu. Podáváním Nasodrenu® byla zkrácena doba léčby přibližně o 3 dny a navíc odpadla potřeba provést u těchto dětí myringotomii. Autoři došli k závěru, že Nasodren® je účinná léčba AOM z třech hlavních důvodů:

- Zvyšuje mukociliární čištění z nosní sliznice a vedlejších nosních dutin
- Zkapalňuje sekrety z bubínkové dutiny
- Stimuluje funkci vyprázdnění a ventilace Eustachovy trubice.

Khetchinashvili & Gotadske,⁽²⁹⁾ zveřejnili výsledky malé otevřené klinické studie s 45 pacienty ve věku 4 - 65 let s diagnózou stadia I-II zánětu středního ucha (AOM). Pacientům byl podán Nasodren® v monoterapii jednou denně po dobu 4-7 dnů. Výsledky ve smyslu úlevy od symptomů po 4 dnech léčby jsou uvedeny v Tabulce 5. Klinické zlepšení bylo u téměř všech pacientů významné a u většiny se promítlo do zlepšených objektivních otoskopických nálezů. Pouze u 3 pacientů byla nutná antibiotická léčba. Tato skupina obsahovala 36 dětí ve věku 4-15 let s diagnózou stadií I-II zánětu středního ucha (AOM), stanovené z anamnézy, symptomatologie, otoskopie a tympanometrie.⁽³⁰⁾ U většiny dětí ustoupily bolesti ucha (která byla ve většině případů střední až závažná) a pocit ucpaní do 4.dne. Odstranění exsudátu ze středoušní dutiny prokázala kontrolní tympanometrie.

Ta byla u všech testovaných dětí normální, což je důkazem odstranění exudátu ze středoušní dutiny. Přípravek byl dobře snášen ve všech věkových skupinách.

TABULKA 4. SHRNUTÍ STUDIÍ S INTRANAZÁLNĚ PODÁVANÝM NASODRENEM® U PACIENTŮ SE ZÁNĚTEM STŘEDNÍHO UCHA.

STUDIE AKUTNÍHO (AOM) A CHRONICKÉHO (COM) ZÁNĚTU STŘEDNÍHO UCHA				
TYP STUDIE	PACIENTI	LÉČBA	VÝSLEDKY A KOMENTÁŘE	REFERENCE
Otevřená studie Nasodren® v porovnání s nálezy z kontrolní skupiny	42 dětí ve věku 5-18 let s akutním sekrečním zánětem středního ucha	Nasodren® jednou denně po dobu 7-10 dnů (n=22). Obvyklá léčba (kontrolní skupina; n=20)	Schopnost slyšet a pružnost ušního bubínku byly obnoveny do 4.-5. dne a tympanometrická křivka se vrátila do normálu, což potvrdilo vyprázdnění sekretu z bubínkové dutiny. Myringotomie nebyla nutná u žádného pacienta s AOM. Obnovení schopnosti slyšet trvalo v kontrolní skupině déle (průměrně 6-7 dnů).	Petrova ⁽²⁶⁾
Otevřená studie	Děti (4-6 let, n=9; 6-15 let, n=27) a dospělí (n=9) s AOM	Monoterapie Nasodrenem® jednou denně po dobu 4-7 dnů	Do 4. dne léčby vymizela bolest ucha u téměř všech pacientů. Zlepšení otoskopických nálezů u většiny pacientů do 4. dne v monoterapii. U 3 jedinců nasazena antibiotická léčba. Kontrolní tympanometrie (n=6), provedená 7. den, ukázala fyziologický nález.	Khetchinashvili & Gotsadze ⁽²⁹⁾

TABULKA 5. KLINICKÉ SYMPTOMY (STUPEŇ 0= NENÍ PŘÍTOMNÝ; 3=ZÁVAŽNÝ) PŘI AKUTNÍM ZÁNĚTU STŘEDNÍHO UCHA PŘED A PO 4 DNECH LÉČBY NASODRENEM*

SYMPTOMY	PŘED LÉČBOU				4. DEN LÉČBY			
	0	1	2	3	0	1	2	3
BOLESTI V UCHU		12	24	9	42	3		
HLUK V UŠÍCH	21	9	6	9	36	9		
UCPANÉ UŠI	9	33	3		39	6		
PŘEKRVENÍ UŠNÍHO BUBÍNKU		3	21	21	36	9		
VYMIZENÍ (ZKRÁCENÍ) REAKCE NA OSVIT		6	24	15	27	18		
TEKUTINA V BUBÍNKOVÉ DUTINĚ	29	10	6					
ZVÝŠENÁ TEPLOTA	24	21			42	3		

6.4 Endoskopické studie

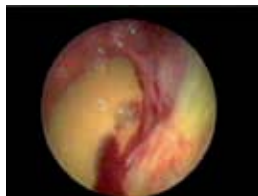
Bezshapochny⁽³¹⁾ publikoval studii zahrnující 28 pacientů s akutním hnisavým zánětem nosních dutin, u kterých sledoval endoskopické nálezy stavu nosní sliznice při léčbě Nasodrenem®. Pacientům byl podán ráno 1x denně intranazálně. Během 2-3 minut podávání všichni pacienti zaznamenali hlenohnisavý výtok z nosu, který přetrvával po dobu 2-3 hodin. Současně pociťovali úlevu ve smyslu snižování tlaku v prostorách dutin a ústup bolesti hlavy. Po 3 dnech léčby tato symptomatologie ustoupila u 21 z 28 pacientů. Během 7 dnů byl rinoskopický náález shledán jako fyziologický. Snímky uvedené níže patří 56-letému pacientovi s akutní hnisavou pravostrannou sinusitidou čelistních dutin s léčbou Nasodrenem® jednou denně po dobu 6 dnů. Před léčbou je nosní sliznice překrvená, s mírnou hlenohnisavou sekrecí ve středním nosním meatu. Po 1denní léčbě (Snímek 1-6) nastala hojná sekrece hlenu ve všech částech nosní dutiny, zejména však v oblasti ostiomeatálního komplexu. Ta byla brzy doprovázena zvýšenými množstvími hnisavé sekrece. Po 3 dnech léčby Nasodrenem® (Snímek 7-12) bylo překrvení nosní tkáně výrazně nižší (již bez hromadění hnisavého exsudátu), kromě mírného překrvení v oblasti orificia dutiny. Pět minut po podání je celá sliznice pokryta silnou vrstvou průhledného hlenu. Po 20 minutách je pozorována sekrece hlenu a hnisu z oblasti ostiomeatálního komplexu. Sekrece hlenu byla doprovázena výrazným pulzním reflexem, zatímco sekrece hnisu je přerušovaná. Tento proces pokračuje po dobu přibližně 1 hodiny. Množství hlenohnisavé sekrece se snižuje a je postupně nahrazeno pouze sekrecí hlenu. Po 5-denní léčbě je vylučováno stále ještě značné množství hlenu, avšak bez jakýchkoli hnisavých příměsí.

Snímky obsažené v této studii poskytují přesvědčivý důkaz klinické účinnosti monoterapie Nasodrenem® v léčbě nekomplikovaných forem akutního hnisavého zánětu nosních dutin.

První den léčby



SNÍMEK 1. PŘEKRVENÍ A OTOK NOSNÍ SLIZNICE V OBLASTI STŘEDNÍHO NOSNÍHO MEATU (PŘED LÉČBOU)



SNÍMEK 2. NAHROMADĚNÍ HNISAVÉHO EXSUDÁTU V ČELISTNÍ DUTINĚ (PŘED LÉČBOU)



SNÍMEK 3. VYDATNÁ SEKRECE PRŮHLÉDNÉHO HLENU 5 MINUT PO PODÁNÍ NASODRENU*



SNÍMEK 4. HNISAVÁ SEKRECE V OBLASTI STŘEDNÍHO NOSNÍHO MEATU (15 MINUT PO PRVNÍM PODÁNÍ NASODRENU*)



SNÍMEK 5. ZINTENZIVNĚNÍ SEKRECE HNISU (30 MINUT PO ZAHÁJENÍ PODÁVÁNÍ PŘÍPRAVKU)



SNÍMEK 6. PO 2 HODINÁCH SE SEKRECE HLENU SNÍŽUJE A MIZÍ HNISAVÝ EXSUDÁT

Třetí den léčby



SNÍMEK 7. REAKCE SLIZNICE 10 MINUT PO PODÁNÍ NASODRENU®. VE STŘEDNÍM NOSNÍM MEATU JE POZOROVÁNA INTENZIVNÍ SEKRECE HNISAVEHO EXUDÁTU



SNÍMEK 8. PO 1 HODINĚ JE SEKRECE PŘEVÁŽNĚ HLENOHNISAVÁ



SNÍMEK 9. PO 2 HODINÁCH JSOU POZOROVÁNY IZOLOVANÉ ČÁSTEČKY HNISU MEZI VYDATNOU SEKRECI HLENU



SNÍMEK 10. PO 3 HODINÁCH JE SEKRECE PŘEVÁŽNĚ HLENOVÁ



SNÍMEK 11. PO 3 1/2 HODINÁCH JE POZOROVÁNO PERIODICKÉ ZINTENZIVNĚNÍ SEKRECE HNISU VE STŘEDNÍM NOSNÍM MEATU



SNÍMEK 12. PO 5 HODINÁCH SEKRECE HNISU USTÁVÁ

Pátý den léčby



SNÍMEK 13. PO 10 MINUTÁCH: VYDATNÁ SEKRECE HLENU VE STŘEDNÍM NOSNÍM MEATU; LŽE VIDĚT PŘÍTOMNOST ČÁSTEČEK HNISU



SNÍMEK 14. PO 1 HODINĚ: VYDATNÁ SEKRECE PRŮHLEDNÉHO HLENU



SNÍMEK 15. PO 2 HODINÁCH: (PO ODSÁVÁNÍ HLENU) ŽÁDNÉ ZNAMKY HNISU



SNÍMEK 16. PO 3 HODINÁCH: PRŮHLEDNÝ HLEN VE SPOLEČNÉM NOSNÍM MEATU



SNÍMEK 17. PO 4 HODINÁCH: PRŮHLEDNÝ HLEN VE STŘEDNÍM NOSNÍM MEATU



SNÍMEK 18. SINUSKOPIE PO 5 HODINÁCH: SEKRECE PRŮHLEDNÉHO HLENU. POHLED PŘES ORIFICIUM (PŘÍTOMNOST KRVÉ V SEKRETU)

7. Snášelnivost a bezpečnost Nasodrenu® v klinické praxi

Nasodren® obsahuje přírodní rostlinný extrakt, který byl používán po mnohá století jako tradiční léčebný prostředek na onemocnění typu zánětu nosních dutin. Působí lokálně uvnitř nosních dutin a umožňuje přirozenou sekreci a drenáž, tím snižuje známky a symptomy zánětlivého procesu. Výsledkem tohoto rychlého mechanismu účinku je eliminace velké části „aktivní“ saponinové frakce Nasodrenu® s hlenohnisavým obsahem nosních dutin. Účinky Nasodrenu® jsou převážně lokální. Okamžitě po intranazálním podání může vyvolat dočasné mírné až střední pálení nebo pocit dráždění v nosohltanu a reflexní slinění, což může být někdy příčinou tendence k přerušení léčby. Vzácněji může nastat krátká epizoda slzení a zarudnutí obličeje. V případě dlouhotrvajícího slzení nebo slinění, trvající déle než 2 hodiny, může být důvodem k podání atropinu nebo jiných blokátorů muskarinových cholinergních receptorů k potlačení nadměrné sekreční reakce. U některých pacientů může nastat opakované kýchání. V ojedinělých případech může nastat dočasná bolest hlavy nebo se může objevit světle růžový sekret z nosu. Ani v těchto případech se nemusíme obávat komplikací a není důvod k přerušení či ukončení léčby.

Během klinického testování se neobjevily žádné vážné ani nečekané nežádoucí účinky Nasodrenu®. V klinické studii „Ověření účinnosti“, provedené v USA⁽¹⁸⁾ byl výskyt nežádoucích účinků identický (37,5%) ve skupinách s Nasodrenem® i s placebem a byly většinou mírné až středně závažného charakteru.

Nejčastější vedlejší účinky udávané ve skupině s Nasodrenem® byly migrenózní bolesti hlavy (12,5%) a kýchání (12,5%). Nepříznivé účinky, které by mohly být považovány za možné nebo pravděpodobně související s terapií nastaly u 6 pacientů ve skupině s Nasodrenem® a u 4 pacientů ve skupině s placebem. V německé studii Fáze III, pacienti ve skupině s Nasodrenem® oznámili celkem 47 nežádoucích účinků v porovnání s 20 nežádoucími účinky ve skupině s placebem.⁽¹⁹⁾ Přechodné mírné až střední nosní podráždění/pálení se vyskytlo v obou léčebných skupinách, avšak bylo častější ve skupině s Nasodrenem®. Několikrát byla zaznamenána epistaxe ve skupině s Nasodrenem® a epistaxe a pocit závratě ve skupině s placebem. Téměř všechny nežádoucí účinky nebylo nutno řešit žádnou intervencí. Léčba byla přerušena u 4 pacientů ve skupině s Nasodrenem® a u 3 ve skupině s placebem.

Po uvedení Nasodrenu® do praxe (v současné době je k dispozici ve více než 10 evropských zemích) nebyly zaznamenány žádné nové nežádoucí účinky ani znepokojení ohledně bezpečnosti.

Proto pro tento přípravek nejsou stanoveny žádné zvláštní požadavky na monitorování ani hlášení. Nasodren® byl používán v mnoha různých podskupinách (muži/ženy, mladší/starší, akutní/chronické onemocnění, atd.) a nebyl identifikován žádný důvod k pochybnosti o jeho bezpečnosti. Přestože od jeho uvedení na trh bylo klinicky použito více než 2 miliony balení, nebyly nahlášeny žádné nové nežádoucí účinky.

S ohledem na nesprávné používání Nasodrenu® můžeme učinit následující komentáře/zjištění:

- Kontakt s očima může vyvolat silné podráždění a symptomy akutní konjunktivitidy
- Vdechnutí může způsobit podráždění horních cest dýchacích a následný laryngospasmus
- Chybné používání pacienty s nosními polypy může vyvolat bolesti hlavy a očníce
- Nesprávné používání pacienty s alergiemi na bramborík, prvosenku nebo jiné prvosenkovité by mohlo vést k alergickým symptomům.

Dosud nebyly nahlášeny žádné případy předávkování Nasodrenem®. Překročení doporučené dávky však může způsobit silný pocit pálení a bolest v nosohltanu.

8. Pozice Nasodrenu® v současné léčbě

Zánět nosních dutin je závažným zdravotním problémem, který enormně zatěžuje systémy zdravotní péče po celém světě. Jenom v USA je odhadováno, že existuje přibližně 20 milionů případů akutního bakteriálního zánětu nosních dutin ročně (což představuje náklady přibližně 3,5 miliony USD na diagnózu a léčbu) a 30,7 milionů případů chronické sinusitidy.⁽³²⁻³⁴⁾ 400-600 milionů USD těchto nákladů je určeno na antibiotika vydaná na lékařské recepty. Akutní zánět nosních dutin představuje jednu z nejčastějších příčin předepisování antibakteriálních léčiv (9-21% všech těchto předpisů).⁽³³⁾ Odhaduje se, že v USA je zánět nosních dutin čtvrtým nejčastějším důvodem preskripce antibiotik.⁽³²⁾ Státní orgány zdravotní péče po celém světě se snaží vytvořit směrnice pro standardizaci v péči o nemocné podle diagnózy. Například u sinusitidy by bylo nanejvýš vhodné prosadit racionálnější přístup k využívání antibakteriální léčby. Na základě těchto statistik není zřejmě překvapivé zjištění, že jedním z neúčinnějších způsobů, jak snížit výdaje na zdravotní péči je i v této oblasti především prevence. Konkrétně minimalizovat počet pacientů s akutními formami sinusitidy tak, aby nepřešli do chronického stádia.⁽³²⁾

Navzdory zaváděním nových diagnostických a terapeutických postupů je chybné předpokládat, že zánět nosních dutin máme pod kontrolou. Dostupná fakta naopak napovídají, že výskyt tohoto onemocnění se zvyšuje díky zhoršeným podmínkám životního prostředí, narušené imunitě a zvyšující se převaze akutních respiračních virových infekcí.⁽¹²⁾ Dostupnost nových prostředků, které fungují prostřednictvím různých mechanismů, má tudíž značný potenciál značného dopadu na epidemiologii a průběh tohoto běžného onemocnění.

Pokud jde o patogenезi, optimálním způsobem léčby hnisavé sinusitidy je obnova ventilace a drenáže vedlejších nosních dutin, zkapalnění nahromaděných sekretů a jejich odstranění. V současné době existují invazivní způsoby navození drenáže z dutin, jako například punkce čelistních dutin nebo drenáž s použitím katétru YAMIK. Tyto nepříjemné a bolestivé zákroky (zejména pokud jsou opakované) nejsou u pacientů z pochopitelných důvodů v žádné oblibě.

Nasodren® přináší novou možnost v léčbě, založenou na tradičním přírodním léčebném prostředku, používající extrakty z hlíz bramboříku. Finální výrobek obsahuje lyofilizovaný prášek a vodu v poměru 1:1 pro okamžitou přípravu roztoku, který může být naředěn kdykoli v čas potřeby.

Nasodren® působí prostřednictvím řady mechanismů. Za prvé, saponiny ve vodném extraktu rychle snižují povrchové napětí buněčných membrán nosní sliznice. Tím umožňuje sekreci hlenu a pomáhá zmenšit objem sliznice nosu a snížit překrvení pomocí přímého osmotického účinku. Tyto změny tak nepřímo snižují stupeň zánětu v nosních dutinách. Za druhé, saponiny v extraktu z bramboříku kromě tohoto lokálního osmotického účinku navíc ovlivňují lipidové membrány buněk dolní nosní skořepky. Důsledkem toho je stimulace nociceptivních (somatických) zakončení trigeminálního nervu, která vyvolává reflexní kýchání, slzení, ztížené dýchání atd.

Proběhlé studie potvrdily možný potenciál Nasodrenu® pro léčbu sinusitid. Některé z hlavních poznatků zahrnují:

- Nasodren® je účinná a dobře snášená léčba pro pacienty s akutní sinusitidou nebo exacerbacemi chronické hnisavé sinusitidy mírné až střední závažnosti. Může být doporučen i v monoterapii, kde je nejméně stejně účinný jako standardní léčba, která obecně zahrnuje antibiotika.
- U těžkých průběhů onemocnění, zvláště u pacientů s horečkou, může být Nasodren® kombinován se standardní terapií (která zahrnuje antibiotikum) a zpravidla zkrátí nejen dobu projevů symptomů ale i úplného uzdravení.
- V porovnání se standardní terapií, Nasodren® aktivně zlepšuje mukociliární transport v nosní dutině a ve vedlejších nosních dutinách ihned od prvního dne léčby.
- Nasodren® je dále účinný v léčbě zánětu středního ucha u dospělých i u dětí.
- V průběhu léčby nenastaly žádné nečekané ani závažné nežádoucí účinky. Jediné nahlášené vedlejší účinky byly spojené s mechanismem účinku Nasodrenu® nebo jsou symptomatickým projevem.

zánětu nosních dutin a zahrnují mírný až střední pocit pálení, reflexní slinění, krátce trvající slzení a zarudnutí obličeje, příp. ojedinělé případy bolestí hlavy a světle růžovou nosní sekreci.

- Příznivý klinický přínos Nasodrenu® spolu s jeho průkaznou bezpečností naznačují, že má velmi příznivý poměr přínos/riziko u pacientů v léčbě zánětu nosních dutin.

Souhrnně můžeme konstatovat, že Nasodren® je skutečně novátorskou terapií, založenou na tradičním přírodním léčebném prostředku. V klinických studiích bylo prokázáno, že poskytuje významný léčebný prospěch u dospělých i u dětí (starších 5 let) s onemocněním horních cest dýchacích, jako je například akutní zánět nosních dutin, akutní exacerbace chronické sinusidity a zánět středního ucha; stavy, ve kterých prokázal svou účinnost. Tyto výsledky jsou proto nejen důvodem k zamyšlení, ale zároveň i výzvou pro širokou odbornou veřejnost k využití nových metod a přístupů v léčbě všech uvedených onemocnění.

9. Odkazy

1. Scadding GK, Durham SR, Mirkian R, et al. BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Clin Exp Allergy* 2007; 38: 260-275.
2. Anand VK. Epidemiology and economic impact of rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 193 (Suppl): 3-5.
3. Shashy RG, Moore EH, Weaver A. Prevalence of the chronic sinusitis diagnosis in Olmsted County, Minnesota. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130: 320-323.
4. Chen Y, Dales R, Lin M. The epidemiology of chronic rhinosinusitis in Canadians. *Laryngoscope* 2003; 113: 1199-1205.
5. Hickner JM, Bartlett JG, Besser RE, et al. Principles of appropriate antibiotic use for acute rhinosinusitis in adults: background. *Ann Intern Med* 2001; 134: 498-505.
6. Macdonald KI, McNally JD, Massoud E. The health resource utilization of Canadians with chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope* 2009; 119: 184-189.
7. Fokkens W, Lund V, Bachert C, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Allergy* 2005; 60: 583-601.
8. Fokkens W, Lund V, Mullol J, et al. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps. *Rhinology* 2007; 45: 1-139.
9. Osguthorpe JD. Adult rhinosinusitis: diagnosis and management. *Am Fam Physician* 2001; 63: 69-76.
10. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: S155-S212.
11. Hadley JA, Schaefer SD. Clinical evaluation of rhinosinusitis: history and physical examination. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117(3 pt 2):S8-S11.
12. Kryukov AI, Kunelskaya NL, Turovsky AB, Artemyev ME, Ibragimova ZS. New perspectives in non-invasive treatment of sinusitis. *Bulletin Otorinolaringology* 2007; 2: 33-37.
13. Sinuforte®. Clinical pharmacology documentation (data on file, Hartington Pharma Ltd).
14. Baraniuk JN. Neural regulation of mucosal function. *Pulmonary Pharmacol Ther* 2008; 21: 442-448.
15. Lund VJ. Therapeutic targets in rhinosinusitis: infection or inflammation? *Medscape J Med* 2008; 10: 105.
16. Fabre M. Effects of cyclamen extract on cell osmosis. New Horizont in the non-invasive management of sinonasal disorders. International ENT medical summit, Barcelona, 19th September, 2007.
17. Ashworth MA. Variations in antibiotic prescribing and consultation rates for acute respiratory infection in UK general practices 1995-2000. *Br J Gen Pract* 2005; 55: 603-608.
18. Anon. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group trial of Cyclamen europaeum extract nasal spray in the treat-

ment of subjects with acute sinusitis. Integrated Clinical and Statistical Report December 31st, 2008, (data on file, Hartington Pharma Ltd).

19. Anders C, Hörmann K, Klimek L, Pfaar O. Clinical evaluation of a new approach in acute rhinosinusitis. Rhinology World 2009, Philadelphia (oral presentation).

20. Mullol J. Are all forms of ARS cured in 4 weeks? Evidence of the Prosinus study. Presented at the 22nd European Rhinology Society (ERS) and the 27th International Symposium of Infection and Allergy of the Nose (ISIAN), Crete, Greece, 2008

21. Rybak AA, Matveyeva TV, Neprin VG. Effect of Sinuforte® on quality of life of patients with sinusitis, (data on file, Hartington Pharma Ltd).

22. Bereziuk VV, Chernokur AA. Use of SINUFORTE® in the management of acute rhinosinusitis and secretory otitis in children, (data on file, Hartington Pharma Ltd).

23. Printz OM, Bashek V. Study of the use of Sinuforte® in the treatment of children with inflammatory conditions of the paranasal sinuses, (data on file, Hartington Pharma Ltd).

24. Chernisheva LI, Siniachenko VV. Clinical-immunological study of the efficacy of Sinuforte® in children with acute sinusitis. J Otolaryngol Dis (Kiev) 2004: Special Edition.

25. Jorissen M. Postoperative care following endoscopic sinus surgery. Rhinology 2004; 42: 114-120.

26. Popovich VI, Staiden EB, Savchuk OI. Dynamics of the transport and heating function indices of the mucous membrane of the nasal cavity in the early postoperative management of patients with chronic rhinosinusitis. Rhinology 2007; 3: 56-62.

27. Doñamayor C. Spanish experience in postoperative care with cyclamen. New Horizons in the non-invasive management of sinonasal disorders. International ENT medical summit, Barcelona, 19th September, 2007.

28. Petrova LG. Treatment of exudative otitis media with Sinuforte®/Nasodren®/Fluiorespira forte® (extrakt of cyclamen europaeum). ESPO June, 2008; 8th International Conference of the European Society of Paediatric Otorhinolaryngology, Budapest (poster).

29. Khetchinashvili S, Gotsadse K. Efficacy of the salpingoparanasal secretion stimulant Sinuforte® in acute otitis media, (data on file, Hartington Pharma Ltd).

30. Khetchinashvili S, Gotsadse K. Efficacy of the salpingoparanasal secretion stimulant Sinuforte®/Nasodren®/Fluiorespira forte® (extrakt of cyclamen europaeum) in acute otitis media. ESPO June 2008; 8th International Conference of the European Society of Paediatric Otorhinolaryngology, Budapest (poster).

31. Bezshapachny SB. Results of the use of Sinuforte® in the treatment of acute purulent rhinosinusitis, (data on file, Hartington Pharma Ltd).

32. Klossek JM, Federspil P. Update on treatment guidelines for acute bacterial sinusitis. *J Clin Pract* 2005; 59: 230-238.
33. Zacharek MA, Malani PN, Benninger MS. An approach to the diagnosis and management of acute bacterial rhinosinusitis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3: 271-278.
34. National Center for Health Statistics. Chronic sinusitis: morbidity, (Accessed on March 26th from <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/sinuses.htm>).

10. Příbalová informace pro pacienty

NASODREN® nosní sprej

Přečtěte si pozorně níže uvedené údaje. Přináší Vám důležité a užitečné informace.

Přestože je tento přípravek dostupný bez lékařského předpisu, doporučujeme Vám seznámit se s následujícími informacemi zejména proto, abyste při používání dosáhli žádoucího výsledku.

- Ponechte si tento leták pro dostupnost případných informací.
- Pokud některé informace nebo formulaci nerozumíte, zeptejte se lékárníka.
- Obratťe se na Vašeho lékaře v případě, že se Vaše projevy onemocnění při používání přípravku do 5 dnů zhorší nebo naopak do 10 dnů nezlepší, příp. se u Vás projeví jakékoliv vedlejší příznaky.

V tomto letáku najdete:

1. Co je NASODREN a na co se používá
2. Před použitím NASODRENU
3. Jak používat NASODREN
4. Možné vedlejší účinky
5. Jak NASODREN skladovat
6. Další informace

1. CO JE NASODREN A NA CO SE POUŽÍVÁ

NASODREN nosní sprej je tekutý přírodní vodný roztok, obsahující extrakt z čerstvých hlíz bramboříku (*Cyclamen europaeum* L.).

NASODREN se používá pro místní úlevu příznaků jako jsou: nosní neprůchodnost, nosní sekrece, ztráta čichu a bolesti v obličeji při čištění a uvolňování nahromaděné slizniční sekrece z obličejových dutin, nosních dutin a horních cest dýchacích. Rychlá úleva od těchto příznaků je znatelná již od počátečních dávek.

Pokud používáte NASODREN, pocítíte intenzivní odtékání nahromaděného sekretu z nosu a vedlejších nosních dutin, které může trvat až 2 hodiny. Jeho výsledkem pak je rapidní úleva od bolesti hlavy a obličeje, které často doprovází právě ucpaní nosu s následným hromaděním sekretu.

V případech zánětu středního ucha dochází k rapidní redukci hromadění sekrece, výsledkem čehož je ústup bolesti a odstranění poruchy sluchu.

2. PŘED POUŽITÍM NASODRENU

Nepoužívejte NASODREN v případech, že:

- Máte alergii na brambořík, petrklíč nebo jinou rostlinu z čeledi prvosenkovitých.
- Trpíte polypy nosní sliznice a vedlejších dutin, mohlo by dojít k ucpaní průchodu

při hojné sekreci.

Věnujte zvláštní pozornost při aplikaci NASODRENU

- Použijte pouze jednu dávku denně do každé nosní dírky.
- Vyvarujte se nádechu během aplikace.
- Zabraňte vniknutí přípravku roztoku do očí. Následkem lokálního podráždění jsou příznaky akutního zánětu spojivek.
- Věnujte pozornost odstavci: „Pokud užíváte jiná léčiva, příp. doplňky“.
- Několik minut po aplikaci může krátkodobě nastat vjem mírné či přechodné rybí pachuti, pálení, kýchání a slzení se zvýšenou nosní sekrecí. Taková reakce je naprosto běžná a je příznakem počátku účinku NASODRENU a představuje optimální reakci organismu na přípravek. Další podávání proto nepřerušujte. Stejně tak není žádný důvod k obavám při zjištění růžově zbarvených hlenů odcházející z nosu.
- Při náhodném užití u pacientů s alergií na brambořík, petrklíč nebo jinou rostlinu z čeledi prvosenkovitých může dojít k otoku nosní sliznice, víček a tváře.

Pokud užíváte jiná léčiva příp. doplňky

Pokud se chystáte k použití NASODRENU a užíváte nebo jste v poslední době užívali další léčiva zahrnující i volně prodejné přípravky, oznamte tuto skutečnost Vašemu lékaři nebo lékárníkovi. Zvláště, pokud užíváte léky proti srážení krve (jako jsou kumarinové deriváty (např. Warfarin), kyselinu acetylsalicylovou (např. Acylpyrin, Aspirin, Anopyrin...) nebo anticholinergika (např. Atropin)).

Jiné nosní přípravky mohou být použity 1,5 - 2 hodiny po použití NASODRENU.

Užívání NASODRENU během jídla a pití

Účinek NASODREN není ovlivněn jídlem ani pitím.

Užívání NASODRENU v těhotenství a při kojení

Nejsou známy zkušenosti podání NASODRENU během těhotenství a při kojení. Přesto se NASODREN nedoporučuje používat v tomto období. O užívání v konkrétních případech může rozhodnout pouze lékař.

Užívání NASODRENU u dětí

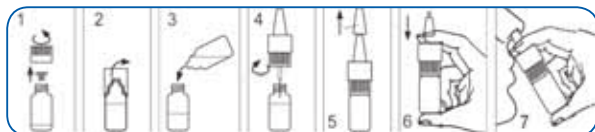
NASODREN je možné užívat u dětí od 5 let věku.

Řízení motorových vozidel a obsluha strojů vyžadujících zvýšenou pozornost
Nedoporučuje se věnovat se těmto činnostem po dobu 2 hodin po aplikaci spreje.

3. JAK SE NASODREN POUŽÍVÁ

NASODREN je určen pro použití pouze do nosu.

Následující pokyny s obrázky Vám poskytnou informace jak připravit roztok a jeho vlastní aplikaci.



1. Postavte lahvičku do svislé polohy víčkem nahoru. Sejměte ochranný plastový potah, odšroubujte víčko otočením proti směru hodinových ručiček a vyjměte gumovou zátku.
2. Plastovou ampulku obsahující rozpouštědlo (čištěná voda) otevřete v horní části odlomením (nejlépe otočením) v místě zeslabeného prolisu.
3. Nalijte všechno rozpouštědlo do lahvičky obsahující přípravek.
4. Našroubujte a dotáhněte dávkovací sprej na lahvičku a jemně zatřepte, dokud se přípravek plně nerozpustí. Vyčkejte, dokud všechna pěna nezmizí.
5. Sejměte ochranný plastový kryt z nosního dávkovače.
6. Před prvním použitím 2-3x stiskněte sprej namířený do volného prostoru. Vyvarujte se kontaktu přípravku s očima a ústy.
7. Udržujte dávkovač ve svislé poloze aplikátorem směrem vzhůru. Vložte dávkovač do jedné nosní díry. Je velmi důležité nedýchat během aplikace a aplikaci roztoku provést stisknutím dávkovače pouze jednou. Hluboce vydechněte ústy a poté dýchejte normálně. Při aplikaci se vyhněte přímému vdechnutí přípravku.
8. Opakujte proces s druhou nosní dírkou.
9. Očistěte dávkovač po použití a nasadte ochranný kryt.

Jak často se NASODREN používá

Sprej se používá pouze jednou denně jednu dávku do každé nosní díry pokud možno ve stejnou dobu po dobu jednoho týdne, nejlépe 2 hodiny před spaním. Zvýšení frekvence nebo dávky nevede k účinnosti přípravku ani k urychlení léčby.

Jak dlouho může být NASODREN používán

Běžná doba léčby je 7-10 dnů. Pokud je to nutné, může být prodloužena na 12-16 dnů.

Zásadní zlepšení nebo úleva od příznaků je docílena po 6-8 aplikacích, nicméně zejména bolesti hlavy často ustupují již po 3-5 aplikacích NASODRENU. I poté léčbu dokončete po doporučenou dobu 7-10 dnů.

V případech komplikace hnisavou infekcí navštivte lékaře.

U závažných nebo chronických případů by měla být léčba NASODRENEM zahájena až po 7-10 denním ukončení předcházející léčby.

Pokud používáte více NASODRENU než je doporučeno
Není známo předávkování přípravkem.

Zvýšené dávky NASODRENU může způsobit intenzivní pálení nosohltanu bez dalších závažných následků.

V případě náhodného předávkování vypláchněte nosní dutiny nosními dírkami teplou vodou a prostor hltanu kloktáním.

Pokud během léčby zapomenete na aplikaci NASODRENU
Pokud vynecháte dávku během léčby, plynule navažte další dávkou příští den a pokračujte dále 1x denně.

Pokud přerušíte léčbu NASODRENEM
Pokud přerušíte léčbu dříve než je stanoveno v této příbalové informaci, můžete předpokládat, že se nedostaví očekávané výsledky. Podobně nepoužívejte NASODREN déle než je zde uvedeno.

Máte-li jakékoli další otázky, týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. MOŽNÉ VEDLEJŠÍ ÚČINKY

U NASODRENU dosud nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky.

Vyhledejte lékařskou pomoc v případě, pokud po aplikaci přetrvává slzení nebo slinění déle než 2 hodiny.

Informujte lékaře či lékárníka také v případě, že se některé příznaky jeví jako závažné, stejně tak pokud pozorujete vedlejší příznaky zde neuvedené.

5. JAK NASODREN SKLADOVAT

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Před naředěním uchovávejte při teplotě 15-25°C.

Po naředění musí být přípravek uchováván v chladničce (2-8°C) po období nepřesahující 16 dní. Chraňte před světlem.

Nepoužívejte přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce, lahvičce obsahující prášek a lahvičce obsahující vodu. Doba použitelnosti obsahuje informaci o posledním dnu použitelnosti v udaném měsíci.

Po naředění doporučujeme poznamenat si tento den a dobu použitelnosti např. na štítek:

NASODREN naředěn dne.....

Použitelný 16 dnů do

Nespotřebovaný přípravek nelikvidujte vylitím do odpadu, ale vraťte do lékárny. Jeho likvidace je již předplacena a navíc šetříte životní prostředí.

6. DALŠÍ INFORMACE

Co NASODREN obsahuje

-Aktivní substancí je sušený (lyofilizovaný) prášek ze šťávy a přírodních tekutin, které jsou obsaženy v čerstvých hlízách bramboříku (*Cyclamen europaeum* L.) 50 mg.

Každá dávka nosního spreje představuje 0,13 ml (2-3 kapky) roztoku. Toto množství představuje 1,3 mg prášku. Konečný roztok je připraven na 38 dávek k použití v délce spotřeby maximálně 16 dnů.

- Přípravek neobsahuje žádné přísady, konzervační látky ani chloridy.

Roztok (5 ml čištěné vody) je určen k naředění lyofilizovaného prášku.

Co obsahuje jedno balení NASODRENU

NASODREN je prášek pro přípravu nosního spreje. V balení se nachází:

- 1 lahvičku obsahující 50 mg lyofilizovaného prášku.
- 1 ampuli s obsahem 5 ml roztoku (čištěná voda).
- 1 sprejovou pumpičku.

Držitel CE známky a výrobce:

Hartington Pharma LTD
1 Northumberland Ave., Trafalgar Square,
London WC2N 5BW, United Kingdom
E-mail: uk@hartington.org
www.nasodrensinusitis.com

Dovozce a distribuce v ČR:

R-MARK, s.r.o.
Starodvorská 13
165 00 Praha 6
e- mail: info@r-mark.cz
www.r-mark.cz

Pro více informací kontaktuje distributora, nebo www.nasodren.cz,
www.zanetnosnichdutin.cz

Datum poslední revize
Leden 2010