

# Zastosowanie liofilizowanego wyciągu z bulw *Cyclamen europaeum* w leczeniu zapalenia zatok przynosowych (ZZP)

## Lyophilized *Cyclamen europaeum* tuber extract in the treatment of rhinosinusitis

### Wkład autorów:

A—Projekt badań  
B—Zbieranie danych  
C—Analiza statystyczna  
D—Interpretacja danych  
E—Przygotowanie manuskryptu  
F—Analiza literatury  
G—Zbieranie funduszy

Dariusz Jurkiewicz<sup>1ABDEF</sup>, Elżbieta Hassmann-Poznańska<sup>2ABDEF</sup>, Henryk Kaźmierczak<sup>3ABDEF</sup>, Jacek Składzień<sup>4ABDEF</sup>, Wioletta Pietruszewska<sup>5ABDEF</sup>, Paweł Burduk<sup>3ABDEF</sup>, Piotr Rapiejko<sup>1ABDEF</sup>

<sup>1</sup>Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie, Polska

<sup>2</sup>Klinika Otolaryngologii Dziecięcej, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, Polska

<sup>3</sup>Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Collegium Medicum, Wydział Lekarski Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

<sup>4</sup>Katedra i Klinika Otolaryngologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Polska

<sup>5</sup>Klinika Otolaryngologii i Laryngologii Onkologicznej, I Katedra Otolaryngologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

Article history: Received: 05.01.2016 Accepted: 10.02.2016 Published: 29.02.2016

### STRESZCZENIE:

Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych stanowi poważny problem zdrowotny, który wiąże się ze znacznymi obciążeniami organizacyjnymi i finansowymi dla systemu opieki zdrowotnej. W ostatnich latach pojawiło się kilka znaczących wytycznych, stanowisk grup ekspertów i towarzystw naukowych dotyczących diagnostyki i leczenia zapalenia zatok przynosowych, z których najważniejsze to: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS 2012) oraz Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLenN 2013). W leczeniu wirusowego i powirusowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych stosowane jest leczenie objawowe z uwzględnieniem preparatów pochodzenia roślinnego.

Celem pracy jest przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat zastosowania donosowego preparatu zawierającego frakcje naturalnych saponin pochodzących z kłącza fiołka alpejskiego (*Cyclamen europaeum*).

Saponiny zawarte w wyciągu z kłącza fiołka alpejskiego (*Cyclamen europaeum*) to aktywne powierzchniowo substancje, które redukują napięcie powierzchniowe na komórkach błony śluzowej nosa, a jednocześnie stymulują receptory nerwu trójdzielnego, wywołując zwiększoną produkcję surowiczo-śluzowej wydzieliny i intensywny drenaż jam nosa i zatok przynosowych.

Analiza opublikowanych prac badawczych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania donosowego preparatu zawierającego liofilizowany wyciąg z bulw *Cyclamen europaeum*, pozwala stwierdzić, że z uwagi na korzystny wpływ na przebieg leczenia ostrego zapalenia zatok przynosowych preparat znajduje zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Donosowy preparat zawierający liofilizowany wyciąg z bulw *Cyclamen europaeum* zastosowany u chorych z ostrym zapaleniem zatok skutecznie zmniejsza objawy, szczególnie uczucie ucisku i/lub bólu twarzy. Monoterapią wyciągiem z *Cyclamen europaeum* zdaniem autorów badania PROSINUS wydaje się bardziej skuteczna (na podstawie odsetka wyleczeń) niż inne preparaty stosowane w monoterapii lub leczenie skojarzone.

**SŁOWA KLUCZOWE:** zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, leczenie, fitoterapia, saponiny, *Cyclamen europaeum*

**ABSTRACT:**

Nasal and sinus mucositis is a significant health problem associated with significant organizational and financial burden for the health care system. In recent years, several important guidelines and positions of expert groups and scientific associations have been published with regard to the diagnostics and treatment of rhinosinusitis, including European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS 2012) and Polish Standards for the Treatment of Rhinitis (PoSLeNN 2013). The management of viral and postviral rhinosinusitis involves systemic treatment including administration of plant origin products.

The goal of this article is to present the current knowledge on the use of intranasal preparations containing natural saponin fractions from the rhizomes of Alpine cyclamen (*Cyclamen europaeum*).

Saponins contained in the extract of Alpine cyclamen (*Cyclamen europaeum*) rhizomes are surface-active compounds that reduce the surface tension on the nasal mucosal cells while simultaneously stimulating the trigeminal nerve receptors leading to increased production of seromucous secretion and extensive drainage of the nasal and sinus cavities.

The analysis of published studies on the efficacy and safety of intranasal products containing lyophilized extracts from *Cyclamen europaeum* tuber warrants the conclusion that these products are useful in the management of nasal and sinus mucositis due to their beneficial impact on the course of the treatment of acute rhinosinusitis. When used in patients with acute rhinosinusitis, an intranasal preparation containing lyophilized extracts from *Cyclamen europaeum* tuber efficiently reduces the symptoms, particularly the feeling of pressure and pain in the face. According to the authors of PROSINUS study, single-agent treatment using *Cyclamen europaeum* extracts is more efficient (in terms of the percentage of success) than other monotherapy or combination regimens.

**KEYWORDS:**

rhinosinusitis, treatment, phytotherapy, saponins, *Cyclamen europaeum*

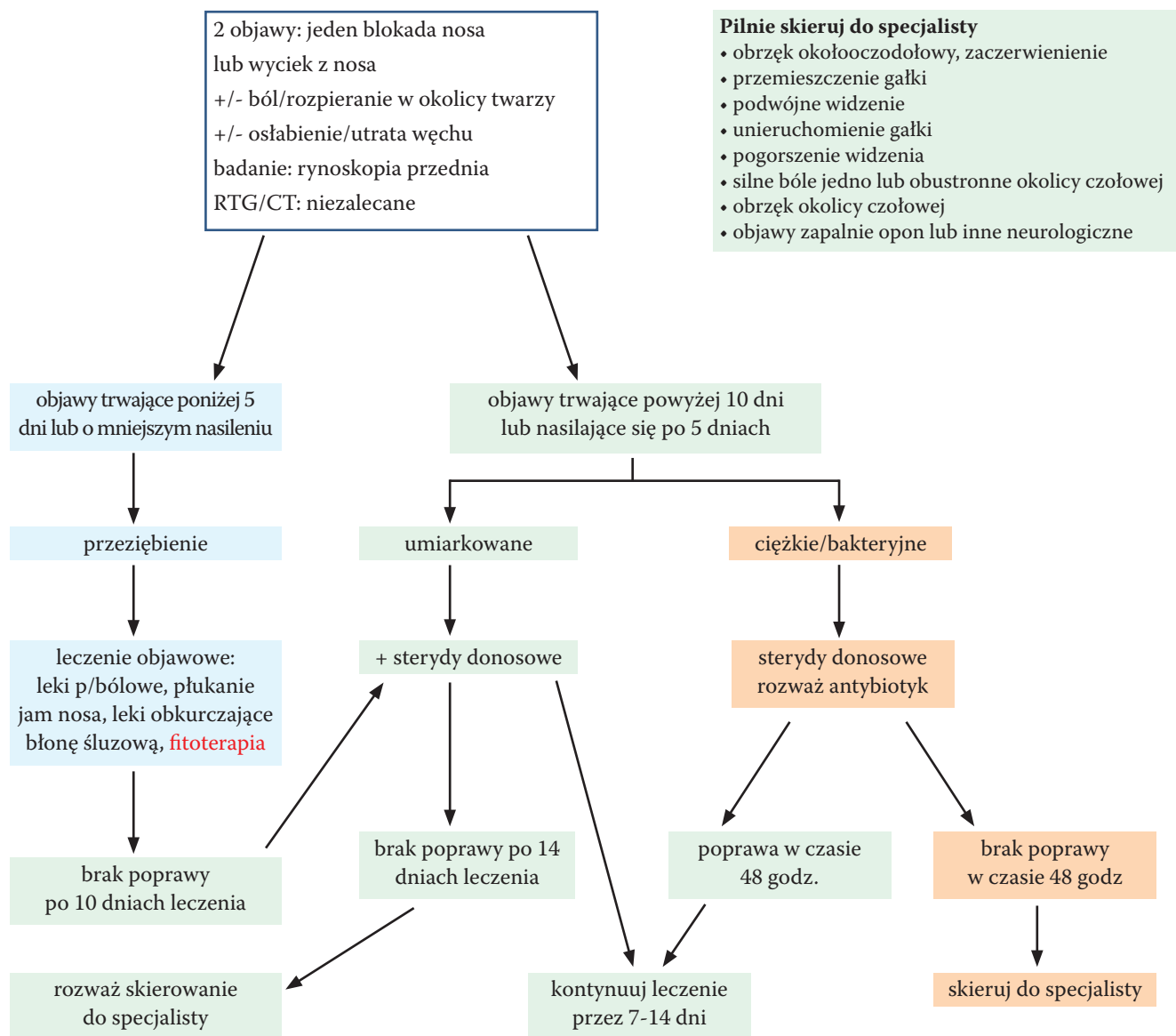
Zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych to schorzenie zarówno często spotykane w praktyce laryngologicznej, jak i stanowiące jednocześnie jedną z najczęstszych przyczyn wizyt u lekarza pierwszego kontaktu [1]. Według przeglądu opublikowanego w 2012 roku przez International Rhinologic Society zachorowalność na ostre zapalenie nosa i zatok przynosowych na świecie waha się od 6% do 15%, a u 0,5–2% pacjentów rozwija się wtórne zakażenie bakteryjne [2]. Częstość przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych wg EPOS 2012 w Europie i USA oceniane jest na 5–15%. Średnia liczba zachorowań na ostre zapalenie nosa i zatok w Polsce to około 4 do 8 mln chorych, a przewlekłe zapalenie zatok przynosowych może dotyczyć nawet 15% populacji [3, 4].

Ostre zapalenie błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych jest stanem zapalnym obejmującym zarówno błonę śluzową jamy nosa, jak i błonę śluzową zatok przynosowych [1, 4]. Początek schorzenia jest nagły, a nasilenie dolegliwości ocenianych analogową skalą wizualną (VAS, visual analogue scale) może mieć przebieg łagodny, umiarkowany lub ciężki [1, 3].

Zgodnie z ustaleniami EPOS 2012 w przypadku utrzymywania się objawów zapalenia nosa i zatok przynosowych trwających nie dłużej niż 10 dni, określa je się jako przeziębienie lub ostre wirusowe zapalenie zatok. Natomiast objawy trwające dłużej niż 10 dni, ale krócej niż 12 tygodni (lub z nasilającymi się objawami po 5 dniach), określa się jako ostre powirusowe (post-viral) zapalenie nosa i zatok przynosowych [1, 4].

Ostre zapalenie nosa i zatok przynosowych zapoczątkowane jest zakażeniem wirusowym w około 98–99,5% przypadków [4]. W zakażeniach wirusowych dominują rinowirusy, koronawirusy, wirusy paragrypy i grypy oraz adenowirusy [4, 5]. Następowe zakażenie bakteryjne obserwuje się w około 0,5–2% przypadków [1, 4, 5].

W ostrym zapaleniu nosa i zatok przynosowych występuje złożony mechanizm patofizjologiczny, w którym dominuje obrzęk zapalny błony śluzowej, zwężenie naturalnych ujść zatok oraz upośledzenie transportu śluzówkowo-rzęskowego [6]. Wśród czynników ryzyka upośledzających drenaż i wentylację zatok, a tym samym predysponujących do wystąpienia ostrego zapalenia nosa i zatok przynosowych, wymienia się między innymi: alergiczny nieżyt nosa, wady anatomiczne przegrody i bocznej ściany jamy nosa, dym tytoniowy oraz zanieczyszczenia środowiskowe [1, 3, 4]. Kluczowym rejonem, którego blokada prowadzi do rozwoju zmian zapalnych, jest kompleks ujściowo-przewodowy [6, 7]. W wyniku zamknięcia ujścia zatok dochodzi do resorpcji poprzez błonę śluzową tlenu ze światła zatoki, co powoduje obniżenie pH. Hipoksja i kwaśne środowisko przyczynia się do uszkodzenia rzęsek i zaburzenia czynności nabłonka rzęskowego. Zakażenie wirusowe, szczególnie wirusami grypy i adenowirusami, uszkadza komórki urzęsione błony śluzowej. Dochodzi do uwalniania mediatorów stanu zapalnego interleukiny 1, interleukiny 6, TNF-alfa, które jako cytokiny ostrej fazy aktywują czynniki chemotaktyczne dla neutrofilów, zapoczątkowują wyrzut bradykininy, histaminy



Ryc. 1. Schemat postępowania lekarza POZ i specjalisty nielaryngologa u chorych dorosłych z ostrym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych wg EOPS 2012 [1]

i leukotrienów. Powoduje to rozszerzenie naczyń i nasilenie obrzęku z jednoczesnym zaburzeniem funkcji wydzielniczej gruczołów. Na skutek uszkodzenia aparatu rzęskowego i blokady ujść płyn przesiękowy z poszerzonych naczyń krwionośnych oraz wydzielina śluzowa zalegają w zatokach. Warunki te sprzyjają rozwojowi bakterii tlenowych i beztlenowych, które uwalniając toksyny nasilają zmiany zapalne, wywołując efekt błędnej koła [1, 4].

Ostre zapalenie nosa i zatok przynosowych rozpoczyna się nagle najczęściej w wyniku istniejącego nieżyty błon śluzowych nosa. Najczęściej zapaleniu nosa i zatok przynosowych towarzyszą objawy ogólne pod postacią podwyższonej temperatury, złego samopoczucia, wrażenia rozbicia i braku łaknienia. Dominującymi objawami są ból twarzy, ból zębów szczęki, śluzowo-ropny wyciek z nosa z upośledzeniem jego drożności. Rozpoznanie ostrego zapalenia nosa i zatok przy-

nosowych ustala się na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego [1, 4].

Objawy zapalenia zatok są mało swoiste i czułe, dlatego do rozpoznania konieczna jest obecność przynajmniej dwu z nich [1]. Jednym z nich musi być objaw określony jako zasadniczy.

- Zaburzenie drożności nosa.

i/lub

- Wyciek wydzieliny z nosa (przedni przez nozdrza przednie lub tylny polegający na spływaniu wydzieliny do gardła określany, jako „katar zanosowy”).

Objawy dodatkowe to:

- uczucie bólu i rozpierania w obrębie twarzoczaszki,
- zaburzenia lub utrata węchu u dorosłych, a u dzieci kaszel.

Pojawienie się objawów miejscowych oraz stopień ich nasilenia związany jest z obrzękiem błon śluzowych i stopniem blokady ujść zatok przynosowych, co może wskazywać na zatokę objętą procesem chorobowym. W przypadku zajęcia zatoki szczękowej dolegliwości bólowe lokalizują się w okolicy policzka, zębów, oczodołu. W badaniu palpacyjnym można stwierdzić tkliwość przedniej ściany zatoki szczękowej. Izolowane zapalenie zatoki czołowej charakteryzuje się bólem w okolicy czoła z bolesnością palpacyjną przedniej lub dolnej ściany zatoki. Z kolei w zapaleniu zatok sitowych chorzy zgłaszają ból z uczuciem rozpierania w przyśrodkowym kącie oka z bolesnością tej okolicy przy palpacji. Ból wieloogniskowy lub lokalizujący się w okolicy potylicy z promieniowaniem do czoła, skroni, szczytu głowy lub oczodołu charakteryzuje zapalenie zatoki klinowej. W ostrym zapaleniu nosa i zatok przynosowych zdecydowanie częściej spotykamy zapalenia obejmujące kilka zatok niż izolowane zapalenia jednej zatoki, a w związku z tym obraz zgłaszanych dolegliwości jest zdecydowanie mniej charakterystyczny. Różnicowanie pomiędzy wirusowym, powirusowym i bakteryjnym ostrym zapaleniem nosa i zatok przynosowych jest trudne ze względu na brak objawów swoistych dla każdej z etiologii. Charakter wydzieliny z jam nosa (np. wyciek ropny), nie stanowi kryterium różnicującego. Zgodnie z konsensusem EPOS [1] ostre ZZP (OZZP) dzieli się na:

- wirusowe OZZP (przeziębienie),
- powirusowe OZZP,
- bakteryjne OZZP.

Najczęściej występujące ostre wirusowe zapalenie zatok trwa zwykle do 10 dni. W przypadku nasilenia dolegliwości po 5 dniach lub braku poprawy po 10 dniach, rozpoznaje się powirusowe ostre zapalenie zatok. Z tej postaci należy wyróżnić

bakteryjne ostre zapalenie zatok, kiedy u chorego występują trzy z pięciu objawów:

- zmiana koloru wydzieliny (ropny katar z przewagą w jednej jamie nosa),
- silny miejscowy ból twarzy z przewagą jednej strony,
- gorączka powyżej 38°C,
- podwyższone parametry ostrego stanu zapalenia (CRP >10),
- pogorszenie dotychczas łagodnego przebiegu choroby.

Poza objawami miejscowymi występują: podrażnienie gardła, krtani i tchawicy wywołujące suchy kaszel, zaburzenia głosu, senność, złe samopoczucie i ogólne osłabienie. Powyższe objawy mogą utrzymywać się do 12 tygodni [4, 8].

Bardzo ważne z punktu widzenia podjęcia odpowiedniej terapii jest określenie stopnia nasilenia dolegliwości w 10-stopniowej skali VAS. Wśród chorych, którzy dolegliwości określili w zakresie od 0 do 3 pkt rozpoznajemy zapalenie nosa i zatok przynosowych o przebiegu łagodnym. Dolegliwości w zakresie od 4 do 7 pkt to zapalenie o przebiegu umiarkowanym, a od 8 do 10 pkt (przy utrzymującej się temperaturze powyżej 38°C przez 3 dni lub silnych dolegliwościach bólowych) określamy, jako przebieg ciężki [1, 4].

Ostre zapalenie nosa i zatok przynosowych jest rozpoznawane na podstawie objawów oraz badania fizykalnego przez lekarzy opieki podstawowej lub specjalistycznego badania laryngologicznego uzupełnionego badaniem endoskopowym w leczeniu specjalistycznym [1].

Zgodnie z zaleceniami EPOS 2012 [1] w rozpoznaniu ostrego zapalenia nosa i zatok przynosowych nie stosuje się standardowo badań radiologicznych (RTG, TK, MRI) czy bakteriologicznych. Konieczność poszerzenia diagnostyki pojawia się w przypadku braku skuteczności prowadzonego leczenia, nasilenia objawów lub podejrzenia powikłań zatokowopochodnych [1].

## LECZENIE OSTREGO ZAPALENIA NOSA I ZATOK PRZYNOSOWYCH

Biorąc pod uwagę przyczyny ostrego zapalenia nosa i zatok przynosowych, którymi są blokada naturalnego ujścia zatok oraz zakażenie, podstawą terapii jest leczenie farmakologiczne, objawowe. Leczenie zachowawcze powinno być odpowiednio modyfikowane w zależności od charakteru zakażenia (wirusowe, bakteryjne lub grzybicze) oraz stopnia jego nasilenia od postaci łagodnej poprzez umiarkowaną do ciężkiej. Leczenie operacyjne w ostrym zapaleniu nosa i zatok

przynosowych jest wskazane w przypadku wystąpienia powikłań zatokowopochodnych. Zarówno w warunkach polskich, jak i innych krajów, dominuje tendencja do zbyt wczesnego włączania antybiotykoterapii, co podnosi znacznie i niepotrzebnie koszty leczenia oraz powoduje narastanie lekooporności [4, 5]. Dlatego ważne jest przestrzeganie schematów leczenia ustalonych w rekomendacjach leczenia zarówno ostrych, jak i przewlekłych zapaleń błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Obecnie obowiązującymi zaleceniami są rekomendacje EPOS 2012 [1], PoSLeNN [2], Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego [5] oraz opracowane na podstawie w/w dokumentów zalecenia dla lekarzy rodzinnych [9]. Leczenie ostrego zapalenia nosa i zatok przynosowych jest uzależnione od postaci zapalenia i stopnia nasilenia dolegliwości.

W zapaleniu wirusowym trwającym krócej niż 5–10 dni zaleca się postępowanie objawowe obejmujące podawanie leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych oraz czujną obserwację chorego [1, 2, 5, 9]. W zapaleniu powirusowym, utrzymującym się >10 dni (z objawami łagodnymi lub umiarkowanymi) rekomenduje się dołączenie donosowych glikokortykosteroidów [1, 2, 5, 9]. W obu postaciach zapalenia zaleca się płukanie jam nosa izotonicznymi roztworami soli fizjologicznej, co pomaga usunąć zalegającą wydzielinę zawierającą czynniki działające prozapalnie, lub roztworami hipertonicznymi, które dodatkowo zwiększają resorpcję wody, zmniejszają obrzęk, przez co wpływają na poprawę drożności jam nosa i zatok [1, 10, 11].

Stosowanie antybiotykoterapii wraz z miejscową terapią steroidami w ostrym zapaleniu nosa i zatok przynosowych jest zalecane w przypadkach zapalenia bakteryjnego lub ciężkiej postaci zapalenia powirusowego, braku poprawy po 14 dniach leczenia postaci umiarkowanej, jak również w sytuacjach podejrzenia powikłań [1]. Antybiotyki stosowane w ostrym zapaleniu nosa i zatok przynosowych powinny być skuteczne wobec najczęstszych patogenów z uwzględnieniem ich lekooporności [5]. Włączenie do leczenia donosowych glikokortykosteroidów oraz antybiotykoterapii powinno się odbywać przy kontynuowaniu standardowego leczenia objawowego [1, 2, 4, 9]. Z uwagi na to, że w zapaleniu nosa i zatok przynosowych o etiologii bakteryjnej kolonizacja bakterii często występuje w postaci biofilmów, wyciągi z fiołka europejskiego – saponiny, poprzez działanie powierzchniowo czynne rozbijają je i dzięki temu pozwalają na efektywne działanie antybiotyku [12–14].

W przypadku braku poprawy w leczeniu postaci łagodnej i umiarkowanej po 14 dniach oraz braku poprawy po 48 godzinach w postaci ciężkiej konieczne jest skierowanie do leczenia

specjalistycznego, rozważenia wykonania badania bakteriologicznego lub w wybranych przypadkach hospitalizacji [1]. Przy powikłaniach ostrego zapalenia zatok może być konieczne zastosowanie dodatkowo leczenia operacyjnego [1].

## SAPONINY W LECZENIU OSTREGO ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH

Raport EPOS 2012 rekomenduje stosowanie substancji pochodzenia roślinnego jako leczenie uzupełniające ostrego zapalenia zatok przynosowych [1]. Na szczególną uwagę w tym względzie zasługują preparaty zawierające liofilizowany proszek otrzymany ze świeżych bulw fiołka alpejskiego (*Cyclamen europaeum* L.). Będące jego składnikami saponiny są substancjami powierzchniowo czynnymi – działają na błonę śluzową, dzięki czemu ułatwiają usuwanie wydzieliny [14]. Stymulując zakończenia włókien nerwu trójdzielnego, zwiększają produkcję wydzieliny surowiczo-śluzowej, co ułatwia ruch rzęsek i tym samym zapewnia efektywniejsze opróżnianie zatok [14, 15]. Preparaty zawierające saponiny stosowane w monoterapii lub terapii złożonej w znaczący sposób poprawiają usuwanie wydzieliny z nosa i zatok, zmniejszają obrzęk błon śluzowych, poprawiając zadowolenie pacjenta z leczenia [12, 13].

Cyklamen (*Cyclamen* L.) to rodzaj roślin z rodziny pierwiosnkowatych, do którego należy około 20 gatunków pochodzących basenu Morza Śródziemnego i południowo-zachodniej Azji. Przedstawicielem rodzaju cyklamen jest fiołek alpejski (*Cyclamen europaeum*). Ekstrakt z bulw tej rośliny jest wykorzystywany od kilkuset lat jako produkt leczniczy, teraz podawany jest w postaci roztworu donosowego w objawowym leczeniu zapalenia zatok przynosowych. Saponiny nie są wchłaniane z powierzchni błony śluzowej, ale wydalane wraz ze śluzem. Wyciąg z bulw fiołka alpejskiego (*Cyclamen europaeum*) w formie aerozolu do nosa jest dostępny w wielu krajach na całym świecie w postaci wyrobu medycznego pod różnymi nazwami handlowymi.

## PRZEGLĄD BADAŃ KLINICZNYCH

Skuteczność kliniczną, bezpieczeństwo, tolerancję i ocenę farmakoeconomiczną liofilizowanego wyciągu z *Cyclamen europaeum* w formie aerozolu do nosa wykazano w kilkunastu badaniach klinicznych, w których oceniano zarówno objawy podmiotowe, jak i przedmiotowe (na podstawie badania endoskopowego, TK, rynomanometrii i badania węchu).

Poniżej przedstawiamy podsumowanie wyników najważniejszych z nich. Większość została zaprojektowana jako badania

randomizowane, kontrolowane placebo, część – jako badania randomizowane, a dwa z nich [16, 17] jako randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo. W części badań wyciąg z *Cyclamen europaeum* oceniano w monoterapii lub w skojarzeniu z antybiotykoterapią. Za pierwszorzędowe kryterium skuteczności w większości badań przyjęto odsetek chorych, u których doszło do ustąpienia bądź zmniejszenia objawów, oraz wynik badania przedmiotowego (endoskopia jam nosa). W części badań oceniano również zmiany w obrazie TK lub RTG zatok przynosowych. Badania przeprowadzone zostały zarówno u chorych dorosłych, jak i u dzieci i młodzieży.

Większość badań została przeprowadzona u chorych z ostrym zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, część u chorych z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych oraz u dzieci z wysiękowym zapaleniem uszu. Jedno badanie dotyczyło chorych z polekowym nieżytem nosa.

Pfaar O., Mullol J., Anders C. i wsp. w 2012 roku opublikowali w *Rhinology* artykuł „Cyclamen europaeum in the treatment of acute rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial” [16]. Autorzy przeprowadzili badanie randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo. Badania wykonano w 13 ośrodkach w Niemczech i zakwalifikowano do niego 99 chorych obojga płci w wieku 18–65 lat z umiarkowanym lub ciężkim ostrym zapaleniem zatok przynosowych. Czterdziestu ośmiu chorych otrzymywało przez 15 dni donosowo po jednej dawce aerozolu zawierającej 1,3 mg wyciągu z *Cyclamen europaeum* do każdego nozdrza. Druga grupa chorych (51 pacjentów) otrzymywała aerozol zawierający placebo. Wszyscy chorzy mieli zaleconą antybiotykoterapię przez 8 dni – amoksycylinę 500 mg, co 8 godzin (lub inny antybiotyk, w przypadku uczulenia na amoksycylinę). Punkty końcowe skuteczności i tolerancji oceniano na podstawie średniej oceny punktowej objawów zapalenia zatok przynosowych (nieδροżność nosa, wydzielina śluzowa, ucisk/ból twarzy oraz utrata węchu), oraz oceny endoskopowej ustępowania objawów chorobowych, satysfakcji z leczenia i występowania działań niepożądanych ocenianych przez chorego i badacza.

Aerozol do nosa zawierający wyciąg z *Cyclamen europaeum* (CE) powodował zmniejszenie (ustępowanie) objawów w porównaniu do placebo, chociaż różnice w średniej całkowitej ocenie punktowej nie osiągnęły istotności statystycznej (CE  $-3,2 \pm 2,3$ ; placebo  $-2,7 \pm 2,2$ ). Jednakże ból twarzy po 5–7 dniach leczenia był istotnie mniejszy u chorych leczonych donosowym aerozolem zawierającym CE w porównaniu do placebo ( $p=0,04$ ). Obrzęk błony śluzowej/nieδροżność nosa oceniany w badaniu endoskopowym w 7 dniu również uległ

znaczącej poprawie w grupie otrzymującej CE ( $p < 0,03$ ). Autorzy [16] podkreślają również większy odsetek chorych i badaczy zadowolonych z redukcji objawów w grupie stosującej aerozol zawierający CE w porównaniu do grupy stosującej placebo (chorzy:  $p=0,027$ , badacze:  $p=0,035$ ). W tym badaniu aerozol do nosa zawierający CE skutecznie zmniejszał objawy i był związany ze znaczącym zmniejszeniem nasilenia ucisku/bólu twarzy, wysokim odsetkiem wyleczeń potwierdzonych badaniem endoskopowym oraz wyższym poziomem zadowolenia z leczenia w porównaniu do chorych z grupy placebo.

Ponikau J.U. i wsp. w pracy „An exploratory trial of Cyclamen europaeum extract for acute rhinosinusitis” [17] przedstawili wyniki badania przeprowadzonego w 25 ośrodkach klinicznych w Stanach Zjednoczonych z udziałem 29 pacjentów z ostrym zapaleniem zatok przynosowych potwierdzonym w badaniu endoskopowym i TK. Chorzy otrzymywali aerozol do nosa zawierający CE lub aerozol zawierający placebo raz dziennie przez 7 dni. Badanie zostało zaprojektowane jako badanie potwierdzające słuszność koncepcji. Wyniki leczenia oceniano na podstawie redukcji zmian w badaniu TK i dolegliwości chorego (skala 1–6). Wyniki badania wskazują na statystycznie istotne zmniejszenie zmian w ocenie TK u chorych leczonych CE. Odsetek zacienienia zatok przynosowych był mniejszy u chorych z ostrym zapaleniem zatok przynosowych leczonych wyciągiem z CE, natomiast w grupie placebo nie stwierdzono żadnej poprawy. Ekstrakt z *Cyclamen europaeum* nie zmniejszał w sposób istotny całkowitej oceny punktowej objawów w porównaniu do placebo. W obu grupach badanych obserwowano istotną w stosunku do stanu wyjściowego poprawę i nie zgłaszano żadnych obaw dotyczących bezpieczeństwa. Działania niepożądane były zgodne z mechanizmem działania oraz obserwacjami z poprzednich badań klinicznych. Jednak w konkluzji autorzy stwierdzają, że dalsze badania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności leczenia ostrego zapalenia zatok przynosowych wyciągu z CE są wskazane.

Ocenę skuteczności leczenia ostrego zapalenia zatok przynosowych preparatem zawierającym wyciąg z *Cyclamen europaeum* w aspektach farmakoekonomicznych podjęli: Mullol J., Crespo C., Carré C., Brosa M. w pracy opublikowanej w *Laryngoscope* „Pharmacoeconomics of Cyclamen europaeum in the management of acute rhinosinusitis” [13].

Analizę farmakoekonomiczną stosowania *Cyclamen europaeum* (CE) w leczeniu ostrego zapalenia zatok przynosowych przeprowadzono w Hiszpanii, posiłkując się wnioskami z badania PROSINUS (PROspective epidemiological study of the diagnosis and treatment of acute rhinoSINUSitis) [13]. W badaniu oceniano łącznie wykorzystanie zasobów opieki zdro-

wotnej, straty produktywności oraz wyniki zdrowotne na podstawie badania obserwacyjnego i koszty reprezentatywne dla hiszpańskiego systemu opieki zdrowotnej. Monoterapia wyciągiem z *Cyclamen europaeum* zdaniem autorów wydaje się być bardziej skuteczna (na podstawie odsetka wyleczeń) niż inne preparaty stosowane w monoterapii lub leczenie skojarzone. Dodanie CE do innych monoterapii lub leczenia skojarzonego wykazało statystycznie znamienne poprawę pod względem odsetka wyleczeń w przypadku dodania CE do terapii dwulekowych. Dodanie go do trzech i więcej leków nie przynosiło dodatkowego efektu. Leczenie chorych preparatem CE w monoterapii było o 98 euro tańsze w porównaniu do przyjmujących inne monoterapie (584 euro w porównaniu do 682 euro) oraz o 61 euro mniej kosztownie w przypadku terapii skojarzonych (584 euro w porównaniu do 645 euro). Terapie oparte na CE były mniej kosztowne w przeliczeniu na wyleczonego pacjenta we wszystkich porównaniach z wyjątkiem przypadków, gdy CE stosowano w skojarzeniu z trzema lub więcej innymi lekami. Dodanie CE do jednego antybiotyku z kortykosteroidem stosowanym donosowo lub bez niego zwiększało odsetek pomyślnego leczenia i zmniejszało koszty całkowite z uwagi na znaczące obniżenie kosztów pośrednich. Zarówno w porównaniu do antybiotyku w monoterapii, oraz antybiotyku podawanego razem z donosowym glikokortykosteroidem, dodanie CE powodowało obniżenie kosztu leczenia w przeliczeniu na współczynnik sukcesu. Autorzy badania stwierdzili również, że wyciąg z *Cyclamen europaeum* zmniejsza ryzyko przejścia ostrego zapalenia zatok przynosowych w stan przewlekły. Biorąc pod uwagę powyższe wyniki stwierdzono, że stosowanie CE, zarówno w monoterapii, jak i w skojarzeniu, może być związane z lepszymi wynikami klinicznymi w tym odsetkiem wyleczenia.

Aerozol do nosa zawierający CE jest wg autorów tej pracy [13] skutecznym i dobrze tolerowanym sposobem leczenia pacjentów z ostrym zapaleniem zatok przynosowych. Wyciąg z CE powinien być zalecany do stosowania w monoterapii. Wykazano także, że zwiększa skuteczność leczenia standardowego obejmującego na ogół lek przeciwbakteryjny i/lub donosowy kortykosteroid, skracając czas do ustąpienia objawów oraz całkowitego wyleczenia. Wykazano również korzyści ze stosowania aerozolu do nosa zawierającego CE pod względem łagodzenia objawów w porównaniu do bolesnych i inwazyjnych zabiegów, w tym punkcji zatoki szczękowej.

W badaniach klinicznych opisywano dobrą tolerancję CE oraz brak nieoczekiwanych lub ciężkich działań niepożądanych, te obserwowane były na ogół związane z mechanizmem działania CE lub z objawami zapalenia zatok i obejmowały podrażnienie/uczucie pieczenia błony śluzowej nosa. Kliniczne korzyści ze stosowania aerozolu do nosa zawierającego CE oraz

jego dobry profil tolerancji, wskazują, że charakteryzuje się on pozytywnym stosunkiem korzyści do ryzyka u pacjentów z zapaleniem zatok przynosowych.

Pozostałe badania były badaniami porównawczymi (ze standardowo stosowanym leczeniem), w części retrospektywnymi.

W trzech badaniach klinicznych aerozol do nosa zawierający CE podawano w monoterapii, porównując ze standardowym leczeniem skojarzonym [15, 18, 19]. Badania te wykazały, że odsetek pełnego wyleczenia w 8. dniu stosowania CE jest taki sam, jak przy leczeniu konwencjonalnym.

Przeprowadzono dwa inne badania kliniczne aerozolu do nosa zawierającego CE w skojarzeniu z antybiotykami i innymi lekami [20, 21]. W badaniu przeprowadzonym przez Ovchinnikova [21] wykazano, że leczenie skojarzone z CE zwiększa skuteczność leczenia standardowego. W badaniu tym drożność nosa uległa poprawie w 3. dniu (44,3%), w 6. dniu (73,7%) oraz 8. dniu (93,6%) w grupie przyjmującej standardowe leczenie plus CE w porównaniu do grupy przyjmującej wyłącznie standardowe leczenie (odpowiednio 23,9%, 57,2% i 80,2%,  $p < 0,01$ ). Natomiast intensywność wydzieliny z nosa ulegała zmniejszeniu o 48,2% w 3. dniu, o 74,6% w 6. dniu oraz o 92,7% w 8. dniu w grupie leczonej CE w porównaniu do 27,5%, 57,9% i 80,8% ( $p < 0,01$ ) w grupie przyjmującej wyłącznie standardowe leczenie. Zmniejszenie bólu głowy oraz przywrócenie węchu opisywano w obu grupach, bez znamienności statystycznej ( $p > 0,05$ ).

## DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Do częściej zgłaszanych działań niepożądanych w wybranych badaniach klinicznych należały: łzawienie, uczucie pieczenia w nosie oraz kichanie. Powyższe działania niepożądane (związane z mechanizmem działania CE), były łagodne i utrzymywały się nie dłużej niż 20 minut po podaniu preparatu. Nie zgłoszono żadnych ciężkich działań niepożądanych [15, 16]. W badaniu przeprowadzonym przez Pfaara [16] w obu leczonych grupach zgłaszano łagodne do umiarkowanego podrażnienie/uczucie pieczenia błony śluzowej nosa. Działania te występowały częściej w przypadku CE (50%) w porównaniu do placebo (4%). Do pozostałych zgłaszanych działań niepożądanych należały łagodne krwawienie z nosa w więcej niż jednym przypadku (27% CE vs 14% placebo). Niemal wszystkie działania niepożądane ustąpiły samoistnie. U większości chorych (80%) opisywano dobrą tolerancję leczenia CE. W badaniach z udziałem dzieci CE był dobrze tolerowany u większości pacjentów [16, 22]. W badaniu przeprowadzonym przez Karpova [12] 3 pacjentów (9,3%) zgłaszało piecze-

nie podczas leczenia. W badaniu Bogomilsky'ego i wsp. tolerancja leczenia była opisywana przez chorych stosujących wyciąg z CE jako „zadowalająca” [22].

## PODSUMOWANIE

Skuteczne leczenie ostrych stanów zapalnych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych zmniejsza ryzyko rozwoju przewlekłych stanów zapalnych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. W leczeniu wirusowego i powirusowego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych stosowane jest leczenie objawowe z uwzględnieniem preparatów pochodzenia roślinnego.

Analiza opublikowanych prac badawczych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania donosowego preparatu zawierającego liofilizowany wyciąg z bulw *Cyc-*

*lamen europaeum* pozwala stwierdzić, że z uwagi na korzystny wpływ na przebieg leczenia ostrego zapalenia zatok przynosowych, preparat zawierający saponiny znajduje zastosowanie w leczeniu stanów zapalnych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Frakcja saponinowa posiada właściwości powierzchniowo czynne, i działając na błonę śluzową, ułatwia usuwanie wydzieliny z jamy nosa i zatok przynosowych. Podrażnienie zakończeń nerwu trójdzielnego w obrębie błony śluzowej nosa powoduje zwiększenie wydzielania śluzu i intensywny, drenaż jamy nosa oraz zatok przynosowych. Preparat zawierający saponiny zastosowany miejscowo u chorych z ostrym zapaleniem zatok skutecznie zmniejsza objawy, szczególnie uczucie ucisku/bólu twarzy. Monoterapia wyciągiem z *Cyclamen europaeum* zdaniem autorów badania PROSINUS wydaje się bardziej skuteczna (na podstawie odsetka wyleczeń) niż inne preparaty stosowane w monoterapii lub leczeniu skojarzone.

## PIŚMIENNICTWO

1. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F. et al.: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012. *Rhinology*. 2012; 23 (suppl): 1–298.
2. Arcimowicz M., Buczyłko K., Duda R., Emeryk A., Groblewska A., Jurkiewicz D., Kruszewski J., Krzych-Falta E., Lipiec A., Niżankowska-Mogilnicka E., Pawliczak R., Rapijko P., Samoliński B., Sybilski A., Świerczyńska-Krępa M., Wojaś O., Zielenik-Jurkiewicz B.: Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN). *Alergologia Polska*. 2013; S1: 9–167.
3. Rapijko P., Jurkiewicz D.: Treatment of allergic rhinitis in Europe and the USA – are we an ocean apart? *Alergoprofil*. 2015; 11 (4): 5–11.
4. Niemczyk K., Jurkiewicz D., Składzień J., Stankiewicz C., Szyfter W.: *Otorinolaryngologia kliniczna, tom 2*. Medipage. Warszawa 2015
5. Hryniewicz W. et al.: Rekomendacje w postępowaniu w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Aantibiotyków; 2010.
6. Wald E.: Sinusitis. In: Principles and practice of pediatric infections diseases. Long S., Pickering C., Prober G. Churchill Livingstone, New York; 2003
7. Stammberger H.: Endoscopic endonasal surgery-new concepts in treatment recurring sinusitis. Part I-Anatomical and pathophysiological considerations. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 1986; 4: 143–147.
8. Krzeski A., Janczewski G. Choroby nosa i zatok przynosowych. Urban & Partner. Wrocław 2003, wydanie 3.
9. Samoliński B., Gotlib T., Pietruszewska W., Pawliczak R., Jurkiewicz D., Kuna P., Stręk P., Masztalerz-Migas A., Chlabicz S.: Postępowanie w ostrym zapaleniu zatok przynosowych w praktyce lekarza rodzinnego. Stanowisko 4 Towarzystw (StanForT) (na podstawie EPOS 2012). *Alergologia Pol*. 2014; 1: 87–93.
10. Mullol J.: Europejski konsensus dotyczący zapaleń zatok przynosowych i polipów nosa 2007, *Alergoprofil*. 2008; 3: 2–4.
11. Rapijko P., Jurkiewicz D.: Hipertoniczny roztwór wody morskiej we wspomaganie leczenia zapalenia zatok przynosowych. *Alergoprofil*. 2009; 5 (2): 27–37.
12. Karpova E.P., Faizullaev M.A.: New approaches to the non-invasive therapy of rhinosinusitis in teenagers. Tushino Children's Hospital, RMAPO Department of Pediatric Otorhinolaryngology, Moscow. *Vestn. Otorinolaringol*. 2008; (2): 70–72.
13. Mullol J., Crespo C., Carré C., Brosa M.: Pharmacoeconomics of *Cyclamen europaeum* in the management of acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2013; 123 (11): 2620–2625.
14. Yu K., Chen F., Li C.: Absorption, Disposition, and Pharmacokinetics of Saponins from Chinese Medicinal Herbs: What Do We Know and What Do We Need to Know More? *Current Drug Metabol*. 18 stycznia 2012 (E-Pub ahead of print).
15. Mashkova T.A., Matveeva V.N.: Objective evaluation of the effectiveness of secretolytic, secretostimulant therapy in complex treatment of acute rhinosinusitis. *Russian Otorhinolaryngol*. 2007; 5 (30): 109–112.
16. Pfaar O., Mullol J., Anders C., Hormann K., Klimek L.: *Cyclamen europaeum* in the treatment of acute rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology*. 2012 (50): 37–44.
17. Ponikau J.U., Hamilos D.L., Barreto A., Cecil J., Jones S.W., Manthei S.E., Collins J.: An exploratory trial of *Cyclamen europaeum* extract for acute rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2012; 122 (9): 1887–1892.
18. Yanov Y.K., Ryazantsev S.V., Timchuk L.E.: Study of efficacy of Sinuforte monotherapy in patients with acute and chronic sinusitis at an exacerbation stage. *Vestn. Otorinolaringol*. 2007; (4): 49–51.
19. Rybak A.A., Matveyeva T.V., Neprin V.G.: Effects of Sinuforte on quality of life in rhinosinusitis patients. *Vestn. Otorinolaringol*. 2008; (3): 56–58.

- 
20. Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Turovsky A.B., Artemyev M.E., Ibragimova Z.S.: New perspectives in non-invasive treatment of sinusitis. *Bull Otorhinolaryngol.* 2007; 2: 33–37.
  21. Ovchinnikov A.I., Dzhenzhera G.E., Lopatin A.S.: Efficiency of sinuforte in combined therapy of acute suppurative rhinosinusitis. *Vestn. Otorinolaringol.* 2009; 5: 59–62.
  22. Bogomilsky M.R., Garashchenko T.I., Denisova O.A.: Assessment of the effectiveness of Sinuforte (extract of Cyclamen) used for the combined treatment of rhinosinusitis and exudative otitis media in children. *Vestn. Otorinolaringol.* 2010; (4): 74–77.
- 

Word count: 4040   Tables: —   Figures: 1   References: 22

---

Access the article online:   DOI: 10.5604/00306657.1195609   Full-text PDF: [www.otolaryngologypl.com/fulltxt.php?ICID=1195609](http://www.otolaryngologypl.com/fulltxt.php?ICID=1195609)

---

Corresponding author: Piotr Rapiejko, Wojskowy Instytut Medyczny, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: [piotr@rapiejko.pl](mailto:piotr@rapiejko.pl)

---

Copyright © 2016 Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o. All rights reserved.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

---

Cite this article as: Jurkiewicz D, Hassmann-Poznańska E, Kaźmierczak H., Składzień J., Pietruszewska W., Burduk P., Rapiejko P.: Lyophilized *Cyclamen europaeum* tuber extract in the treatment of rhinosinusitis; *Otolaryngol Pol* 2016; 70 (1): 1-9

---

