

Tanja Košak Soklič¹, Breda Barbič-Žagar², Tjaša Debelak³

Učinek kombiniranega pršila s ksilometazolinom in z dekspantenolom (Septanazal®) na nosno kongestijo po operativnem posegu v nosu in obnosnih votlinah

Effect of the Xylometazoline and Dexpanthenol Combination Nasal Spray (Septanazal®) on Nasal Congestion in Patients After Surgery in the Nose and Paranasal Cavity

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: kronični rinosinuzitis, postoperativno zdravljenje, nosna kongestija, ksilometazolin, dekspantenol, nosno pršilo, kombinirano pršilo

IZHODIŠČA. Kronični rinosinuzitis prizadene 10,9 % Evropejcev in močno vpliva na bolnikovo počutje ter njegovo kakovost življenja. Če z zdravili ne dosežemo pričakovanega izboljšanja, sledi kirurško zdravljenje, katerega uspešnost je odvisna od hitrosti celjenja nosne sluznice in obnovitve mukociliarnega transporta. Cilj klinične raziskave je bil primerjati učinkovitost in varnost kombiniranega pršila s ksilometazolinom in z dekspantenolom (Septanazal®) ter ksilometazolina pri nosni kongestiji in ugotoviti učinek dekspantenola na celjenje nosne sluznice pri bolnikih po operativnem posegu v področju nosu in obnosnih votlin. **METODE.** V raziskavo je bilo vključenih 40 bolnikov s kroničnim rinosinuzitisom po endoskopski operaciji obnosnih votlin. V času sedemdnevnega zdravljenja smo na treh kontrolnih obiskih spremljali učinkovitost (zdravnikova ocena kongestije z rinoskopijo, bolnikova subjektivna ocena zamašenosti nosu z vizualno analogno lestvico, kakovost življenja z vprašalnikom SNOT-22 (angl. *sino-nasal outcome test-22*), bolnikova subjektivna ocena simptomov, globalna ocena izboljšanja znakov in simptomov med zdravljenjem) in varnost (beleženje neželenih dogodkov). **REZULTATI.** Po sedmih dneh zdravljenja se je povečala prehodnost nosu, zmanjšala zamašenost nosu (–46 % ksilometazolin, –70 % kombinirano pršilo) in občutek oviranega dihanja skozi nos (–41 % ($p = 0,031$) ksilometazolin, –49 % ($p = 0,004$) kombinirano pršilo). Obe zdravili zmanjšata kongestijo že v prvi minuti po aplikaciji in ne povzročita povratne nosne kongestije. Kombinirano pršilo je zmanjšalo tudi druge simptome, kot so nabreklost nosne sluznice, krvavitev, rdečina, kihanje, draženje v nosu, nosni izcedek. Gost izcedek se je zmanjšal za 61 %, izboljšala sta se globalna ocena izboljšanja znakov in simptomov med zdravljenjem in kakovost življenja bolnikov. V skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, ni bilo neželenih

¹ Asist. dr. Tanja Košak Soklič, dr. med., Katedra za otorinolaringologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; Klinika za otorinolaringologijo in cervikofacialno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana; tanja.soklic@kclj.si

² Breda Barbič-Žagar, dr. med., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana; breda.zagar@krka.biz

³ Tjaša Debelak, mag. farm., Krka, d. d., Novo mesto, Dunajska cesta 65, 1000 Ljubljana; tjas.debelak@krka.biz

učinkov. RAZPRAVA. Kombinirano pršilo s ksilometazolinom in z dekspantenolom Septanazal® je dokazano učinkovita in varna izbira za zdravljenje zamašenosti nosu in pospeševanje celjenja z manj krvavitvami iz nosu ter zmanjšanimi drugimi motečimi simptomi pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom po endoskopskem operativnem posegu obnosnih votlin.

ABSTRACT

KEY WORDS: chronic rhinosinusitis, postoperative treatment, nasal congestion, xylometazoline, dexpanthenol, nasal spray, combination spray

BACKGROUND. In Europe, chronic rhinosinusitis affects 10.9% of the population. It dramatically affects the patient's well-being and quality of life. Surgical treatment is proposed in cases where medical treatment is not successful. The success of the surgery depends on the rate of postoperative healing of nasal mucosa and the restoration of mucociliary transport. The objective of this clinical study was to compare the efficacy and safety of the xylometazoline and dexpanthenol combination nasal spray (Septanazal®) and of xylometazoline alone in nasal congestion, and to determine the effect of dexpanthenol on the healing of nasal mucosa in patients after surgery of the nose and paranasal cavities. METHODS. The clinical trial included 40 patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic paranasal sinus surgery. Efficacy (doctor's assessment of the congestion based on rhinoscopy, patient's subjective assessment of the nasal congestion based on the Visual Analogue Scale, quality of life assessment based on the Sino-Nasal Outcome Test, patient's subjective assessment of symptoms, Global Assessment of Improvement from Baseline) and safety (collection of data on adverse events) were monitored at three control visits scheduled during the seven-day treatment period. RESULTS. After the seven-day treatment, the passage of the nose increased, nasal congestion decreased (–46% xylometazoline, –70% combination nasal spray), and the sense of nasal respiration obstruction decreased (–41% ($p = 0.031$) xylometazoline, –49% ($p = 0.004$) combination nasal spray). Both medicinal products decrease congestion within the first minute after administration and do not cause recurrence of nasal congestion. In addition, the combination nasal spray decreased other symptoms, such as swelling of the nasal mucosa, bleeding, redness, sneezing, nose irritation, and nasal discharge. Thick nasal discharge decreased by 61%, while the results of the Global Assessment of Improvement from Baseline as well as the patient's quality of life improved. No adverse reactions were recorded in the group treated with combination nasal spray. DISCUSSION. The combination of xylometazoline and dexpanthenol in Septanazal® nasal spray has been demonstrated as effective and safe in the treatment of nasal congestion and promotion of the healing process with less nosebleeds and other disturbing symptoms in patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic paranasal sinus surgery.

IZHODIŠČA

Kronični rinosinuzitis (KRS), vnetje sluznice nosu in obnosnih votlin, ki vztraja več kot 12 tednov z občasnimi poslabšanji, prizadene v povprečju 10,9 % evropskega prebivalstva (1, 2). Fenotipsko ga delimo na KRS z nosnimi polipi in KRS brez nosnih polipov. Pri KRS morata biti prisotna vsaj dva simptoma – zamašenost in/ali izcedek iz nosnic ali nazaj v žrelo, obrazna bolečina ali pritisk in poslabšanje ali izguba voaha (2). KRS močno vpliva na kakovost življenja bolnikov, saj lahko vpliva na spanec, razpoloženje ter vodi v utrujenost, lahko povzroči kašelj, nezdravljen pa pri bolnikih z astmo poslabša potek bolezni (3, 4). Bolniki s KRS, ki z zdravili ne dosežejo pričakovanega izboljšanja kakovosti življenja, so kandidati za endoskopsko kirurško zdravljenje (2).

Endoskopski kirurški poseg zaradi manipulacije z endoskopom in inštrumenti povzroči mehanske poškodbe nosne sluznice, lahko tudi pod njo ležečih kosti in hrustanca. Mikropoškodbe nosne sluznice so tudi posledica vstavljanja in odstranjevanja pooperativne nosne tamponade; poškodovana sluznica na robovih novih odprtih v sinuse je pri KRS že sicer kronično vneta, sluznične migetalke so okvarjene in razredčene, s tem pa je mukociliarni transport zmanjšan ali celo neuspešen. Podoben vpliv imajo tudi nekateri nosni dekongestivi v višjih jakostih (5).

Celjenje sluznice nosu in sinusov po endoskopski operaciji je organiziran proces. Prva faza celjenja, ki traja do 14 dni po operaciji, je ustavljanje krvavitve iz prekinjenih žil, vazokonstrikcija in nabiranje krvnih strdkov; ugodno za bolnika in uspeh operacije je, da je ta faza čim krajša. V prvih 24 urah po posegu se že začne tudi druga faza celjenja – vnetje z infiltracijo nevtrofilnih granulocitov in nato makrofagov, ki odstranijo odmrle celice ter dele tkiva. Tretja faza celjenja, razraščanje novega veziva in vraščanje novih žil, se začne štiri dni po pose-

gu. Zadnja faza celjenja, remodeliranje in zorenje brazgotin, traja še več mesecev po posegu (6–8). Vse to pripelje do nabiranja sluzi, nastajanja zasušenih oblog in krvnih strdkov, ki otežujejo prehodnost nosu. Če se zaradi okvare mukociliarnega transporta prekomerno pomnoži biofilm bakterij na nosni sluznici ali pride celo do pooperativne okužbe, se celjenje upočasni, bolniki imajo dlje časa krvav in gost izcedek iz nosu, zamašen nos ter več pooperativnih bolečin. Po operativnem posegu v nosu se lahko pojavijo tudi kihanje, draženje in rdečina sluznice ali kože ob vhodu v nosnici (9).

V pooperativnem zdravljenju ran po operacijah sluznic je že desetletja pomembna lokalna uporaba dekspantenola, saj podpira celjenje ran, kar so ugotovili v več raziskavah (10–13). Dodatek dekspantenola je dokazano pripomogel k večji terapevtski učinkovitosti nosnih dekongestivov v več dvojno slepih randomiziranih kontroliranih kliničnih raziskavah (10, 14, 15). Predpostavlja se, da k boljšim rezultatom zdravljenja z dekongestivi, ki imajo dodan dekspantenol, pripomoreta zaščitni učinek dekspantenola na epitelij nosne sluznice in njegov vpliv na mukociliarni transport (5).

Cilj klinične raziskave je bil primerjati učinkovitost in varnost kombiniranega nosnega pršila s ksilometazolinom in dekspantenolom s pršilom, ki vsebuje le ksilometazolin, pri nosni kongestiji ter ugotoviti učinek dodanega dekspantenola na celjenje kronično vnete nosne sluznice pri bolnikih s KRS po endoskopskem operativnem posegu obnosnih votlin. Prav tako sta nas zanimala nastanek povratne nosne kongestije (angl. *rebound effect*) in hitrost nastopa učinka delovanja.

Zdravilo Septanazal® je kombinirano pršilo, ki vsebuje ksilometazolinijev klorid (v nadaljevanju naveden kot ksilometazolin) in dekspantenol. Ksilometazolin je simpatikomimetična učinkovina, ki deluje na α -adrenergične receptorje v arteriolah nosne sluznice in z vazokonstrikcijo zmanjšuje

nabreklost nosne sluznice in s tem zamašenost nosu (16–18). Dekspantenol je derivat pantotenske kisline, ki pospešuje celjenje ran, dokazano zmanjša vnetje in draženje nosne sluznice, navlaži nosno sluznico, pripomore k zmanjšanju njene nabreklosti in sinergistično podpira vazokonstriktorski učinek ksilometazolina (10, 13, 19, 20).

METODE

Mednarodna randomizirana primerjalna dvojno slepa prospektivna klinična raziskava je potekala v Sloveniji in na Hrvaškem od marca leta 2017 do marca leta 2018. Vključenih je bilo 40 bolnikov (starih 18–60 let) s KRS z nosnimi polipi in KRS brez nosnih polipov, ki so prestali endoskopski operativni poseg obnosnih votlin. Bolnikom, ki so ustrezali vključitvenim merilom, je bilo naključno dodeljeno zdravljenje z enim od dveh preizkušanih zdravil (PZ) v obliki pršila za nos (raztopine), in sicer s pršilom, ki vsebuje ksilometazolin (1 mg ksilometazolinijevega klorida v 1 ml zdravila), ali s kombiniranim pršilom, ki vsebuje ksilometazolin in deksipantenol (Septanazol®; 1 mg ksilometazolinijevega klorida in 50 mg deksipantenola v 1 ml zdravila). Zdravljenje bolnikov je v obeh skupinah potekalo enako: en razpršek PZ v vsako nosnico trikrat na dan (zjutraj, popoldan in zvečer). Bolniki v klinično raziskavo niso bili vključeni v primeru:

- preobčutljivosti na zdravilni učinkovini ali katerokoli pomožno snov,
- suhega vnetja nosne sluznice,
- zdravljenja z zdravili za lokalno ali sistemsko zdravljenje gripe,
- zdravljenja s simpatikomimetiki,
- zdravljenja z zaviralci monoamino oksidaze,
- zdravljenja z drugimi zdravili, ki bi lahko povišala krvni tlak,
- sočasnega zdravljenja z drugimi nosnimi dekongestivi,
- akutno uvedenega zdravljenja s kortikosteroidi,
- medikamentoznega rinitisa,
- feokromocitoma,

- povišanega intraokularnega tlaka,
- okužbe dihal ali žrela v dveh tednih pred prvim obiskom (vključno z vnetjem srednjega ušesa), zdravljene z antibiotiki,
- stanja po kirurški odstranitvi hipofize skozi nos (transsfenoidalna hipofizektomija),
- stanja po drugih kirurških posegih, pri katerih je izpostavljena dura mater,
- stanja po poškodbi nosu manj kot tri mesece pred raziskavo,
- kajenja v obdobju šestih mesecev pred raziskavo,
- nosečnosti ali dojenja ali
- sodelovanja v drugi klinični raziskavi v zadnjih 30 dneh.

Zdravljenje je trajalo sedem dni in je vključevalo tri kontrolne obiske. Bolniki so bili po potrditvi vključitvenih meril, ugotovljeni zgodovini bolezni, randomizaciji in pisni prostovoljni privolitvi v klinično raziskavo vključeni prvi dan po operativnem posegu (prvi obisk, prvi dan zdravljenja). Drugi obisk je bil opravljen drugi dan po operaciji (tretji dan zdravljenja), tretji obisk pa sedmi dan raziskave (sedmi pooperativni dan).

Ocena učinkovitosti in varnosti

Za spremljanje učinkovitosti so bile uporabljene naslednje metode oz. obrazci: zdravnikova ocena s sprednjo rinoskopijo, ocena nosne obstrukcije (kongestije oz. zamašenosti nosu) z vizualno analogno lestvico 0–100 (angl. *visual analogue scale*, VAS), vprašalnik o kakovosti življenja (angl. *sino-nasal outcome test-22*, SNOT-22), globalna ocena izboljšanja znakov in simptomov med zdravljenjem (angl. *global assessment of improvement from baseline*, GAIB), simptome pa so s pomočjo obrazca za spremljanje učinkovitosti preizkušane zdravila ocenjevali tudi bolniki sami.

Raziskovalec je na vsakem obisku ocenil globalno prehodnost nosne votline na lestvici 0–10, pri čemer 0 označuje popolno

prehodnost nosu in 10 popolnoma zamašen nos (tabela 1). Z vprašalnikom GAIB, ki vsebuje sedem ocen (0 – popolnoma izboljšano stanje, 6 – slabša bolezen/stanje kot na začetku), je raziskovalec na drugem in tretjem obisku globalno ocenil izboljšanje znakov in simptomov in spremljal povratno kongestijo.

Poleg raziskovalca je stopnjo prehodnosti nosu na vsakem obisku s pomočjo lestvice VAS 0–100 ocenjeval tudi bolnik, in sicer pred in eno minuto po aplikaciji PZ. Na prvem obisku je bolnik dodatno ocenil zamašenost nosu tri, šest in devet minut po aplikaciji prvega odmerka PZ.

Z obrazcem za spremljanje učinkovitosti PZ je bolnik na vseh obiskih s pomočjo petstopenjske lestvice (0 – brez težav/simptomov, 4 – zelo resne težave/simptomi) ocenil učinek PZ na nabreklost in suhost nosne sluznice, pekoč občutek v nosu, nastajanje krast, krvavitve, rdečino nosne sluznice in kože ob vhodu v nos, kihanje, nosni izcedek in draženje v nosu. Za vrednotenje vpliva simptomov KRS na kakovost življenja je bolnik na prvem in tretjem obi-

sku izpolnil vprašalnik SNOT-22, kjer je vsak odgovor ocenjen z oceno 0–5 (0 – simptom/posledica ne povzroča težav, 5 – simptom/posledica predstavlja najhujše možne težave) (21). Bolnik je poleg tega izbral pet najbolj motečih simptomov/posledic.

Varnost smo ocenili s statistično metodo ali klinično oceno vseh varnostnih parametrov, tudi neželenih dogodkov, in jo spremljali na vseh kontrolnih obiskih. V analizo o varnosti zdravljenja smo vključili vse randomizirane bolnike, ki so vzeli vsaj en odmerek PZ. Za določanje varnostnega profila smo zbirali podatke o skupni pojavnosti neželenih učinkov (neželeni učinki, povezani z zdravilom), njihovi pogostosti, jakosti in resnosti glede na vrsto ter številu bolnikov, ki so med zdravljenjem zaradi klinično pomembnih neželenih učinkov odstopili iz raziskave.

Statistična analiza

Učinkovitost PZ pri zmanjšanju nosne kongestije smo primerjali s statistično primerjavo zmanjšanj ocen VAS skupin bolnikov, zdravljenih z enim ali drugim zdravilom,

Tabela 1. Lestvice za oceno nosne kongestije. VAS – vizualna analogna lestvica (angl. *visual analogue scale*) 0–100, NRS – številčna ocenjevalna lestvica (angl. *numeric rating scale*) 0–10, VRS – verbalno kategorična točkovna lestvica (angl. *verbal rating scale*).

Ocena nosne kongestije (lestvica)		
VAS 0–100	NRS 0–10	VRS
0 mm	0	popolnoma prehoden nos
10 mm	1	
20 mm	2	blaga kongestija – nadležno, vendar ne moti vsakodnevnih aktivnosti
30 mm	3	
40 mm	4	
50 mm	5	zmerna kongestija – signifikantno moti vsakodnevne aktivnosti
60 mm	6	
70 mm	7	
80 mm	8	močna kongestija – onemogoča vsakodnevne aktivnosti
90 mm	9	
100 mm	10	popolnoma zamašen nos

s pomočjo neparnega t-testa oz. s pomočjo Wilcoxon-Mann-Whitneyjevega testa, če predpostavke za neparni t-test niso bile izpolnjene. Za primerjavo parametrov sekundarnih ciljev smo uporabili neparni Studentov t-test in pripadajoči 95-odstotni interval zaupanja za razliko pričakovanih vrednosti za zvezne slučajne spremenljivke v primeru smiselnosti uporabe normalnega modela, Wilcoxon-Mann-Whitneyjev test za dva vzorca za zvezne slučajne spremenljivke v primeru prevelikih odstopanj od normalnega modela oz. test hi-kvadrat ter eksaktni interval zaupanja Shana in Wanga za primerjavo različnih deležev za diskretne slučajne spremenljivke. Razlike so veljale za statistično značilne, če je bila p-vrednost manjša od 0,05.

Klinična raziskava je potekala v skladu z dobro klinično prakso ter v skladu z ustreznimi direktivami in določbami Helsinške deklaracije in njenih dodatkov. Raziskavo so odobrili nacionalni regulatorni organi in neodvisne nacionalne komisije za medicinsko etiko (0120-024/2016-2 KME 24/02/16, 381-15/60-16-07, 381-15/60-17-12). Če je bilo to potrebno, smo pridobili odobritve lokalnih etičnih komisij. Bolniki so v raziskavi sodelovali, če so podpisali izjavo o zavestni in svobodni privolitvi.

REZULTATI

V klinično raziskavo je bilo vključenih 40 bolnikov s KRS (KRS z nosnimi polipi in KRS brez nosnih polipov) po endoskopskem operativnem posegu obnosnih votlin, 23 jih je uporabljalo ksilometazolin, 17 pa kombinirano pršilo s ksilometazolinom in deks-pantenolom (Septanazal®). Med vključenimi je bilo 10 žensk (25%) in 28 moških (70%), pri dveh bolnikih podatki o spolu ni bil zabeležen. Povprečna starost bolnikov je bila 41,6 let (standardni odklon 11,03). V zadnjih 12 mesecih je 23 bolnikov za zdravljenje KRS že prejelo druga zdravila, med katerimi je največ bolnikov uporabljalo nosne, sistemske ali inhalacijske kortiko-

steroidne (flutikazon, mometazon, metilprednizolon, budezonid), po eno do dva bolnika pa sistemske antihistaminike (loratadin, azelastin), sistemski antibiotik (amoksisicilin s klavulansko kislino), fiziološko raztopino in nosne dekongestive (oksimetazolin, efedrinijev klorid). Sočasno s KRS je imelo 17 bolnikov eno od navedenih bolezni: sedem alergijski rinitis, trije astmo, en kronični bronhitis in šest bolnikov druge bolezni.

Učinkovitost

Zamašenost nosu je ob vključitvi v klinično preizkušanje 70% vseh bolnikov navedlo kot enega najbolj motečih simptomov, kar 80% bolnikov je ta parameter na lestvici 0–4 ocenilo s 3 ali več. Po zdravljenju je v skupini, ki se je zdravila s kombiniranim pršilom, zamašenost nosu z oceno 3 ali več ovrednotilo 12,5%, bolnikov, v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, pa 43,5% bolnikov. Pri obeh skupinah se je povečal delež tistih, ki so ocenili simptom z 0, 1 ali 2: 83% bolnikov v skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, in 56,5% v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom. Povprečna vrednost parametra zamašenost nosu se je pri obeh skupinah značilno znižala na sedmi dan v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja: v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, se je zmanjšala za 46%, v skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, pa za 70% (slika 1). Sedmi dan zdravljenja se je pokazala statistično značilna razlika povprečnih vrednosti nosne kongestije v prid kombiniranemu pršilu Septanazal® (0,1; $p < 0,02$).

Prehodnost obeh nosnih votlin se je pri vseh bolnikih, ne glede na PZ, med zdravljenjem izboljšala.

Pri obeh skupinah je bila nosna kongestija tik pred aplikacijo prvega odmerka ocenjena kot zmerne kongestija, ki je signifikantno motila vsakodnevne aktivnosti. Nosna kongestija se je pri obeh skupinah bolnikov značilno zmanjševala eno, tri, šest in devet minut po prvem apliciranem odmerku. Devet minut po aplikaciji PZ so

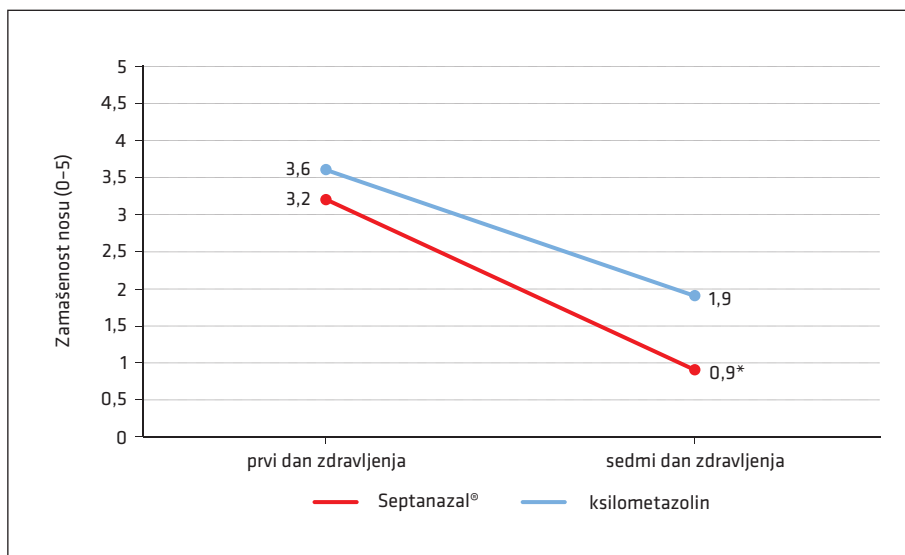
bolniki imeli le še blago kongestijo. Med skupinama ob spremljanih časovnih trenutkih ni bilo statistično značilnih razlik.

Obe PZ sta začeli delovati na zamašenosti nosu že v prvi minuti po aplikaciji. Še večje je bilo zmanjšanje zamašenosti nosu po treh, šestih in devetih minutah po aplikaciji kateregakoli PZ. Povprečna ocenjena vrednost zamašenosti nosu se je pri bolnikih, ki so uporabljali kombinirano pršilo s ksilometazolinom in deksipantenolom, prvo minuto po aplikaciji PZ zmanjšala za 18 %, tri, šest in devet minut po aplikaciji pa se je zmanjševala za dodatnih 22 % ($p = 0,00047$), 17,4 % ($p = 0,00418$) in 12,7 %. Devet minut po aplikaciji PZ je prišlo do 56,3-odstotnega zmanjšanja zamašenosti v primerjavi z zamašenostjo pred prvo aplikacijo PZ ($p = 0,00242$). V skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, je bila zamašenost nosu devet minut po aplikaciji PZ za 41,9 % ($p = 0,00058$) manjša od vrednosti pred aplikacijo PZ (slika 2).

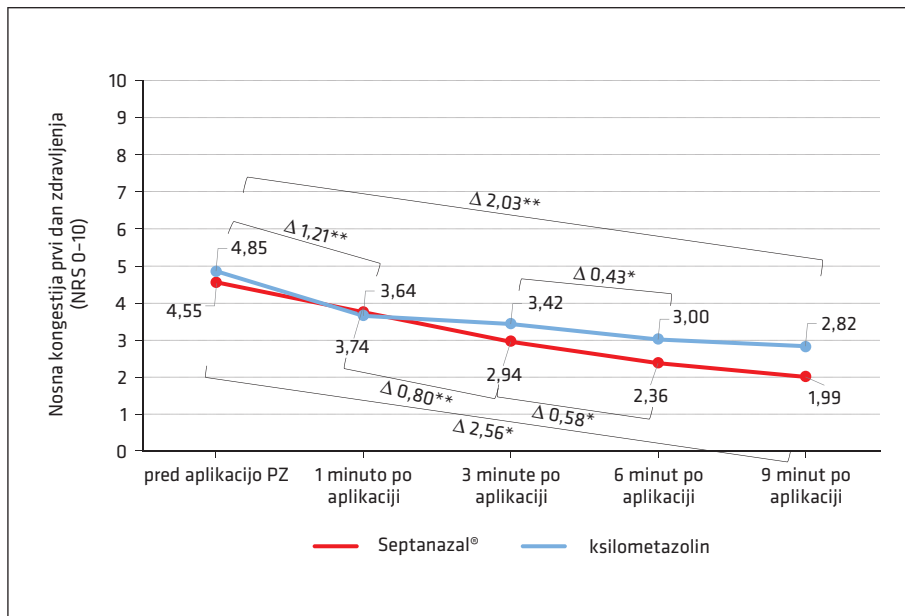
Nosna kongestija pred aplikacijo zdravila je bila pri obeh skupinah bolnikov zna-

čilno manjša sedmi dan zdravljenja kot prvi in tretji dan zdravljenja. Sedmi dan zdravljenja je bila povprečna vrednost zamašenosti nosu v skupini, ki se je zdravila s kombiniranim pršilom, statistično značilno manjša v primerjavi s povprečno vrednostjo zamašenosti nosu v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom (1,49, $p < 0,013$). Rezultati zamašenosti nosu eno minuto po aplikaciji PZ so bili prav tako boljši pri bolnikih, ki so se zdravili s kombiniranim pršilom. Nosna kongestija eno minuto po aplikaciji PZ je bila pri bolnikih, ki so se zdravili s ksilometazolinom, statistično značilno manjša sedmi dan kot prvi dan zdravljenja (za 36 %) in sedmi dan v primerjavi s tretjim dnevom zdravljenja (za 33 %). V skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, se je nosna kongestija sedmi dan zdravljenja zmanjšala za 76 % v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja, kar je bila statistično značilno večja razlika kot v skupini zdravljenih s ksilometazolinom (slika 3).

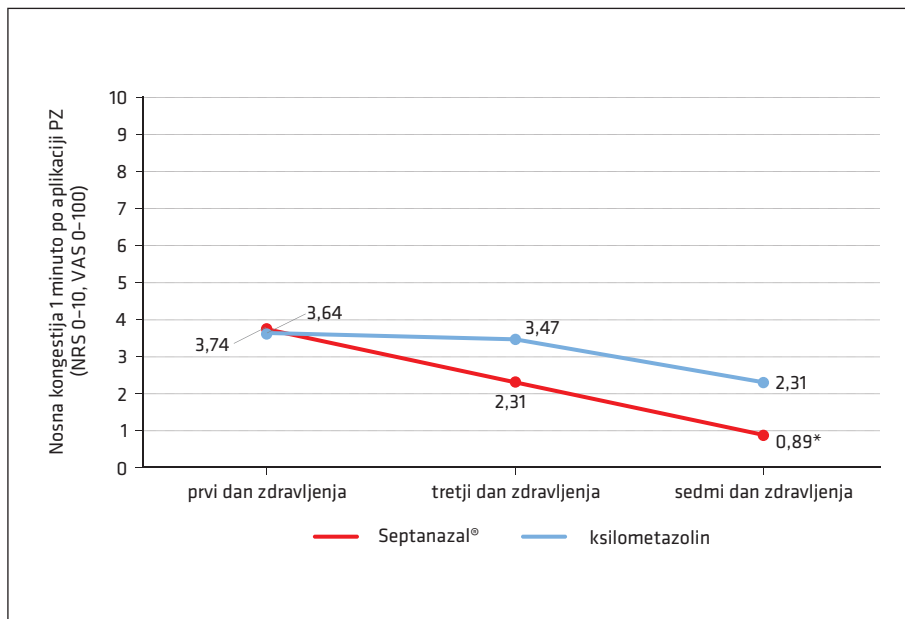
Po aplikaciji PZ so bolniki na vseh obiskih s pomočjo lestvice 0–4 ocenili občutek



Slika 1. Primerjava zamašenosti nosu pri bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom, zdravljenih s Septanazalom®, in bolnikih s kroničnim rinosinuzitisom, zdravljenih s ksilometazolinom, prvi in sedmi dan po endoskopski operaciji sinusov (* $p < 0,02$).



Slika 2. Bolnikova ocena nosne kongestije prvi dan zdravljenja pred aplikacijo preizkušane zdravila in eno, tri, šest ter devet minut po aplikaciji preizkušane zdravila s številčno ocenjevalno lestvico 0–10 (* $p < 0,01$; ** $p < 0,001$). NRS – številčna ocenjevalna lestvica (angl. *numeric rating scale*), PZ – preizkušano zdravilo.



Slika 3. Nosna kongestija eno minuto po aplikaciji preizkušane zdravila – primerjava zdravljenja s ksilometazolinom in zdravljenja s Septanazalom® (* $p < 0,017$). NRS – številčna ocenjevalna lestvica (angl. *numeric rating scale*), PZ – preizkušano zdravilo.

oviranega dihanja skozi nos. Tekom zdravljenja se je opazovani parameter izboljšal pri obeh skupinah bolnikov in sicer se je sedmi dan zdravljenja v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja statistično značilno zmanjšal za 41 % ($p = 0,031$) v skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, in za 49 % ($p = 0,004$) v skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom. Primerjava absolutne razlike ocene preiskovanega parametra med skupinama je pokazala, da ni statistično značilnih razlik med rezultati prvega dne zdravljenja in rezultati sedmega dne zdravljenja.

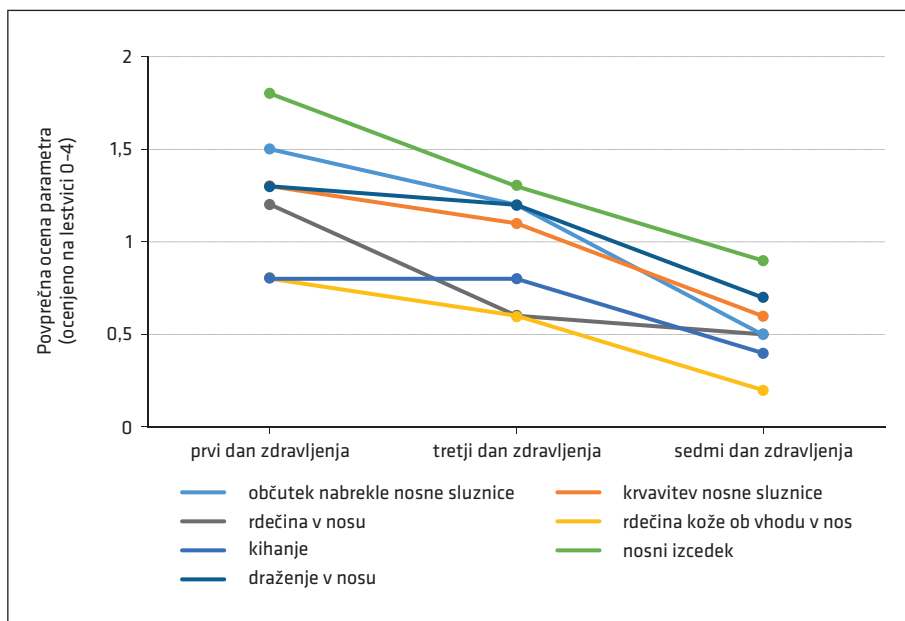
Tekom zdravljenja je pri obeh skupinah bolnikov prišlo do statistično značilnega izboljšanja GAIB. V skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, se je povprečna ocena na sedmi dan zdravljenja v primerjavi s tretjim dnevom zdravljenja znižala za 0,38 (35 %) ($p = 0,0078$). V skupini, zdravljeni s ksilometazolinom, se je povprečna ocena sedmi dan zdravljenja znižala za 0,39 (25 %)

v primerjavi s tretjim dnevom zdravljenja ($p = 0,00195$). Statistično značilne razlike med preiskovanima skupinama ni bilo. Povratne nosne kongestije niso zaznali v nobeni od preiskovanih skupin.

V klinični raziskavi je bil dokazan tudi učinek kombiniranega pršila s ksilometazolinom in deksipantenolom na nabreklost nosne sluznice, krvavitev nosne sluznice, rdečino nosne sluznice in kože ob vhodu v nos, kihanje, nosni izcedek in draženje v nosu. Zmanjševanje parametrov tekom zdravljenja prikazuje slika 4.

Prvi dan zdravljenja je 48 % bolnikov, ki so se zdravili s kombiniranim pršilom, ocenilo »občutek nabrekle nosne sluznice« z oceno 2 ali več. Povprečna ocena se je med zdravljenjem pri obeh skupinah statistično značilno znižala; pri skupini, ki je uporabljala kombinirano pršilo, za 67 % ($p = 0,002$).

V skupini, ki se je zdravila s kombiniranim pršilom s ksilometazolinom in z deksipantenolom, se je prav tako statistično



Slika 4. Prikaz hitrega zmanjševanja simptomov od prvega do sedmega dne zdravljenja (nabreklost nosne sluznice, krvavitev nosne sluznice, rdečina nosne sluznice in kože ob vhodu v nos, kihanje ter draženje v nosu) pri bolnikih, zdravljenih s kombiniranim pršilom s ksilometazolinom in z deksipantenolom.

značilno zmanjševal parameter »krvavitev nosne sluznice«, in sicer za 57 % od prvega do sedmega dne zdravljenja ($p = 0,0215$). Krvavitev nosne sluznice se v skupini, zdravljeni s ksilometazolonom, ni statistično značilno spremenila.

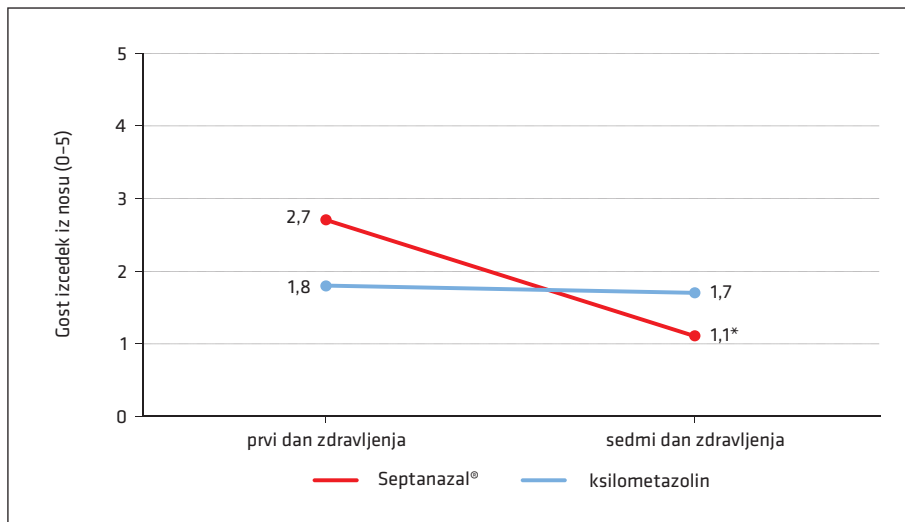
Od prvega do sedmega dne zdravljenja se je rdečina sluznice zmanjšala za 60 % ($p = 0,039$). Rdečina kože ob vhodu v nos se med zdravljenjem v skupini s ksilometazolonom ni zmanjšala, medtem ko je kombinacija ksilometazolina in deksipantenola v zdravilu Septanazal® sedmi dan zdravljenja pokazala statistično značilno zmanjšanje rdečine kože za 67 % v primerjavi s tretjim dnevom zdravljenja ($p = 0,016$) oz. za 77 % v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja ($p = 0,039$).

Kihanje se je med zdravljenjem s kombinacijo ksilometazolina in deksipantenola zmanjšalo za 47 %. Pri bolnikih, ki so se zdravili s ksilometazolonom, je bila povprečna ocenjena vrednost med zdravljenjem konstantna. Nosni izcedek se je med zdravljenjem s kombinacijo ksilometazolina in deksipantenola zmanjšal za 50 % ($p = 0,022$). Draženje v nosu se je med zdravljenjem od

prvega do sedmega dne zmanjšalo za 52 %, statistično značilno pa za 47 % med tretjim in sedmim dnevom zdravljenja ($p = 0,0039$).

Vprašalnik SNOT-22 je pokazal, da so se tekom sedemdnevnega zdravljenja v skupini, zdravljeni s kombinacijo ksilometazolina in deksipantenola, statistično izboljšali tudi vodeni izcedek (za 57 %; $p = 0,001$), izcedek iz nosu nazaj v žrelo (za 54 %; $p < 0,0001$) in izguba voaha in okusa (za 67 %; $p < 0,0001$). Gost izcedek iz nosu se je med zdravljenjem statistično značilno izboljšal za 61 % ($p < 0,0001$), in sicer ga je bilo od prvega do sedmega dne zdravljenja statistično značilno manj pri bolnikih, ki so se zdravili s kombiniranim pršilom, kot pri bolnikih, zdravljenih s ksilometazolonom (slika 5).

Bolnikom, zdravljenim s kombiniranim pršilom s ksilometazolonom in z deksipantenolom, se je kakovost življenja na sedmi dan zdravljenja v primerjavi s prvim dnevom bistveno izboljšala, in sicer za 72,6 % (povprečno izboljšanje za 22 točk na vprašalniku SNOT-22). Bolniki so sedmi dan zdravljenja statistično značilno lažje zaspali (za 75 %; $p < 0,0001$).



Slika 5. Primerjava hitrosti zmanjševanja gostega izcedka iz nosu od prvega do sedmega dne zdravljenja med skupinama (* $p < 0,01$).

Varnost

V skupini, zdravljeni s kombiniranim pršilom, ki vsebuje ksilometazolin in dekspantenol, noben od vključenih bolnikov ni imel neželenega učinka, bodisi povezanega bodisi nepovezanega s PZ. V skupini, ki se je zdravila s ksilometazolinom, je bilo zabeleženih le nekaj primerov blagih neželenih učinkov. Izmed vseh v raziskavo vključenih bolnikov jih 90 % ni imelo neželenih učinkov. Pri nobenem bolniku se ni pojavil hud, zmeren ali trajen neželeni učinek.

RAZPRAVA

V tej mednarodni randomizirani primerjalni dvojno slepi prospektivni klinični raziskavi smo primerjali skupino 17 bolnikov s KRS, ki so po endoskopski operaciji obnosnih votlin prejeli kombinirano pršilo s ksilometazolinom in z dekspantenolom (Septanazal®), in skupino 23 bolnikov s KRS, ki so po operaciji prejeli nosni ksilometazolin, glede na pooperativno zamašenost nosu, hitrost nastopa učinka na obstrukcijo nosu, celjenje sluznice in varnost.

Podobno kot navajajo že poročila v literaturi, so tudi naši bolniki s KRS na prvi pooperativni dan zamašenost nosu večinoma ocenjevali kot motečo (70 % bolnikov) in zelo izraženo (80 % bolnikov) (10). Obe zdravili sta že prvi dan zdravljenja zelo hitro (eno minuto po aplikaciji) značilno zmanjšali zamašenost nosu oz. nosno kongestijo operiranih bolnikov, ki se je še dodatno izboljšala tri, šest in devet minut po aplikaciji PZ pri obeh skupinah bolnikov (slika 2). To je potrdilo že znani hitri učinek ksilometazolina na zamašenost nosu (16–18). Prvič pa smo prikazali veliko boljše, kar 1,5-krat večjo učinkovitost kombiniranega pršila s ksilometazolinom in z dekspantenolom (Septanazal®) od ksilometazolina pri zmanjšanju zamašenosti nosu na sedmi dan zdravljenja v primerjavi s prvim dnem zdravljenja po endoskopski operaciji obnosnih votlin (slika 1). Tudi glede hitrega učinka je kombinirano pršilo prekašalo ksilome-

tazolin, saj se je zamašenost nosu eno minuto po aplikaciji PZ tako na tretji dan kot tudi na sedmi dan zdravljenja za skoraj dvakrat bolj učinkovito zmanjšala pri bolnikih, ki so se zdravili s kombiniranim pršilom, kot pri bolnikih, ki so prejeli ksilometazolin. Ugoden učinek dekspantenola na kongestijo nosu in zmanjšanje oblog po operaciji so že potrdili v drugi raziskavi (22). Zamašenost nosu ali nosna obstrukcija je za bolnike s KRS običajno glavni simptom, ki hkrati izrazito vpliva na kakovost življenja (2). V zgodnjem pooperativnem obdobju se zamašenost še poslabša zaradi zastajanja krvi in sluzi, strdkov, zasušenih oblog in vnetja kot dela normalnega celjenja operativnih ran ter mikropoškodb. Dodatno obstrukcijo stopnjuje še ovirani mukociliarni transport zaradi prekinjene kontinuitete sluznice, ki je že sicer oslavljen ali celo odsoten zaradi KRS (6–9). Pospesevanje celjenja sluznice po operaciji je zaželeno, saj se s tem zmanjša količina biofilma na nosni sluznici in količina goste sluzi, kar bolnik občuti kot olajšanje, hkrati je uspešnost operacije večja (7, 9). Naše ugotovitve podpira tudi rezultat, da se je bolnikom, zdravljenim s kombiniranim pršilom s ksilometazolinom in z dekspantenolom, kakovost življenja na sedmi dan zdravljenja v primerjavi s prvim dnem bistveno izboljšala, in sicer za 72,6 % (povprečno izboljšanje za 22 točk na vprašalniku SNOT-22).

Obe preizkušani zdravili, Septanazal® in ksilometazolin, sta značilno popravili kakovost življenja, saj sta na sedmi dan zdravljenja značilno izboljšali občutek oviranega dihanja skozi nos, občutek nabrekle nosne sluznice, voden izcedek, izcedek iz nosu nazaj v žrelo in voh ter okus v primerjavi s prvim dnem zdravljenja. Bolniki so sedmi dan zdravljenja tudi veliko lažje zaspali, kar je nadvse pomembno za kakovost življenja, boljša pa je bila tudi GAIB na sedmi dan v primerjavi s tretjim dnem zdravljenja. Podobne učinke za ksilometazolin navajajo tudi druga poročila (16).

Bistvena ugotovitev naše raziskave je, da je bilo celjenje sluznice bolnikov s KRS po endoskopski operaciji obnosnih votlin značilno boljše v skupini, ki se je zdravila s kombiniranim pršilom, kot v skupini, ki je prejela ksilometazolin; to se je kazalo z značilno približno dvakrat manjšo nabreklostjo nosne sluznice, manj krvavitvami nosne sluznice, manjšo rdečino nosne sluznice in kože ob vhodu v nos, manj kihanja, manjšim nosnim izcedkom in manj draženja v nosu na sedmi dan zdravljenja v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja (slika 4). Pri skupini bolnikov, zdravljenih s ksilometazolinom, ni bilo pomembnega zmanjšanja pooperativnih krvavitev in drugih motečih parametrov, tudi druga poročila niso našla ugodnih pooperativnih učinkov pri uporabi ksilometazolina (23). Dodatno na izdatno hitrejše in boljše pooperativno celjenje sluznice v skupini s Septanazalom® kaže tudi značilno zmanjšanje gostega izcedka iz nosu na sedmi dan v primerjavi s prvim dnevom zdravljenja, česar v skupini s ksilometazolinom ni bilo (slika 5). Podobno ugodni učinki na celjenje po endoskopski operaciji obnosnih votlin, kot smo jih dokazali pri Septanazalu®, so opisani le še pri pooperativnem zdravljenju z nosnimi kortikosteroidi, ki so najmočnejša protivnetna zdravila (24, 25). Hitrejše celjenje, zmanjšanje izcedka in izboljššan mukociliarni transport so zasluga dodanega dekspantenola v kombiniranem pršilu, saj so takšne učinke dekspantenola že opisali po endoskopski operaciji sinusov in pri akutnem rinitisu (10, 14, 15, 26, 27).

Zelo pomembno je, da sta se obe uporabljeni zdravili izkazali kot varni, saj pri zdravljenju s kombiniranim pršilom s ksilometazolinom in z dekspantenolom ni bilo neželenih učinkov, pri zdravljenju s ksilometazolinom pa je bilo le nekaj blagih neželenih učinkov. Povratne nosne kongestije med sedemdnevnim zdravljenjem nismo zaznali v nobeni od preiskovanih skupin.

V našo raziskavo smo vključili malo manj bolnikov, kot smo prvotno načrtovali, saj smo s strogimi vključitvenimi kriteriji želeli zmanjšati vpliv drugih bolezni in zdravil. Vsi vključeni bolniki so bili nekadilci, dodatna stroga vključitvena merila so povečala možnost, da lahko slabšo kakovost življenja pripisujemo težavam zaradi KRS. Zaradi natančnega načrtovanja raziskave imajo naši rezultati prikazanih koristi dodanega dekspantenola v kombiniranem pršilu še večjo težo.

Rezultati klinične raziskave kažejo, da kombinirano pršilo, ki vsebuje ksilometazolin in dekspantenol, v sedmih dneh zdravljenja značilno bolj zmanjša nosno obstrukcijo kot ksilometazolin pri bolnikih s KRS po endoskopski operaciji sinusov. Zaradi dodanega dekspantenola ter s tem hitrejšega celjenja so se omilili tudi drugi znaki in simptomi, s katerimi se srečujejo bolniki po operativnem posegu v nosu (krvavitve iz nosu, kihanje, izcedek iz nosu, draženje v nosu ter prisotnost rdečine v nosu ali ob vhodu v nos). Septanazal® dokazano deluje že v prvi minuti po aplikaciji zdravila, njegov učinek na nosno kongestijo pa je bil skoraj dvakrat močnejši kot učinek ksilometazolina. Dekspantenol znano izboljša mukociliarni transport, zato je bilo celjenje sluznice po operaciji hitrejše in je bilo manj gostega izcedka iz nosu, prehodnost nosu pa večja. Pomembno je, da se tako izboljša kakovost življenja bolnikov po operaciji obnosnih votlin in olajša spanje, po sedmih dneh zdravljenja pa ne pride do povratne nosne kongestije. Dokazali smo tudi varnost kombinacije učinkovin v zdravilu Septanazal®, saj nobeden od bolnikov ni imel neželenih učinkov. V raziskavi smo potrdili, da je kombinirano pršilo s ksilometazolinom in z dekspantenolom v zdravilu Septanazal® učinkovita in varna izbira za zdravljenje nosne kongestije ter pospeševanje celjenja z manj krvavitvami iz nosu in zmanjšanimi drugimi motečimi simptomi pri bolnikih s KRS po operativnem posegu obnosnih votlin.

LITERATURA

1. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities, and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 2015; 14: Doc11.
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Bachert C, et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology.* 2020; 58 (Suppl S29): 1–464.
3. Schalek P. Rhinosinusitis – Its impact on quality of life [internet]. InTech; 2011 [citirano 2020 Sep 10]. Dosegljivo na: <http://www.intechopen.com/books/peculiar-aspects-of-rhinosinusitis/rhinosinusitis-its-impact-on-quality-of-life>
4. Slovick A, Long J, Hopkins C. Updates in the management of chronic rhinosinusitis. *Clin Pract.* 2014; 11 (6): 649–63.
5. Jiao J, Zhang L. Influence of intranasal drugs on human nasal mucociliary clearance and ciliary beat frequency. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019; 11 (3): 306–19.
6. Eloy P, Andrews P, Poirrier AL. Postoperative care in endoscopic sinus surgery: A critical review. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 25 (1): 35–42.
7. Selvarajah J, Saim AB, Bt Hj Idrus R, et al. Current and alternative therapies for nasal mucosa injury: A review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (2): 480.
8. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science.* 2003; 299 (5609): 1057–61.
9. Jervis-Bardy J, Foreman A, Field J, et al. Impaired mucosal healing and infection associated with *Staphylococcus aureus* after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol Allergy.* 2009; 23 (5): 549–52.
10. Kehrl W, Sonnemann U. Verbesserung der Wundheilung nach Nasenoperationen durch kombinierte Anwendung von Xylometazolin und Dexpanthenol. *Laryngorhinootologie.* 2000; 79 (3): 151–4.
11. Hauptmann S, Schäfer H, Fritz A, et al. Untersuchung der wachstumsbeeinflussenden Wirkung von Wundsalben an der Zellkultur. *Hautarzt.* 1992; 43: 432–5.
12. Kehrl W, Sonnemann U. Dexpanthenol-Nasenspray als wirksames Therapieprinzip zur Behandlung der Rhinitis sicca anterior. *Laryngorhinootologie.* 1998; 77 (09): 506–12.
13. Gorski J, Proksch E, Baron JM, et al. Dexpanthenol in wound healing after medical and cosmetic interventions (postprocedure wound healing). *Pharmaceuticals.* 2020; 13 (7): 138.
14. Mösges R, Shah-Hosseini K, Hucke HP, et al. Dexpanthenol: An overview of its contribution to symptom relief in acute rhinitis treated with decongestant nasal sprays. *Adv Ther.* 2017; 34 (8): 1850–8.
15. Jagade MV, Langade DG, Pophale RR, et al. Oxymetazoline plus dexpanthenol in nasal congestion. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 60 (4): 393–7.
16. Eskiizmir G, Hirçin Z, Özyurt B, et al. A comparative analysis of the decongestive effect of oxymetazoline and xylometazoline in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011; 67 (1): 19–23.
17. NCBI: PubChem compound summary for CID 5709, xylometazoline [internet]. National Center for Biotechnology Information; 2020 [citirano 2020 Sep 10]. Dosegljivo na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Xylometazoline>
18. Hardman J, Limbird L, Gilman A. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists: Nasal decongestion. In: Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 240.
19. Antienna Wollina U, Nissen HP, Kubicki J. Antientzündliche Wirkungen von Dexpanthenol. *Akt Dermatol.* 2004; 30: 478–82.
20. Proksch E, de Bony R, Trapp S, et al. Topical use of dexpanthenol: a 70th anniversary article. *J Dermatolog Treat.* 2017; 28 (8): 766–73.
21. Urbančič J, Soklič Košak T, Jenko K, et al. Cross-cultural adaptation and validation of nasal obstruction symptom evaluation questionnaire in Slovenian language. *Zdr Varst.* 2017; 56 (1): 18–23.
22. Yildirim G, Kumral TL, Altındağ C, Özdemir E, Uyar Y. The effect of dexpanthenol-vitamin A (nazalnem) on silastic splints after nasal septal surgery. *J Craniofac Surg.* 2017; 28 (8): 2139–42.
23. Humphreys MR, Grant D, McKean SA, et al. Xylometazoline hydrochloride 0.1 per cent versus physiological saline in nasal surgical aftercare: A randomised, single-blinded, comparative clinical trial. *J Laryngol Otol.* 2009; 123 (1): 85–90.
24. Sabarinath V, Harish MR, Divakaran S. Triamcinolone impregnated nasal pack in endoscopic sinus surgery: Our experience. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017; 69 (1): 88–92.

25. Jorissen M, Bachert C. Effect of corticosteroids on wound healing after endoscopic sinus surgery. *Rhinol J.* 2009; 47 (3): 280–6.
26. Tantilipikorn P, Tunsuriyawong P, Jareoncharsri P, et al. A randomized, prospective, double-blind study of the efficacy of dexpanthenol nasal spray on the postoperative treatment of patients with chronic rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. *J Med Assoc Thai.* 2012; 95 (1): 58–63.
27. Fooanant S, Chaiyasate S, Roongrotwattanasiri K. Comparison on the efficacy of dexpanthenol in sea water and saline in postoperative endoscopic sinus surgery. *J Med Assoc Thai.* 2008; 91 (10): 1558–63.