

Nowa generacja miejscowej terapii przeciwwirusowej zastosowanej do leczenia nieżytu nosa, zapalenia zatok i zapalenia gardła, dostępna w Europie

New Generation of Topical Antiviral Treatments for Rhino-Pharyngitis Available in Europe

mgr farm. Kamil Żartok

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 18.12.2015

Słowa kluczowe: filmogen, nieżyt nosa, nieżyt gardła, zapalenia błony śluzowej nosa i zatok, zapalenie zatok, glicerol.

Streszczenie: Infekcje górnego odcinka dróg oddechowych są bardzo powszechne, szczególnie w okresie jesienno-zimowym. Klasyczna terapia, na którą składają się preparaty przeciwbólowe, przeciwzapalne, leki roślinne, sól morską, kompleksy witamin czy antybiotyki, jest dobrze znana. Większość powszechnie stosowanych preparatów ma działanie niestety tylko objawowe, pomagając pacjentom na co dzień, jednak przenosząc ciężar porażenia sobie z przyczyną infekcji na układ odpornościowy chorego. Na rynku europejskim pojawił się nowy preparat zawierający filmogen, który znajduje zastosowanie w infekcjach górnego odcinka dróg oddechowych, różni się natomiast znacznie od obecnie dostępnych, ponieważ oprócz działania objawowego, ma również działanie przyczynowe, a przy tym wykazuje wysoki profil bezpieczeństwa.

Keywords: Filmogen, rhinitis, pharyngitis, rhinosinusitis, sinusitis, glycerol.

Abstract: Infections of the upper respiratory tract are very common, especially during autumn and winter period. Classic therapy consisting of analgesics, anti-inflammatory drugs, herbal medicines, sea salt, vitamin complexes or antibiotics is well known. Most commonly used preparations have unfortunately only symptomatic effect, helping patients during every day, but shifting the burden of dealing with the cause of the infection on the immune system of the patient. On the EU market a new formulation consisting of filmogen occurred. It is used in infections of the upper respiratory tract but is significantly different from currently available. In addition to its symptomatic effect it also acts on the causes and simultaneously has a high safety profile.

Wprowadzenie

W okresie jesienno-zimowym zwiększa się zapadalność na choroby górnego odcinka dróg oddechowych. Szczególnie powszechne są infekcje błony śluzowej jamy nosowej (nieżyt nosa)

lub gardła (nieżyt gardła). Infekcje jamy nosowej najczęściej objawiają się stanem zapalnym śluzówki (powszechnie określane jako katar, czyli nadmierna sekrecja wydzieliny), natomiast gardła – bólem i rozległym stanem zapalnym. Przewlekły i (lub) ostry nieżyt nosa mogą doprowa-

dzić do przeniesienia infekcji na dalsze struktury anatomiczne, jak np. zatoki, a w szczególności zatoki szczękowe. Standardowe metody leczenia są dobrze znane zarówno lekarzom, jak i farmaceutom, głównie dzięki sporej liczbie wytycznych i rekomendacji [1,2,3]. Niniejszy artykuł opisuje nowość w terapii nieżyty nosa i gardła oraz infekcji zatok.

Definicje

Infekcyjny nieżyt nosa to powszechnie występująca infekcja wirusowa. Choroba może wystąpić u jednego pacjenta kilka razy w roku. Jest najczęściej przenoszona drogą kropelkową i w 50% wywoływana przez rynowirusy [4]. Występowaniu choroby sprzyja ogólnoustrojowe obniżenie odporności. Może przejść w stan przewlekły, objawiający się długotrwałym stanem zapalnym i przesunięciem infekcji na inne struktury.

Zapalenie zatok najczęściej jest powikłaniem przeziębienia, grypy lub ostrego i (lub) przewlekłego nieżyty nosa. Często stan zapalny obejmuje jednocześnie błonę śluzową nosa i zatok, co jest fachowo określane mianem *rhinosinusitis*. Etiologia jest, w odróżnieniu do nieżyty nosa, najczęściej bakteryjna: *Haemophilus influenzae*, *Streptococci*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Infekcje wirusowe są zdecydowanie rzadsze. Najczęstszym objawem, z jakim chory może pojawić się w aptece lub gabinecie lekarskim, jest pulsujący ból głowy, nasilający się podczas zmiany pozycji (pochylania) głowy. Dokładna lokalizacja bólu jest związana z określonymi zatokami, których dotyczy infekcja i stan zapalny [4].

Zapalenie gardła to stan chorobowy o etiologii zarówno wirusowej (adenowirusy, enterowirusy), jak i bakteryjnej (*Streptococcus py-*

ogenes). Ostre zapalenie gardła może występować w przebiegu chorób wirusowych, np. grypy. Warto pamiętać, że chorobę może poprzedzać ostry nieżyt błony śluzowej nosa, a dominującym objawem jest ból oraz pieczenie mogące nasilać się podczas połykania. Ból może być zlokalizowany obustronnie lub jednostronnie [4].

Biorąc pod uwagę powyższe, warto zwrócić uwagę, iż wszystkie trzy wymienione stany chorobowe są ze sobą powiązane, dlatego jest istotne, aby nie bagatelizować wydałoby się nieistotnych infekcji, gdyż działanie w porę może oszczędzić pacjentom cierpienia, a personelowi medycznemu dodatkowej pracy.

Klasyfikacja metody postępowania (zgodnie z EBM*)

Nieżyt nosa – postępowanie terapeutyczne związane jest z działaniem objawowym. Rekomenduje się stosowanie preparatów donosowych o działaniu obkurczającym; ogólnoustrojowo można rozważyć leki roślinne, preparaty wapnia, rutynę czy witaminę C. Antybiotyki co do zasady nie powinny być stosowane, chyba że zostanie potwierdzona współistniejąca infekcja bakteryjna [4].

Zapalenie zatok – zgodnie z EPOS (Europejskie Wytyczne na Temat Zapalenia Zatok Przynosowych i Polipów Nosa) z 2012 r. przy łagodnych objawach (wirusowych, przeziębienie) należy rozpocząć terapię od środków przeciwbólowych, soli fizjologicznej stosowanej do jam nosowych, leków roślinnych. Przy objawach umiarkowanych należy dodać glikokortykosteroidy, natomiast przy objawach ciężkich powinno się dodatkowo rozważyć antybiotykoterapię [1].

Zapalenie gardła – postępowanie terapeutyczne, tak jak w nieżycie nosa, związane jest

*EBM – Evidence Based Medicine (medycyna oparta na dowodach).

z działaniem objawowym. Rekomenduje się stosowanie preparatów przeciwbólowych, przeciwgorączkowych, przeciwzapalnych i odkażających miejscowo. Antybiotyki co do zasady również nie powinny być stosowane, chyba że tak jak w przypadku nieżytu nosa zostanie potwierdzona współistniejąca infekcja bakteryjna [4].

Spora część z wyżej wymienionych metod leczenia jest dostępna w aptekach bez przepisu lekarza, co powoduje, że pacjenci mają ułatwiony dostęp do terapii. Warto zwrócić uwagę, że jest to w większości (wyłączając działanie przeciwbakteryjne antybiotyków) działanie objawowe. Brakuje w lecznictwie bezpośredniej terapii przeciwwirusowej dostępnej bez przepisu lekarza, która mogłaby być łatwo zastosowana w infekcjach górnych dróg oddechowych (czyli przede wszystkim miejscowo, aby zablokować wnikanie wirusów do komórek i ich dalszą replikację).

Filmogen

Doktor Ravi Shrivastava, francuski naukowiec, któremu zawdzięczamy odkrycie i opracowanie filmogenu, rozpoczął swoje badania właśnie od stwierdzenia faktu, iż w chwili obecnej nie ma łatwo dostępnego leczenia przeciwwirusowego (a w konsekwencji również przeciwbakteryjnego – dzięki zahamowaniu kaskady infekcji), które mogłoby znaleźć zastosowanie w infekcjach górnych dróg oddechowych. Oczywiście istnieją substancje do podania systemowego, działające przeciwwirusowo, jednak wymagają one przynajmniej 3-4 dni, aby osiągnąć swoją aktywność terapeutyczną [5]. Dr Shrivastava oprócz osmotycznej aktywności filmogenu badał również powinowactwo specyficznych tanin roślinnych do kompleksowania cząstek wirusów i (lub) komórek bakterii.

Pod fantazyjną nazwą filmogen kryje się dobrze znany nam wszystkim glicerol, jednak

nie jest on zwykłym glicerolem powszechnie stosowanym np. w przemyśle kosmetycznym, a specjalnie przygotowanym pod kątem swojej aktywności osmotycznej i błonotwórczej.

Pod koniec XX w. dr Ravi Shrivastava, założyciel i właściciel francuskiej firmy Vitro-Bio, odkrył i opatentował wspomniany filmogen, czyli błonotwórczy roztwór glicerolu [6]. Glicerol ma złożoną strukturę i strukturalnie dużą cząsteczkę, z tego powodu nie wchłania się do komórek i działa wyłącznie na ich powierzchni. Po odkryciu glicerolu jako dobrego kandydata do dalszych badań, kontynuowano pracę nad filmogenem, aby poprawić jego właściwości błonotwórcze oraz rozszerzyć działanie o przeciwdrobnoustrojowe. W badaniu przeprowadzonym w 2011 r. przez dra Shrivastava [7,8] odkryto, że specyficzne taniny roślinne wykazują wysokie powinowactwo do cząstek wirusów, przez co wirusy mogą być przez nie skutecznie zneutralizowane. Stwierdzono, że neutralizacja wirusów odpowiedzialnych za wywołanie powierzchniowych infekcji (nos, gardło) to najlepsza metoda poradzenia sobie z infekcją. Z szerokiej puli badanych ekstraktów jako najlepsze wybrano pod kątem działania na błonę śluzową nosa: eukaliptus, rozmaryn, tymianek, miętę; pod kątem działania na błonę śluzową jamy ustnej i gardła: winorośl, bez, soję, bluszcz oraz czarną porzeczkę. Taniny należą do garbników hydrolizujących, co oznacza, że w środowisku wodnym uwalniają cukier i odpowiedni fenolokwas (np. kwas galusowy) [9]. Garbniki (taniny) są znane głównie z działania ściągającego, przeciwzapalnego i antyoksydacyjnego, natomiast dobrze udokumentowano również ich działanie przeciwdrobnoustrojowe (przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe i przeciwgrzybicze). Mechanizm działania przeciwbakteryjnego i przeciwgrzybiczego polega na hamowaniu adhezji oraz zmniejszaniu aktywności enzymatycznej i transportu białek. W literaturze wiele się mówi o tworzeniu specyficz-

nych kompleksów z polisacharydami wchodzącymi w skład ściany komórkowej bakterii czy grzybów, przez co struktura komórki mikroorganizmu jest naruszona i ulega zniszczeniu. Co do działania przeciwwirusowego, to mechanizm ten również wynika z tworzenia specyficznych kompleksów, w tym przypadku jednak taniny łączą się ze składnikami białkowymi budującymi kapsyd wirusa. Tak skompleksowany wirus nie ma możliwości adhezji i tym samym nie jest w stanie wnikać do komórki gospodarza, co doskonale hamuje rozwój infekcji [10,11].

W badaniach laboratoryjnych dr Shrivastava poprawił również właściwości filmogenu (m.in. długość utrzymywania się na błonie śluzowej oraz właściwości osmotyczne) poprzez dodanie do niego substancji zwiększających lepkość, takich jak np. hydroksypropyloceluloza [12] czy miód. Obecnie wyroby posiadające filmogen mogą utrzymywać się na błonie śluzowej do 4-6 godzin od podania.

Filmogen to osmotycznie wysoce aktywny kompleks o działaniu antyseptycznym i jednocześnie nawilżającym. Zastosowany na błonę śluzową nosa lub gardła tworzy powłokę na jej powierzchni, dzięki działaniu osmotycznemu powłoka ta zaczyna natychmiast przyciągać wodę z hipotonicznego płynu znajdującego się w głębszych partiach błony śluzowej, ułatwiając jej przepływ z wewnątrz na zewnątrz. Efekt ten wypłukuje zanieczyszczenia obecne w jamie nosowej lub jamie ustnej, takie jak bakterie, wolne cząstki wirusów, cząstki pyłów czy martwe komórki. Powłoka utworzona przez filmogen chroni powierzchnię nosa przed wysuszeniem, podrażnieniami oraz czynnikami zewnętrznymi.

Efekt ten w jamie nosowej przyczynia się do odblokowania przewodów nosowych oraz usunięcia warstwy śluzu (biofilm bakteryjny) blokującego zatoki, zmniejszając ciśnienie i ból. Opisywany efekt w jamie ustnej pomaga powstrzymać dalszy rozwój infekcji, a także chroni po-

wierzchnię gardła przed podrażnieniami i czynnikami zewnętrznymi, co łagodzi ból.

Badania kliniczne

Poruszając tematykę filmogenu warto zauważyć, że dr Shrivastava przeprowadził kilka prac klinicznych mających na celu potwierdzenie wyżej wymienionych tez w warunkach klinicznych. Warto zwrócić szczególnie uwagę na dwie pozycje:

- Randomizowane, pilotażowe badanie kontrolowane placebo z pojedynczą ślepą próbą, przeprowadzone z udziałem 127 pacjentów ze stwierdzonymi klinicznie objawami zapalenia zatok o średnim nasileniu [13]. W interwencji podawano wyrób medyczny zawierający filmogen dedykowany działaniu na błonę nosa i zatok (nazwa techniczna NS-2). W badaniu oceniano wpływ na objawy zapalenia zatok (zatkanie nosa, wydzielina, ból zatok wyrażony uciskiem na twarzy, stan ogólny). Parametry oceniano na skali analogowej od 0 do 4, gdzie 0 oznaczało = żadnych objawów, 1 = łagodne, 2 = umiarkowane, 3 = poważne, 4 = bardzo ciężkie.

Wyniki badania wykazały skuteczność i bezpieczeństwo wyrobu w zapalenia zatok przynosowych. Na podstawie wyników uzyskanych dla wszystkich parametrów obserwowanych w badaniu odnotowano statystycznie istotne różnice, które występowały w grupie badanej w porównaniu do grupy placebo ($p < 0,005$), często od pierwszego dnia terapii. Nie stwierdzono żadnych istotnych działań niepożądanych. Tabela 1 przedstawia, jak zmieniały się oceniane parametry na osi czasu.

- Randomizowane, wielośrodkowe badanie pilotażowe kontrolowane placebo z pojedynczą ślepą próbą, przeprowadzone z udziałem 134 pacjentów ze stwierdzonymi kli-

Tabela 1. Zestawienie wyniku oceny parametrów uwzględnionych w badaniu względem czasu

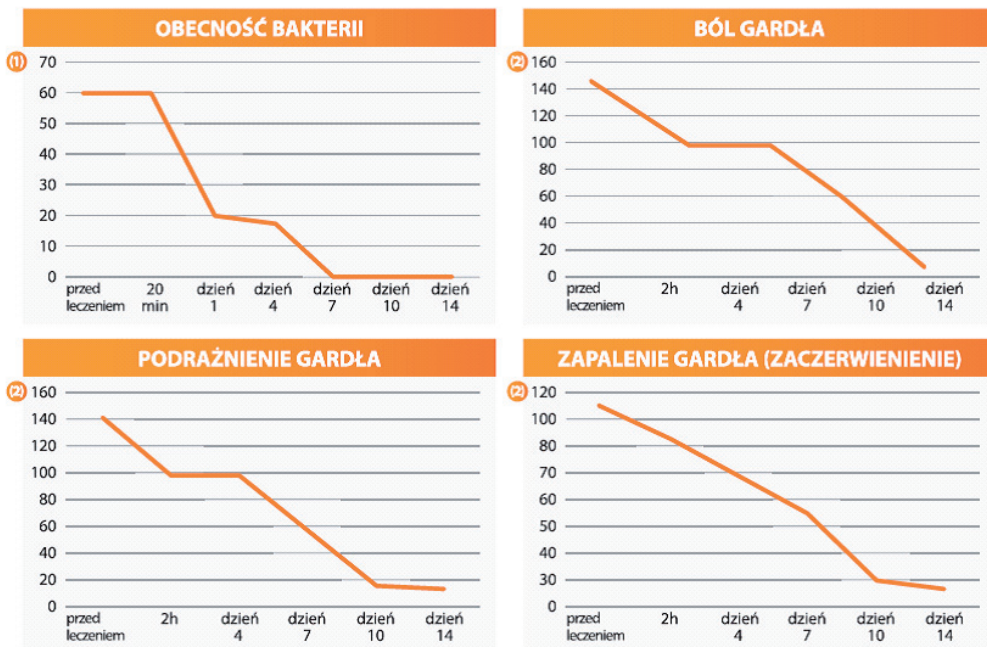
Objawy (%)	30 minut	dzień 1.	dzień 3.	dzień 7.	dzień 14.	dzień 21.
Zatknięcie nosa	- 17.29	- 30.55	- 49.54	- 64.13	- 75.14	- 87.09
Wydzielina	+ 75.76	+ 58.25	+ 25.76	- 65.39	- 48.78	- 52.25
Ból zatok	- 0.84	- 55.58	- 76.02	- 66.72	- 48.97	- 55.63
Stan ogólny	+ 14.28*	- 62.81	- 73.09	- 77.46	- 70.05	- 83.21

% ukazuje średnią różnicę parametru w porównaniu do dnia 0 przed rozpoczęciem leczenia

* Na skutek obfitej wydzieliny z nosa pacjenci nie odnotowali poprawy stanu ogólnego w ciągu pierwszych 30 min od pierwszej aplikacji produktu.

nicznie objawami ostrego zapalenia gardła [14]. W interwencji podawano wyrób medyczny zawierający filmogen dedykowany działaniu na błonę śluzową gardła i jamy ustnej (nazwa techniczna VB TH4-HH). W badaniu oceniano wpływ na objawy zapalenia gardła (obecność bakterii oraz intensywność bólu, podrażnienia, zaczerwienienie i zapalenie), a także łączny czas trwania leczenia oraz konieczność zastosowania antybiotykoterapii.

Wyniki badania wykazały skuteczność i bezpieczeństwo wyrobu w leczeniu ostrego zapalenia gardła. Wyrób wykazał znaczący spadek ilości bakterii na powierzchni błony śluzowej gardła, co jest związane z hipertonicznym efektem działania wyrobu, a także zmniejszenie wszystkich parametrów obserwowanych w badaniu, jak: intensywność bólu, podrażnienia, zaczerwienienia i zapalenia gardła. W grupie badanej w porównaniu do placebo łączny czas trwania leczenia

**Wykres 1. Graficzne przedstawienie wyników oceny skuteczności działania**

Komentarz do wykresu 1. Oś pionowa przedstawia ilość pacjentów z potwierdzoną obecnością bakterii (wymaz z gardła). 2. Suma pacjentów uwzględniająca ciężkość ocenianego objawu; ilość pacjentów z każdej z grup pomnożono przez wskaźnik ze skali analogowej (0 = brak objawów, 1 = objawy o łagodnym nasileniu, 2 = objawy o średnim nasileniu, 3 = ostry stan); oś pionowa przedstawia sumę wyników.

był krótszy, po 7 dniach stosowania 61% pacjentów z grupy badanej zakończyło terapię w porównaniu z 25% z grupy placebo ($p < 0,05$, różnica znamienna statystycznie). Wyniki przedstawiono w postaci graficznej na wykresie 1. Nie stwierdzono żadnych istotnych działań niepożądanych.

Podsumowanie i wnioski

Infekcje górnych dróg oddechowych są jednymi z najczęstszych powodów wizyt pacjentów w gabinetach lekarskich czy aptekach.

Wachlarz produktów dostępnych na rynku, które mogą być zastosowane we wskazaniach, jak nieżyt nosa, nieżyt gardła, zapalenie zatok, jest stosunkowo duży, jednak w większości są to produkty działające objawowo.

W niniejszym artykule przedstawiono nową generację terapii infekcji wirusowych i bakteryjnych górnych dróg oddechowych. Po analizie danych naukowych dotyczących filmogenu wydaje się być to bardzo interesująca alternatywa, szczególnie ze względu na jednoczesne dwutorowe działanie: przyczynowe i objawowe. Filmogen jako hipertoniczny, wysoce aktywny kompleks glicerolu i ekstraktów roślinnych bogatych w taniny, działa osmotycznie, jednocześnie kompleksując cząstki wirusów i komórki bakterii oraz nawilżając powierzchnię błony, na którą został podany. [15].

Oczywiście badania przeprowadzone przez dra Shrivastavę mają pewne ograniczenia, szczególnie z powodu dość niewielkiej grupy pacjentów, jednak trzeba je docenić przez wzgląd na wysoki poziom innowacyjności w zastosowaniu wydawałoby się dość prostych i znanych składników. Należy bacznie śledzić dalsze badania prowadzone nad filmogenem potwierdzające opisane w artykule zastosowanie i skuteczność, a także przedstawiające dodatkowe zastosowania.

Na uwagę zasługuje również duże bezpieczeństwo wyrobów zawierających filmogen – w badaniach klinicznych i w danych ze stosowania nie odnotowano żadnych istotnych działań niepożądanych. Na rynku polskim od niedawna dostępne są preparaty zawierające filmogen; są to: Sinulan Express Forte (przeznaczone do leczenia zapalenia zatok) oraz Sinulan Direct i Pneumolan spray na ból gardła (przeznaczone do leczenia bólu i infekcji gardła u dzieci – Pneumolan i dorosłych – Sinulan) [16]. Wszystkie wymienione produkty mają status wyrobów medycznych i są dopuszczone do obrotu zgodnie z ustawą o wyrobach medycznych. © P

Piśmiennictwo:

1. Wytske J, Fokkens V, Lund J, Mullol J, Bachert C i in. Europejskie Wytyczne na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa 2012 (wybór). *Rhinology* 2012; suppl. 23: 1-298.
2. Wawrzyniak A. Racjonalna terapia ostrej infekcji górnych dróg oddechowych. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2011; vol 5, no 5: 401-406.
3. Hryniewicz W i wsp. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego 2010. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków.
4. Latkowski BJ. Otorinolaryngologia dla studentów medycyny i stomatologii, wydanie III zmienione i uaktualnione. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2004.
5. Lin P, Torres G, Tyring SK. Changing paradigms in dermatology: antivirals in dermatology. *Clin Dermatol* 2003; 21: 426-446.
6. <http://vitro.bio.com/presentation>
7. Shrivastava R. A New Therapeutic Approach to Neutralize Throat Surface Proteases and Virus Glycoproteins Simultaneously for the Treatment of Influenza Virus Infection. *International Journal of Virology*, 2011.
8. Shrivastava R. New synergic composition for the treatment of topical viral infections. Patent. 2009. PCT/EP2010/050236.
9. Kohlmunzer S. Farmakognozja. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2012.
10. Blach-Olszewska Z i wsp. Fitoterapia i Leki Roślinne. Wydawnictwo Lekarskie PZWL. Warszawa 2007.
11. Chung KT i wsp. Tannins and human health: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1998 Aug; 38(6):421-64.
12. Shrivastava R. Composition for topical application comprising glycerol and tannis. Patent. 2013. PCT/EP2013/061835.
13. Shrivastava R i wsp. Comparison of Hypertonic Tannin-rich Solution vs 3% NaCl Solution as Treatment for Rhinosinusitis. *Am. J. Pharm-Tech Res*. 2013; 3(2).
14. Shrivastava R. A Pilot Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of a Topical Antiviral Osmotically Active Hypertonic Solution for the Treatment of Influenza Virus Induced Sore Throat. *J Clin Trials*. 2011; 1(1).
15. Rousse M i wsp., Innovative Scientific Concept of Topical Virus Glycoprotein Inhibitors Incorporated in Hyperosmotic Glycerol Revolutionizes Future Prospects in the Treatment of Viral and Bacterial Throat Infections. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res*. January-March, 2014, Vol 6, Issue 1 (01-11).
16. <https://www.doz.pl/>

mgr farm. Kamil Żarłok
kamil.zarlok@fape.pl