

PIEŁĘGNACJA BŁONY ŚLIZOWEJ W CHOROBAH NOSA I ZATOK PRZYNOSOWYCH PREPARATEM RINOTAC

dr med. Eliza Brożek-Mądry¹, Zuzanna Steć², Zofia Burska²,
prof. dr hab. med. Antoni Krzeski¹

NASAL MUCOSAL CARE WITH OIL AND VITAMIN E-BASED PRODUCTS IN PATIENTS WITH NOSE AND PARANASAL SINUSES DISEASES

Dry nose syndrome is a set of symptoms accompanying chronic inflammation of the nasal mucous membrane, such as of nasal congestion, dryness and burning in the nasal cavities and difficulties in breathing through the nose. The aim of the study was to evaluate the efficacy of Rinotac in patients who suffer from dry nose syndrome with underlying rhinitis or chronic rhinosinusitis with or without polyps and as an adjuvant in the course of topical treatment. The study was conducted during two outpatient visits at an interval of 4 weeks, in a group of 286 patients with a diagnosis of allergic rhinitis, non-allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. During the first visit, the patients were examined and received Rinotac for 4 weeks. At each visit an ENT examination was performed and data on the underlying disease, type, length and tolerance of the treatment, as well as length and severity of the symptoms (expressed in SNOT-22 and ENS-6) were collected. After 4 weeks of application of Rinotac in the study group, a decrease in symptom severity was observed especially when irritation of the nasal cavities and nasal itching was evaluated. Both in patients treated with intranasal steroids and oral antihistamines prior to prescribed adjunct, a significant improvement in primary treatment was observed. Rinotac has been shown to be effective especially in patients with non-allergic rhinitis, in patients suffering from chronic rhinosinusitis and patients taking intranasal steroids.

(Mag. ORL, 2020, 73, XIX, 21–32)

Key words:

rhinitis, rhinosinusitis, intranasal steroids,
topical treatment

¹ Klinika Otorynlaryngologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego, WUM

Kierownik: prof. dr hab. med. Antoni Krzeski
ul. Stępińska 19/25, 00-731 Warszawa

² Studenckie Koło Naukowe przy Klinice Otorynlaryngologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego
Opiekun koła: dr med. Eliza Brożek-Mądry

Syndromem suchego nosa nazywa się zespół objawów towarzyszących przewlekłemu zapaleniu błony śluzowej nosa, w którego przebiegu występuje upośledzenie wytwarzania śluzu. Zespół suchego nosa może również być związany z podszłym wiekiem, ekspozycją na substancje drażniące czy towarzyszyć chorobom układowym bądź zmianom hormonalnym. Syndrom ten charakteryzuje się nieprawidłowym składem śluzu oraz znacznie upośledzonym transportem śluzowo-rzęskowym, czego konsekwencją są dolegliwości zgłaszane przez pacjentów, przede wszystkim uczucie zatkania nosa, suchość oraz pieczenie w jamach nosa, a także trudności w oddychaniu przez nos, ból i krwawienia z nosa. Badanie przedmiotowe ujawnia wyschniętą wydzielinę oraz tworzące się strupy na błonie śluzowej nosa. W literaturze medycznej brakuje danych epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia syndromu suchego nosa, jednak liczni pacjenci, zarówno dorośli, jak i dzieci, skarżą się na wymienione dolegliwości.^[1]

Istnieje wiele możliwych przyczyn syndromu suchego nosa. Jedną z nich jest przebywanie w suchych, klimatyzowanych pomieszczeniach, w których wilgotność powietrza spada poniżej 50%, czy też – coraz większe zanieczyszczenie powietrza. Innymi czynnikami mogącymi powodować suchość błony śluzowej w jamach nosa są leki, stosowane zarówno miejscowo, jak i doustnie, a wśród nich retinoidy, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne oraz doustne leki przeciwhistaminowe. Glikokortykosteroidy (GKS) stosowane donosowo czy miejscowo leki przeciwhistaminowe, powszechnie stosowane w leczeniu alergicznego nieżyty nosa i przewlekłego zapalenia zatok przynosowych, mogą powodować uczucie suchości, pieczenia oraz wywoływać krwawienia z nosa. Zbyt długie przyjmowanie preparatów zmniejszających przekrwienie błony śluzowej nosa (β -mimetyków) prowadzi również do jej uszkodzenia.^[1]

Suchość błony śluzowej nosa, pieczenie, tworzenie się strupów oraz uczucie zatkanego nosa przy zachowanej drożności jam nosowych są objawami zanikowego nieżytu nosa. Wyróżniamy pierwotny oraz wtórny zanikowy nieżyt nosa. W postaci pierwotnej dochodzi do postępującego, przewlekłego zaniku błony śluzowej nosa i tkanki kostnej, szczególnie małżowin nosowych. Jamy nosowe są znacznie poszerzone, a błona śluzowa jest pokryta gęstą, zasychającą wydzieliną. Dodatkowo występuje cuchnienie z nosa oraz zaburzenia węchu. Dokładna etiologia pierwotnego zanikowego nieżytu nosa nie jest znana, podejrzewa się czynniki genetyczne, hormonalne i infekcyjne.^[2] Ta postać choroby występuje rzadko i często wiąże się z niskim statusem socjoekonomicznym pacjentów, ubogą dietą oraz niedoborami żelaza. W postaci wtórnej również dochodzi do atrofii błony śluzowej nosa, a przyczyną zmian chorobowych mogą być: przebyta radioterapia w obrębie głowy i szyi, zespół Sjögrena, uraz czy choroby ziarniniakowe. Szczególną postacią wtórnego zanikowego nieżytu nosa jest jatrogenny zespół pustego nosa, będący powikłaniem po zabiegach w obrębie jam nosa, najczęściej po zbyt radykalnej resekcji małżowin nosowych dolnych. Charakteryzuje się on zaburzeniami przepływu powietrza oraz upośledzonym jego nawilżaniem, oczyszczaniem i ogrzewaniem w obrębie jamy nosowej, co skutkuje suchością błony śluzowej gardła oraz uczuciem dyskomfortu podczas oddychania.^[3]

W błonie śluzowej małżowin nosowych znajdują się liczne zakończenia nerwowe rejestrujące przepływ powietrza. Konsekwencją uszkodzenia tych zakończeń podczas zabiegu jest zaburzone odczuwanie przepływu powietrza w trakcie oddychania oraz odczuwanie duszności pomimo prawidłowej drożności przewodów nosowych. Objawy te znacząco przyczyniają się do pogorszenia jakości życia pacjentów.^[4]

W leczeniu syndromu suchego nosa ważną rolę odgrywają preparaty nawilżające i natłuszczające błonę śluzową nosa, które ułatwiają jej regenerację. Przykładem takich substancji są oleje roślinne (sezamowy, goździkowy, bergamotowy), witaminy A i E (tokoferol), dexpanthenol oraz naturalne emolienty (np. mirystynian izopropylu).

Olej sezamowy jest bogaty w fitosterole, wapń oraz nienasycone kwasy tłuszczowe. Wykazuje działanie nawilżające, zmniejszające uczucie suchości i zaleganie strupów w obrębie jam nosa. W badaniach Johnsen i współpracowników przeprowadzonych na grupie 79 pacjentów olej sezamowy cechował się lepszymi właściwościami nawilżającymi niż izotoniczny roztwór

chlorku sodu.^[5] Uważa się, że stosowany miejscowo na rany łagodzi ból oraz zmniejsza zapotrzebowanie na niesteroidowe leki przeciwzapalne^[6], ma także działanie antyoksydacyjne.^[7] Sezamina zawarta w oleju sezamowym wykazuje działanie przeciwzapalne przez możliwość hamowania migracji leukocytów i powstawania wysięku.^[8]

Olejek bergamotowy wykazuje działanie przeciwzapalne, przeciwbakteryjne (m.in. wobec *Staphylococcus aureus*)^[9] i przeciwgrzybicze (hamuje wzrost pleśni)^[10]. Dodatkowo ułatwia proces gojenia się ran oraz ma właściwości regeneracyjne.^[11] Stosowany miejscowo, działa przeciwbólowo.^[12]

Olejek goździkowy również wykazuje działanie przeciwgrzybicze, hamuje wzrost grzybów^[13] i aktywność wytwarzanych przez nie mykotoksyn^[14], hamuje też namnażanie się bakterii.^[15,16] Wykazano przeciwwirusowe działanie olejku goździkowego wobec wirusów opryszczki HSV-1 i HSV-2.^[17] Podobnie jak pozostałe wymienione oleje, działa przeciwbólowo i przeciwzapalnie.^[18-20]

Tokoferol jest naturalnym przeciwutleniaczem zwiększającym nawilżenie skóry. Przechodząc przez barierę lipidową błony komórkowej, powoduje jej wzmocnienie, przez co przyczynia się do zatrzymywania wody w komórce. Dzięki właściwościom antyoksydacyjnym i przeciwzapalnym wspomaga gojenie się ran oraz zapobiega powstawaniu blizn. Spowalnia również zachodzące w organizmie procesy starzenia. Dodatkowo wykazuje działanie fotoprotekcyjne, łagodząc podrażnienia skóry wywołane działaniem promieni słonecznych.^[21-23]

Na rynku dostępnych jest wiele preparatów nawilżających błonę śluzową nosa. Dostępne preparaty zawierają głównie olej sezamowy, albo preparaty będące połączeniem wyciągu z aloesu, olejku eukaliptusowego i witaminy E. Wyciąg z aloesu ma właściwości bakteriobójcze^[24] oraz przyspiesza gojenie, stymuluje wytwarzanie kolagenu^[25] oraz angiogenezę i proliferację keratynocytów^[26]. Olejek eukaliptusowy hamuje rozwój bakterii oraz wspomaga gojenie poprzez stymulację proliferacji fibroblastów^[27]. Wspólnym składnikiem preparatów jest witamina E będąca naturalnym przeciwutleniaczem zwiększającym nawilżenie skóry i przyspieszającym gojenie się ran.^[28-30]

Przykładem preparatu nawilżającego, regenerującego i natłuszczającego błonę śluzową nosa jest Rinotac zawierający triadę aktywnych olejów (sezamowy, bergamotowy, goździkowy) wzbogaconych witaminą E oraz mirystynianem izopropylu. Zadaniem połączonych aktywnych składników preparatu jest działanie regenera-

cyjny, antyoksydacyjny, przeciwzapalny, nawilżający, przeciwbólowy i antyseptyczny.

CEL PRACY

Celem pracy była ocena skuteczności działania preparatu Rinotac zastosowanego u pacjentów, którzy cierpią na zespół suchego nosa w przebiegu nieżytu nosa (alergicznego i niealergicznego) lub przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (PZZP) (z polipami lub bez polipów). Dodatkowym celem była ocena skuteczności preparatu Rinotac jako adjuwanta w przebiegu steroidoterapii i leczenia doustnymi lekami przeciwhistaminowymi.

MATERIAŁ I METODY

Wieloośrodkowe prospektywne badanie obserwacyjne zostało przeprowadzone przez 29 badaczy, lekarzy specjalistów lub lekarzy będących w trakcie specjalizacji z laryngologii, medycyny rodzinnej lub interny, którzy leczyli pacjentów z rozpoznaniem uszkodzenia błony śluzowej nosa w warunkach specjalistycznej i podstawowej ambulatoryjnej opieki zdrowotnej. Badanie zrealizowano w formie ankiety wypełnianej każdorazowo przez lekarza na podstawie historii choroby pacjenta, wywiadu i badania przedmiotowego.

Do badań pierwotnie włączono 290 pacjentów. Cztero z nich nie spełniło kryteriów włączenia: 2 pacjentów nie ukończyło 18. roku życia, w przypadku 2 pacjentów brakowało rozpoznania podstawowego. Ostatecznie w badaniach wzięło udział 286 pacjentów – 152 kobiety i 134 mężczyźni w wieku od 18 do 85 lat; 221 osób było mieszkańcami miast, a 65 osób pochodziło ze wsi; 114 pacjentów miało wykształcenie wyższe, 114 – średnie, 44 – zawodowe i 14 – podstawowe.

Kryteriami włączenia do badań były: wiek powyżej 18 lat, rozpoznanie uszkodzenia błony śluzowej nosa oraz niestosowanie preparatu Rinotac w ciągu 14 dni poprzedzających włączenie do badanej grupy.

Kryteria wyłączenia to: nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą preparatu Rinotac, brak zgody na udział w badaniach, niemożność uzyskania odpowiedzi na zawarte w ankiecie pytania.

Zaplanowane badania przeprowadzono podczas dwóch rutynowych wizyt lekarskich. Pierwsza wizyta miała na celu zgromadzenie podstawowych informacji o pacjentach, postawienie rozpoznania i zanotowanie takich danych klinicznych, jak: objawy uszkodzenia błony śluzowej nosa, leczenie stosowane z powodu choroby podstawowej i czas trwania leczenia. Lekarze

wspólnie z pacjentami wypełniali kwestionariusze oceny objawów i ich nasilenia.

Informacje uzyskane podczas pierwszej wizyty pozwoliły na zakwalifikowanie pacjentów do stosowania preparatu Rinotac.

Podczas pierwszej wizyty zbierano podstawowe dane socjodemograficzne o badanych pacjentach oraz takie dane kliniczne, jak:

- rozpoznanie podstawowe (alergiczny nieżyt nosa; zanikowy nieżyt nosa; naczynioruchowy nieżyt nosa; polekowy nieżyt nosa; PZZP bez polipów; PZZP z polipami),
- leczenie (donosowy lek przeciwhistaminowy; donosowy glikokortykosteroid (GKS); doustny lek przeciwhistaminowy; antagonist receptorów leukotrienowych; doustny GKS; miejscowa terapia skojarzona GKS + lek przeciwhistaminowy),
- czas stosowania leczenia (mniej niż 3 miesiące; 3–6 miesięcy; 7–11 miesięcy; 1–2 lata; 3–5 lat; ponad 5 lat),
- przebyte zabiegi laryngologiczne (czynnościowa endoskopowa chirurgia zatok przynosowych – FESS; septoplastyka; koncho-plastyka),
- ocena tolerancji stosowanego leczenia (zła tolerancja; występowanie działań niepożądanych; akceptowalny dyskomfort; dobra tolerancja; bardzo dobra tolerancja).

Posługując się kwestionariuszem SNOT-22 (ang. *sino-nasal outcome score*) oceniono w 5-stopniowej skali (ang. *visual analog scale*, VAS) następujące dolegliwości: potrzeba oczyszczenia nosa, uczucie zatkania nosa, kichanie, wodnisty wyciek z nosa, kaszel, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, wycieki śluzowe lub śluzowo-ropne, ból ucha, zatykanie lub uczucie pełności w uchu, zaburzenia równowagi, ból/rozpieranie twarzy, zaburzenia węchu/smaku, trudności w zasypianiu, wstawanie w nocy, brak wysypiania się, uczucie zmęczenia po przebudzeniu, zmęczenie w ciągu dnia, zaburzenia aktywności zawodowej, zaburzenia koncentracji, frustracja/rozdrażnienie, smutek/apatia, uczucie skrępowania w towarzystwie. Skala SNOT-22 przedstawia wymienione dolegliwości w zakresie od 0 do 110 punktów.

Za pomocą kwestionariusza ENS-6 (ang. *empty nose syndrome*) oceniono stopień nasilenia takich dolegliwości, jak: suchość w jamach nosa, uczucie upośledzenia przepływu przez nos, uczucie braku tchu, uczucie zbyt otwartego nosa, powstawanie strupów w jamach nosa, pieczenie w jamach nosa. Kwestionariusz ENS-6 pozwala na uzyskanie wyniku od 0 do 30 punktów.

W 5-stopniowej skali nasilenia dolegliwości oceniono: podrażnienie jam nosa, uczucie swędzenia nosa, nasilenie strupienia. Ponadto przeprowadzono badanie laryngologiczne z oceną nosa w rynoskopii przedniej w kierunku skrzywienia przegrody, perforacji przegrody, występowania strupienia i jego ewentualnej lokalizacji.

Przez cztery tygodnie pacjenci otrzymywali Rinotac 3 x dziennie po 2 rozpylenia do każdej jamy nosa. Podczas drugiej wizyty, po upływie 4 tygodni od pierwszej, ponownie oceniono występowanie objawów, ich nasilenie oraz jakość życia chorych. Pacjenci byli też pytani o akceptację i tolerancję preparatu Rinotac oraz częstotliwość jego stosowania. Ponownie wypełniono kwestionariusze SNOT-22 i ENS-6 oraz oceniono odczuwane przez pacjentów dolegliwości, posługując się 5-stopniową skalą nasilenia dolegliwości.

Analizę statystyczną wykonano, korzystając z oprogramowania STATISTICA 11,0 PL oraz Microsoft Excel. Nie stosowano imputacji danych. We wszystkich obliczeniach przyjęto poziom $p < 0,05$ jako istotny statystycznie. Rozkład wyników był oceniany testem ANOVA. Przy porównywaniu rozkładów zmiennych ciągłych u chorych z podziałem na główne rozpoznanie oraz wdrożone leczenie zastosowano test chi-kwadrat (zmiennie jakościowe) i test ANOVA (zmiennie ciągłe). Dane jakościowe przedstawiono jako wartości odsetkowe.

WYNIKI

Wśród 286 przebadanych pacjentów największą grupę stanowili chorzy na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP): 115 osób (40,2%), w tym 61 bez polipów i 54 z polipami. Nieco mniej liczną grupę stanowili pacjenci cierpiący na niealergiczny nieżyt nosa: 106 osób (37,1%), w tym 50 pacjentów z zanikowym nieżytem nosa, 34 – z polekowym nieżytem nosa i 22 – z naczynioruchowym nieżytem nosa. Najmniejszą grupę tworzyli chorzy na alergiczny nieżyt nosa: 65 osób (22,7%). Wiek pacjentów wahał się pomiędzy 18. a 85. rokiem życia (średnia wieku: 44 +/-15,4 lat). Najmłodszą grupę stanowili pacjenci z alergicznym nieżytem nosa, w której średnia wieku wynosiła 37 +/-12,2 lat. Z kolei najstarszą – pacjenci z zanikowym nieżytem nosa, ze średnią wieku 57 +/-15,3 lat.

Większość pacjentów była leczona GKS podawanymi donosowo (76,2%): aż 85% chorych na PZZP, 80% chorych na alergiczny nieżyt nosa i 79,4% pacjentów cierpiących na polekowy nieżyt nosa. W pozostałych grupach donosowym GKS leczono mniej niż 60% pacjentów.

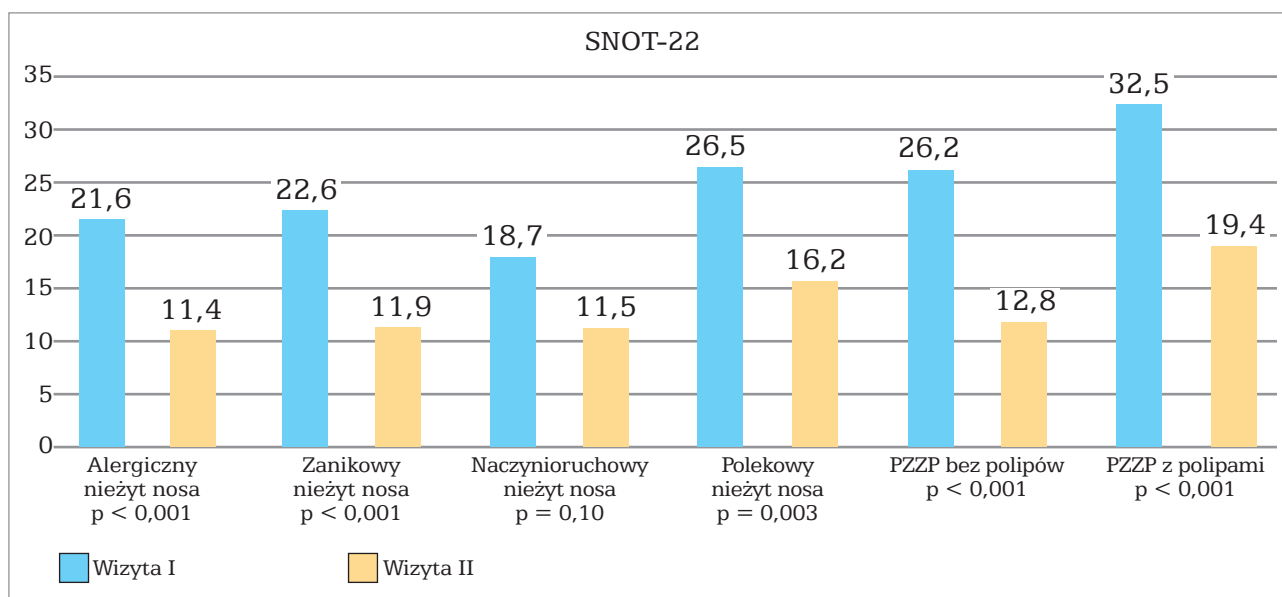
Doustne leki przeciwhistaminowe przyjmowało 34,4% wszystkich pacjentów, przy czym w grupie chorych na alergiczny nieżyt nosa aż 60% osób. Donosowe leki przeciwhistaminowe przyjmowało 17,1% pacjentów: najczęściej byli to pacjenci z naczynioruchowym nieżytem nosa (22,7%), alergicznym nieżytem nosa (21,5%) i polekowym nieżytem nosa (20,6%). Ponadto preparat łączący GKS z azelastyną przyjmowało 10,5% pacjentów, najczęściej w grupie z naczynioruchowym nieżytem nosa (18,2%), rzadziej w grupie z PZZP (13%) i najrzadziej w grupie z polekowym nieżytem nosa (11,8%).

Dane uzyskane przy użyciu kwestionariusza SNOT-22 ujawniły, że średnio najsilniejsze dolegliwości odczuwali chorzy na PZZP – 29,35 pkt, następnie chorzy na niealergiczny nieżyt nosa – 22,6 pkt i na końcu pacjenci z alergicznym nieżytem nosa – 21,6 pkt. Średnia liczba punktów uzyskanych w poszczególnych podgrupach przedstawia się następująco: pacjenci z PZZP z polipami – 32,5 pkt; pacjenci z polekowym nieżytem nosa – 26,5 pkt; pacjenci z PZZP bez polipów – 26,2 pkt; chorzy na zanikowy nieżyt nosa – 22,6 pkt; chorzy na alergiczny nieżyt nosa – 21,6 pkt; pacjenci z naczynioruchowym nieżytem nosa – 18,7 pkt (**wykres 1**).

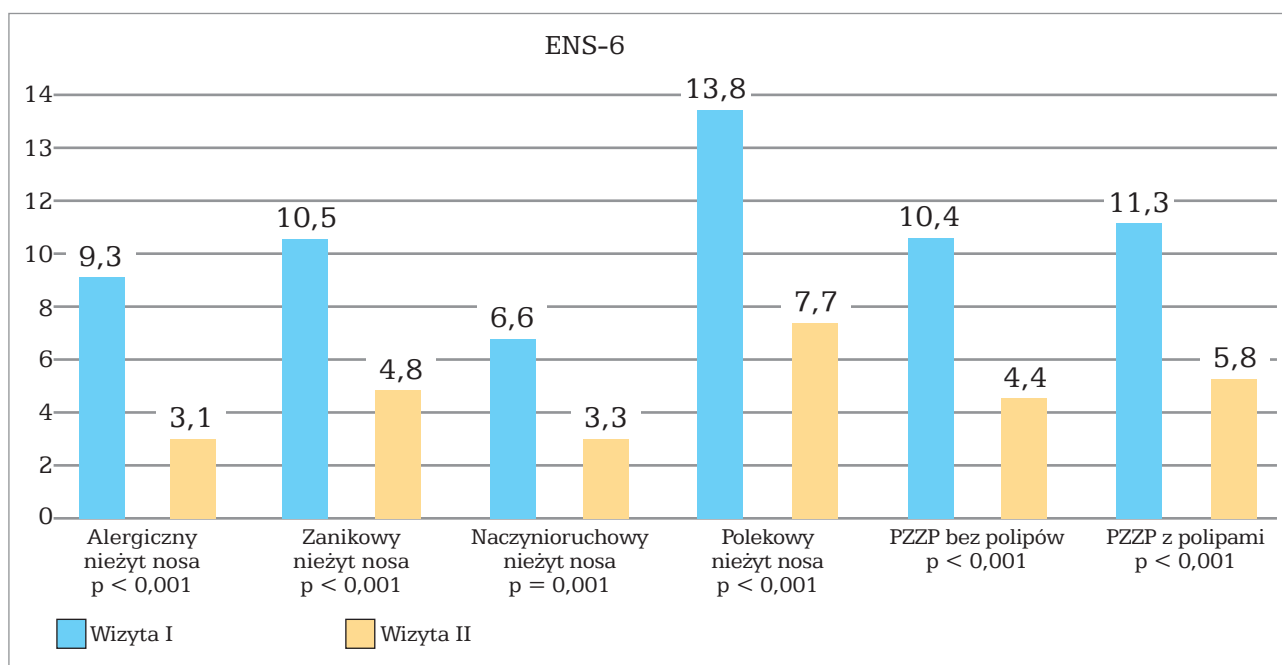
Wyniki ankiety ENS-6 w trzech analizowanych grupach przedstawiały się następująco: chorzy na PZZP – 10,85 pkt; chorzy na niealergiczny nieżyt nosa – 10,3 pkt; chorzy na alergiczny nieżyt nosa – 9,3 pkt. Różnice między podgrupami były większe: chorzy na polekowy nieżyt nosa – 13,8 pkt; chorzy na PZZP z polipami – 11,3 pkt; chorzy na zanikowy nieżyt nosa – 10,5 pkt; chorzy na PZZP bez polipów – 10,4 pkt; chorzy na alergiczny nieżyt nosa – 9,3 pkt; chorzy na naczynioruchowy nieżyt nosa – 6,6 pkt (**wykres 2**).

Po 4 tygodniach stosowania preparatu Rinotac w całej grupie pacjentów, niezależnie od rozpoznania, doszło do zmniejszenia odczuwanych dolegliwości wyrażonych zarówno w kwestionariuszu SNOT-22, jak i ENS-6. W ankiecie SNOT-22 jedynie w naczynioruchowym nieżycie nosa wynik nie był znamieny statystycznie ($p = 0,10$). **Na wykresach 1 i 2** przedstawiono wyniki ankiet w poszczególnych podgrupach pacjentów.

Po 4-tygodniowym stosowaniu preparatu Rinotac w każdej z podgrup pacjenci odczuli zmniejszenie takich dolegliwości, jak: podrażnienie jam nosa, uczucie swędzenia nosa oraz strupienie, których nasilenie oceniano w 5-stopniowej skali. Wyniki znamienne statystycznie uzyskano przede wszystkim w odniesieniu do swędzenia w jamach nosa oraz uczucia podrażnienia jam nosa. Subiektywnie oceniane



Wykres 1. Wyniki ankiety SNOT-22 przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rintoc współtwarzyszacej leczeniu podstawowemu w grupie badanej.

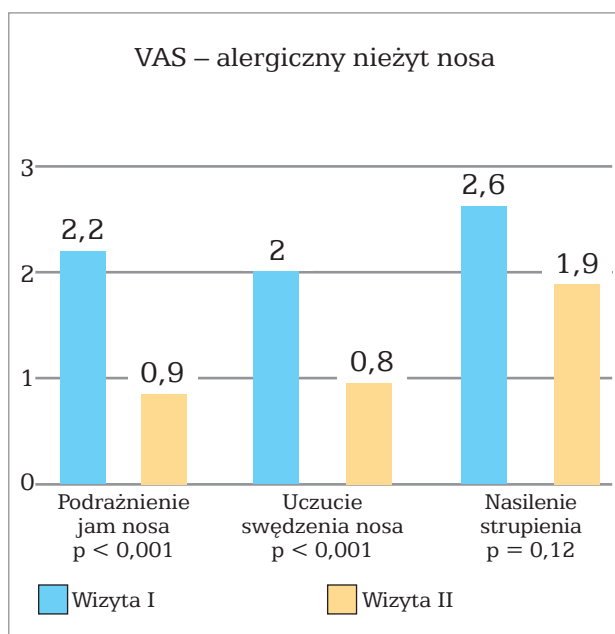


Wykres 2. Wyniki ankiety ENS-6 przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rintoc współtwarzyszacej leczeniu podstawowemu w grupie badanej.

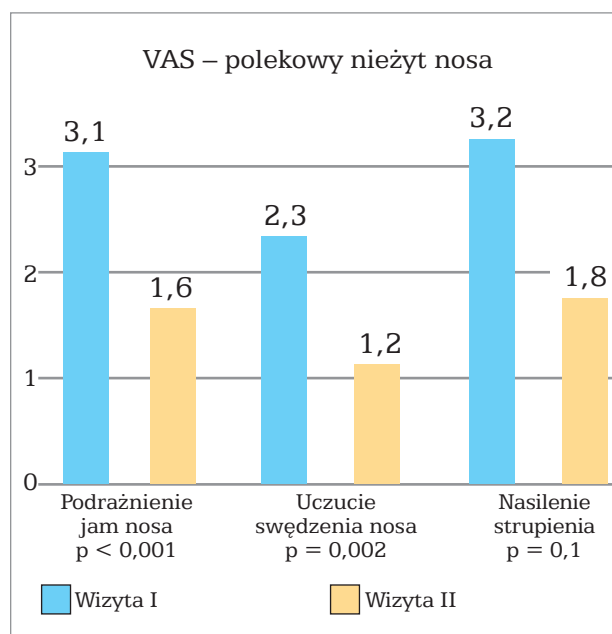
strupienie zmniejszyło się w każdej podgrupie (w podgrupie chorych na naczynioruchowy nieżyt nosa oraz na alergiczny nieżyt nosa uzyskane wyniki były nieznamiennie statystycznie, pozostałe $p < 0,05$) (wykresy 3–8).

Wysychanie w jamach nosa z tworzeniem się strupów najczęściej występowało u pacjentów z PZZP (77 osób; 66,9%), następnie u pacjentów z niealergicznym nieżytem nosa (70 osób; 60%)

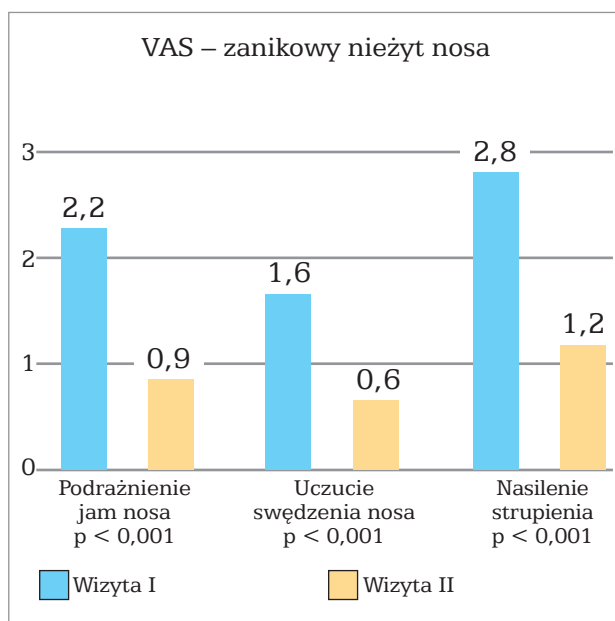
i alergicznym nieżytem nosa (31 osób; 47,7%). Poprawę w zakresie strupienia w jamach nosa po 4 tygodniach stosowania preparatu natłuszczająco-regenerującego uzyskano we wszystkich badanych podgrupach, przy czym w podgrupie chorych na naczynioruchowy nieżyt nosa wynik nie był znamieny statystycznie, w pozostałych $p < 0,05$ (wykres 9).



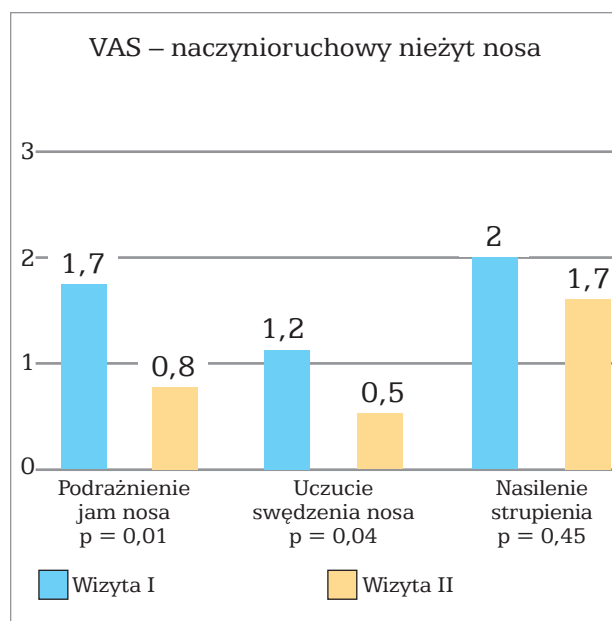
Wykres 3. Nasilenie dolegliwości u chorych na alergiczny nieżyt nosa ($n = 65$) oceniane w 5-stopniowej skali przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu.



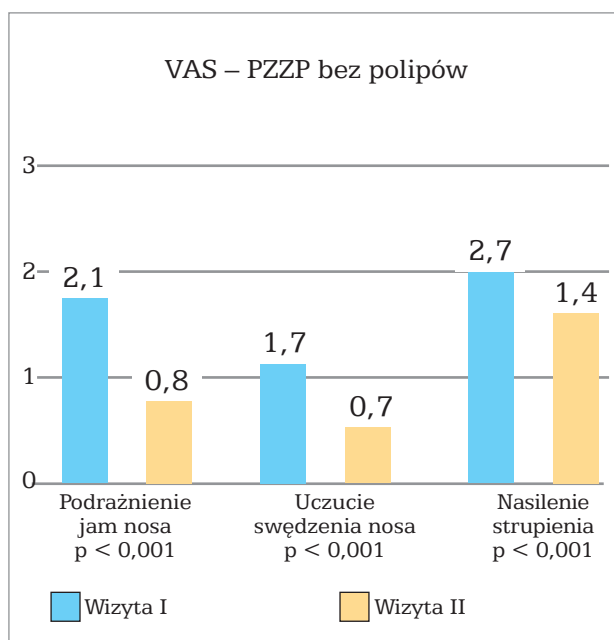
Wykres 5. Nasilenie dolegliwości u chorych na polekowy nieżyt nosa ($n = 34$) w 5-stopniowej skali przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu.



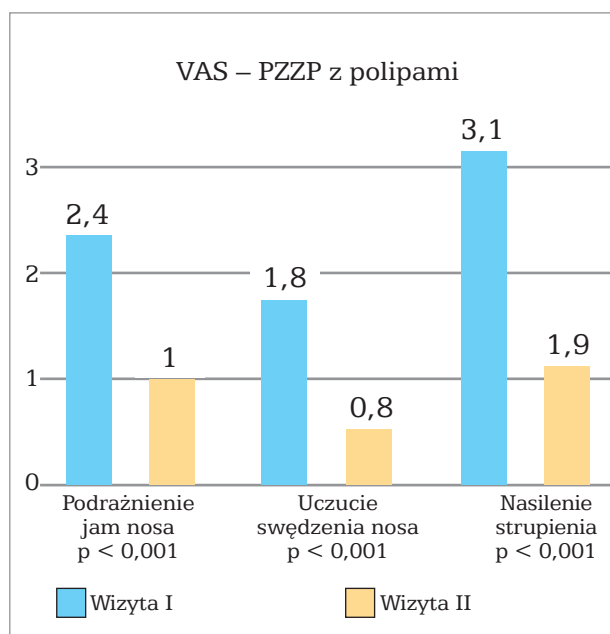
Wykres 4. Nasilenie dolegliwości u chorych na zanikowy nieżyt nosa ($n = 50$) w 5-stopniowej skali przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu.



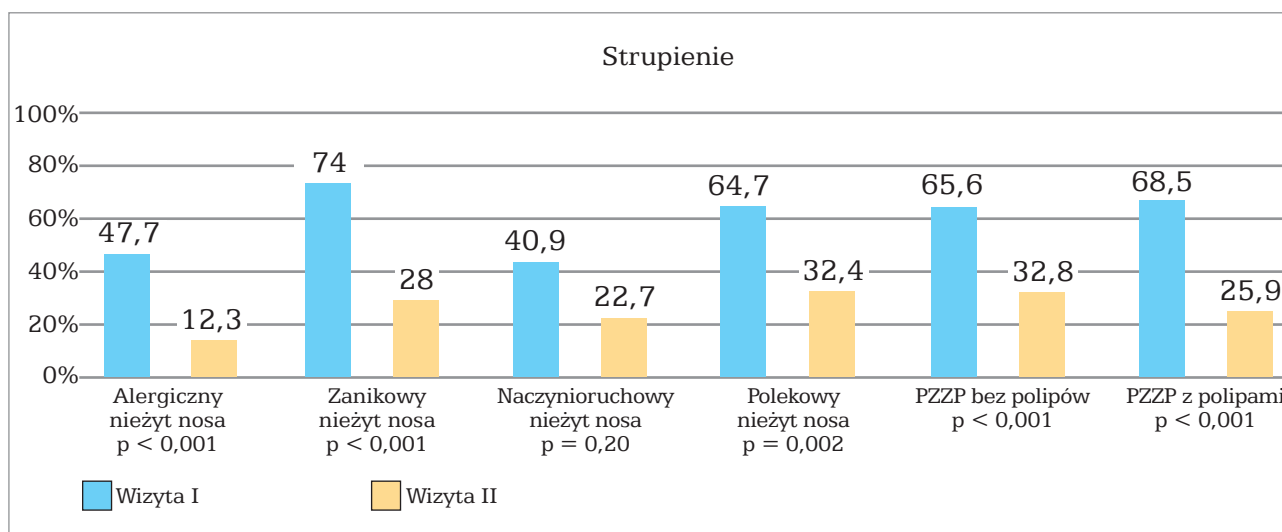
Wykres 6. Nasilenie dolegliwości u chorych na naczynioruchowy nieżyt nosa ($n = 22$) w 5-stopniowej skali przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu.



Wykres 7. Nasilenie dolegliwości u chorych na PZZP bez polipów (n = 61) w 5-stopniowej skali przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu.



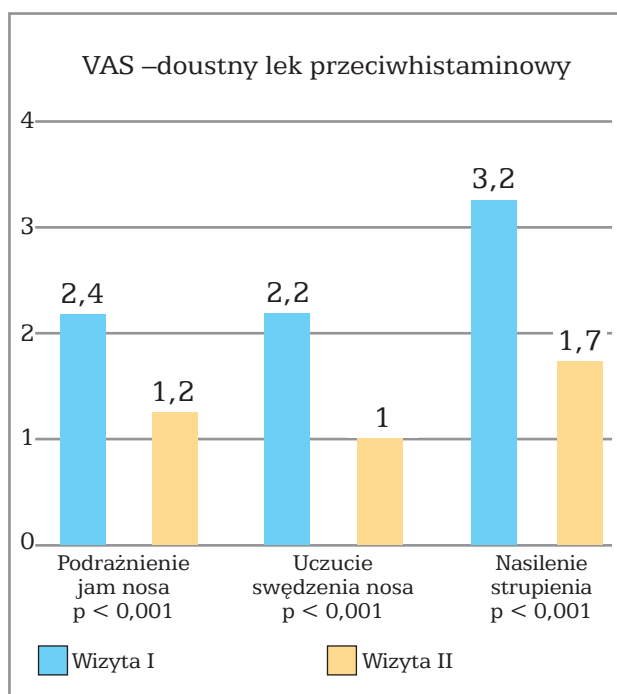
Wykres 8. Nasilenie dolegliwości u chorych na PZZP z polipami (n = 54) w 5-stopniowej skali przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu.



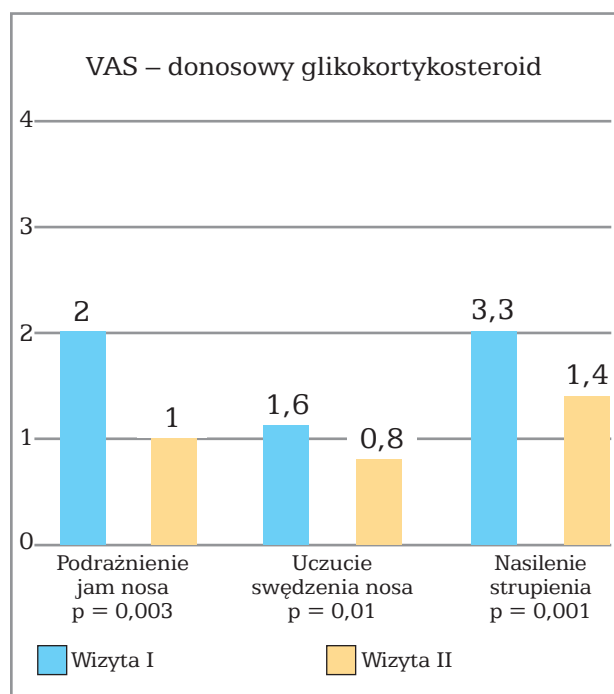
Wykres 9. Strupienie w jamach nosa oceniane w badaniu przedmiotowym przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu.

W badanej grupie zdecydowana większość pacjentów była leczona GKS podawanymi donosowo (218 osób; 76,2%). Drugą najczęściej przyjmowaną grupą leków były doustne leki przeciwhistaminowe (98 osób, 34,4%). Donosowy lek przeciwhistaminowy otrzymywało 49 pacjentów, lek combo (GKS + lek przeciwhistaminowy) – 30 pa-

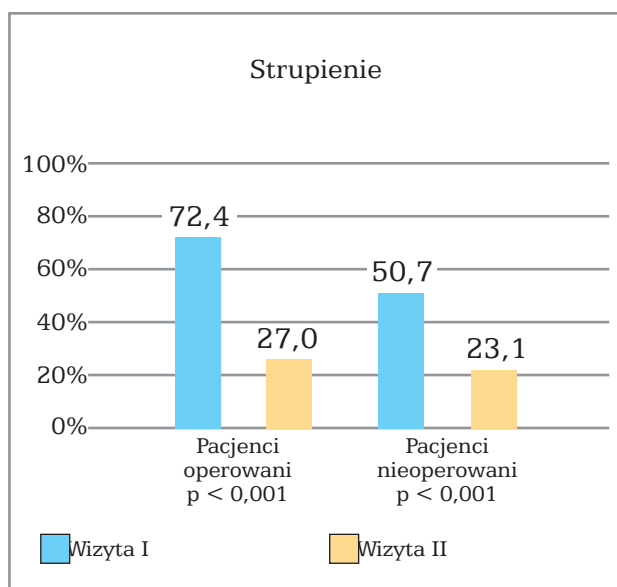
pacjentów, antagonistę receptora leukotriennego – 24 pacjentów i doustny GKS – 21 pacjentów. Po 4 tygodniach stosowania preparatu Rinotac łącznie z leczeniem podstawowym, zarówno w grupie pacjentów leczonych miejscowymi GKS, jak i doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, doszło do istotnego statystycznie zmniejszenia



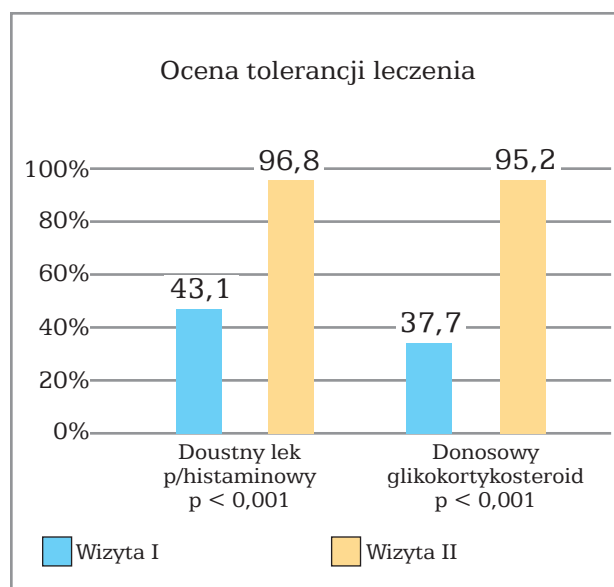
Wykres 10. Dolegliwości pacjentów leczonych GKS donosowo w 5-stopniowej skali przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu w grupie badanej.



Wykres 11. Dolegliwości pacjentów leczonych doustnymi lekami przeciwhistaminowymi w 5-stopniowej skali przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu w grupie badanej.



Wykres 12. Występowanie strupienia w jamach nosa w grupie pacjentów wcześniej operowanych i nieoperowanych przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu w grupie badanej.



Wykres 13. Ocena tolerancji leczenia jako dobra i bardzo dobra przed i po 4-tygodniowej terapii regenerującej błonę śluzową nosa preparatem Rinotac, współtowarzyszącej leczeniu podstawowemu w grupie badanej.

nasilenia dolegliwości wyrażonych w kwestionariuszach SNOT 22 i ENS-6. Ponadto u chorych leczonych GKS wraz z podawanymi donosowo i/lub doustnymi lekami przeciwhistaminowymi po włączeniu Rinotacu uzyskano istotnie statystycznie zmniejszenie takich dolegliwości, jak: podrażnienie jam nosa, uczucie swędzenia w jamach nosa ocenianych w 5-stopniowej skali nasilenia dolegliwości (**wykresy 10 i 11**). Podobne wyniki uzyskano w przypadku stosowania leku łączącego donosowy GKS i miejscowy lek przeciwhistaminowy.

Około połowa pacjentów biorących udział w badaniach podała w wywiadzie zabieg operacyjny (152 osób; 53,1%), w większości byli to chorzy na PZZP (97 osób). U 68 osób wykonano zabieg FESS, u 44 – konchoplastykę, a u 40 – septoplastykę. W grupie operowanych pacjentów wyniki ankiety ENS-6 wynosiły średnio 11, a w grupie pacjentów nieoperowanych – 9,8. Wysychanie w jamach nosa ze strupieniem jako pojedynczy objaw zaobserwowano w badaniu przedmiotowym u 110 wcześniej operowanych pacjentów (72,4%) oraz u 68 pacjentów nieoperowanych (50,7%). W wyniku 4-tygodniowej pielęgnacji jam nosa w pierwszej grupie liczba pacjentów prezentujących wysychanie jam nosa ze strupieniem zmniejszyła się do 41 (27%), a w grupie nieoperowanej – do 31 (23%) (**wykres 12**). Subiektywnie oceniane takie objawy, jak podrażnienie jam nosa, uczucie swędzenia nosa oraz strupienie uległy osłabieniu w obu grupach, przy czym w grupie chorych z operacją w wywiadzie wynik był znamieny statystycznie ($p = 0,003$).

Ocena tolerancji leczenia podstawowego analizowana dla każdego leku oddzielnie wykazała znamieną statystycznie poprawę tolerancji leczenia w odniesieniu do wszystkich stosowanych leków. Przed zastosowaniem preparatu Rinotac 43,1% pacjentów stosujących doustny lek przeciwhistaminowy i 37,7% pacjentów stosujących GKS donosowo oceniało tolerancję dotychczasowego leczenia jako „dobrą” lub „bardzo dobrą”. Po 4 tygodniach stosowania preparatu Rinotac wartości te wzrosły odpowiednio do 96,8% i 95,2% (**wykres 13**).

W przedstawionych badaniach preparat Rinotac stosowano przez 4 tygodnie i w tym czasie u badanych pacjentów nie stwierdzono dolegliwości związanych z zaburzeniami transportu śluzowo-rzęskowego w postaci infekcji czy zwiększenia zalegania wydzieliny w jamach nosa.

W ankiecie dotyczącej opinii, czy pacjent poleciłby innym stosowanie preparatu Rinotac, 93,3% pacjentów leczonych doustnym lekiem przeciwhistaminowym oraz 89,9% pacjentów

leczonych GKS podawanym donosowo odpowiedziało „tak” lub „zdecydowanie tak”.

DYSKUSJA

Zastosowanie preparatu pielęgnującego błonę śluzową nosa jest często uważane za uzupełnienie właściwego leczenia, niekoniecznie potrzebne i w naturalny sposób przesuwane na drugi plan. Celem prezentowanych badań było przedstawienie, zarówno na podstawie uzyskanych wyników liczbowych, jak i subiektywnych opinii bezpośrednio zainteresowanych, czyli pacjentów, jak istotnym elementem leczenia podstawowego jest pielęgnacja błony śluzowej nosa.

Pierwszą ankietą, której wyniki poddano analizie, była wypełniana przez uczestników badań ankietą SNOT-22. Pierwotnie powstawała ona z myślą o ocenie dolegliwości u pacjentów cierpiących na zapalenie zatok przynosowych. Stąd nie dziwi, że w prezentowanych badaniach najwyższą punktację stwierdzono w ankietach pacjentów chorych na PZZP z polipami, a niższą w grupach chorych, u których stan zapalny obejmował tylko błonę śluzową nosa (**wykres 1**). Na zmniejszanie wartości punktacji SNOT-22 po włączeniu do leczenia preparatu pielęgnującego błonę śluzową nosa wpływa kilka czynników: właściwe leczenie stosowane w zależności od rozpoznania (GKS podawany donosowo lub doustnie; lek przeciwhistaminowy podawany donosowo lub doustnie; GKS podawany donosowo z azelastyną; antagonistą receptora leukotrienowego), dokładność przestrzegania zaleceń lekarskich bezpośrednio po wizycie oraz włączenie pielęgnacji jam nosa. Wyniki uzyskane po 4 tygodniach stosowania preparatu Rinotac jednoznacznie określają, jak ważny jest udział zastosowanej pielęgnacji nosa w zmniejszeniu dolegliwości związanych z zespołem suchego nosa. Po terapii preparatem Rinotac w całej grupie pacjentów, niezależnie od rozpoznania, doszło do zmniejszenia odczuwanych dolegliwości i tym samym poprawy komfortu życia.

Ciekawych informacji dostarczają wyniki ankiety ENS-6. Powstała ona w celu oceny dolegliwości pacjentów z tzw. zespołem pustego nosa (ang. *empty nose syndrome*, ENS), którą to dolegliwość przypisuje się w dużej mierze neuropatii nosowej, ale także zaburzonej dynamice przepływu powietrza przez nos. W ankiecie tej uwzględnia się takie dolegliwości, jak: suchość w jamach nosa, uczucie upośledzenia przepływu powietrza przez nos, uczucie braku tchu, uczucie zbyt otwartego nosa, zasychanie wydzieliny w nosie i pieczenie w jamach nosa. Ze względu na to, że dolegliwości te nie są typowe dla nie-

żyków nosa oraz że może na nie mieć wpływ odpowiednia pielęgnacja nosa, zdecydowano się na zastosowanie ankiety ENS-6 w prezentowanych badaniach. Wyniki tej ankiety mogą zawierać się w zakresie od 0 do 30 punktów, natomiast w przypadkach zespołu pustego nosa powinny wynosić powyżej 11 punktów.^[28] W trzech analizowanych grupach pacjentów (pacjenci z alergicznym i niealergicznym nieżytem nosa oraz pacjenci z PZZP) średnie wyniki ankiety wynosiły poniżej 11 punktów, co świadczy o różnicach pomiędzy zespołem pustego nosa a schorzeniami branymi pod uwagę w niniejszym opracowaniu, przy czym jednak należy zwrócić uwagę na pewne podobieństwa.

Wśród niealergicznymi nieżytów nosa wyróżniają się m.in. zanikowy, naczynioruchowy oraz polekowy nieżyt nosa. Wymienione jednostki chorobowe mogą być skutkiem zarówno nadreaktywności błony śluzowej nosa, jak i jej „hipoaktywacji”, która występuje w zespole pustego nosa (neuropatia nerwu trójdzielnego). Jeśli nieżyt naczynioruchowy jest typowym przykładem nadreaktywności, to zanikowy nieżyt nosa wynika z upośledzonej funkcji nabłonka oddechowego, a z kolei polekowy nieżyt nosa jest skutkiem zachwiania równowagi układu autonomicznego, przez dłuższy czas stymulowanego lekami.^[29] W prezentowanych badaniach zanikowy nieżyt nosa charakteryzował się średnią 10,5 pkt w skali ENS-6, a po przeprowadzonym leczeniu z udziałem preparatu Rinotac średni wynik zmniejszył się do 4,8 ($p < 0,001$). Ponadto w analizie dokonanej na podstawie badania przedmiotowego i subiektywnej oceny pacjentów przed i po 4 tygodniach leczenia uzyskano wyniki znamienne statystycznie dotyczące poprawy w odniesieniu do uczucia swędzenia nosa oraz strupienia w jamach nosa. Efekt zmniejszenia swędzenia oraz zmniejszenia strupienia nosa w wyniku pielęgnacji nosa preparatem Rinotac można przypisać właściwościom regeneracyjnym oraz natłuszczająco-nawilżającym (witamina E, olej sezamowy), ale także przeciwbólowym (olej bergamotowy, goździkowy).

Polekowy nieżyt nosa najczęściej wynika z nadużywania sympatykomimetyków prowadzącego do uwolnienia norepinefryny z neuronów i stymulacji receptorów alfa-adrenergicznych. W wyniku stałej stymulacji receptorów alfa- i beta-adrenergicznych dochodzi do ich zużycia/zmęczenia, co z kolei prowadzi do powstania obrzęku i przekrwienia, a następnie tachyfilaksji ze zmniejszeniem wrażliwości na endogenne katecholaminy. W efekcie dochodzi do zwiększania dawek i częstości stosowania leków.^[30] Ponadto

wzmocniona aktywność układu przywspółczulnego, mająca przeciwdziałać wpływowi sympatykomimetyków, zaburza napięcie w układzie naczynioruchowym, prowadząc do wzmoczonej przepuszczalności naczyń i obrzęku.^[31] W podgrupie chorych na polekowy nieżyt nosa średni wynik ankiety ENS-6 wyniósł 13,8 i był najbardziej zbliżony do wyniku pacjentów z zespołem pustego nosa. W związku z tym, że poza GKS podawanymi donosowo nie istnieje leczenie zmniejszające dolegliwości związane z polekowym nieżytem nosa, a zastosowanie właściwej pielęgnacji z triadą aktywnych olejów i witaminą E powoduje statystycznie znamienne zmniejszenie dolegliwości, takich jak podrażnienie jam nosa oraz swędzenie nosa, a także zmniejsza strupienie w jamach nosa, słuszne wydaje się włączenie takiego wspomagającego leczenia w tej grupie pacjentów.

Wśród olejów wchodzących w skład preparatu Rinotac na szczególną uwagę zasługuje olejek goździkowy, który poprzez pobudzenie receptorów TRP (TRPA1 oraz TRPV1) w błonie śluzowej może wpływać na układ nerwowy i modulować odbieranie bodźców przez człowieka.^[32] Takie jego działanie może się przyczynić do poprawy w odczuwaniu dolegliwości, którą odnotowano w grupie chorych na polekowy nieżyt nosa. Podobne działanie może wykazywać olejek bergamotowy (działanie przeciwbólowe przez receptor opioidowy)^[33], ale jest on znacznie mniej przebadany pod względem mechanizmu działania niż olejek goździkowy.

Najniższą punktację w ankiecie ENS-6 (6,6) uzyskała najmniej liczna w badaniu grupa chorych na naczynioruchowy nieżyt nosa (ang. *vasomotor rhinitis*). Nieżyt ten jest skutkiem nadreaktywności nosa w wyniku działania określonych bodźców (zmiany temperatury, zapachy i inne). Po 4-tygodniowej pielęgnacji jam nosa preparatem Rinotac wynik ENS-6 w tej grupie zmniejszył się jeszcze o połowę i w analizie statystycznej uzyskał wartość $p = 0,01$. Podrażnienie jam nosa i uczucie swędzenia w subiektywnym odczuciu tych chorych także się zmniejszyło (wyniki znamienne statystycznie). Ponieważ w tej grupie strupienie w jamach nosa nie jest charakterystycznym objawem, w badaniu przedmiotowym nie uzyskano istotnej statystycznie informacji na temat tego objawu ($p = 0,20$). Co ciekawe, wiele osób w tej grupie źle tolerowało stosowane leczenie, natomiast po włączeniu pielęgnacji błony śluzowej jam nosa sytuacja ta istotnie się poprawiła.

W prezentowanych badaniach chorzy na PZZP stanowili największą grupę pacjentów,

toteż efekty włączenia u nich pielęgnacji błony śluzowej jam nosa były dla autorów pracy szczególnie interesujące. W grupie tej we wszystkich badanych parametrach uzyskano poprawę istotną statystycznie, począwszy od wyników ankiety ENS-6, poprzez subiektywną ocenę dolegliwości i strupienia w jamach nosa, aż po tolerancję podstawowego leczenia zgodnego z rozpoznaniem. W przypadku pacjentów z PZZP z polipami, u których wrażliwość na bodźce czuciowe przewodzone przez nerw trójdzielny jest mniejsza albo na skutek „efektu masy” polipów upośledzających przepływ powietrza, albo w wyniku wykonanych operacji, korzystne wydaje się włączenie do leczenia substancji stymulujących nerw trójdzielny, takich jak olejek goździkowy i bergamotowy. W przypadku PZZP z polipami niewątpliwie każdy ze składników preparatu (działanie regenerujące błonę śluzową, przeciwzapalne, nawilżające czy antyseptyczne) może sprzyjać poprawie dobrostanu chorych.

W grupie chorych na alergiczny nieżyt nosa znamienne statystycznie zmniejszenie dolegliwości uwidocznione w ankiecie ENS-6 jest wielopłaszczyznowe. Ponieważ mamy świadomość, że zestawienie aktywnych składników preparatu Rinotac nie ma działania bezpośrednio leczącego alergię, należy wyjaśnić, w jakim mechanizmie następuje zmniejszenie nasilenia dolegliwości w tej grupie pacjentów. Po pierwsze, natłuszczenie czasowo ogranicza dostęp alergenów do powierzchni błony śluzowej.^[34] Po drugie, stosowanie GKS podawanych donosowo i leków przeciwhistaminowych w leczeniu tej grupy pacjentów może sprzyjać wysychaniu i strupieniu błony śluzowej jam nosa, toteż natłuszczenie i nawilżenie istotnie przyczynia się do poprawy tolerancji leczenia. Wyniki w zakresie zmniejszenia podrażnienia nosa i uczucia swędzenia w tej grupie chorych uzyskały znamienność statystyczną, jakkolwiek subiektywne odczuwanie nasilenia strupienia średnio uległo zmniejszeniu, natomiast wynik nie był znamienny statystycznie. Z kolei w badaniu przedmiotowym oceniono, że strupienie w jamach nosa po 4-tygodniowej pielęgnacji jam nosa zmniejszyło się i wynik już był znamienny statystycznie ($p < 0,001$). Podobnie korzystnie pielęgnacja jam nosa wpływa w tej grupie chorych na tolerancję leczenia podstawowego ($p < 0,001$).

WNIOSKI

Analiza efektów pielęgnacji błony śluzowej jam nosa w poszczególnych grupach pacjentów wymaga wnikliwej oceny, ponieważ każdy pacjent powinien otrzymać leczenie właściwe dla swojego rozpoznania.

Wyniki przedstawionych badań wskazują na istotne znaczenie właściwej pielęgnacji błony śluzowej jam nosa w chorobach przebiegających z syndromem suchego nosa. Nawilżające, natłuszczające i regeneracyjne właściwości preparatu Rinotac sprawiły, że wykazał on skuteczność szczególnie u chorych na niealergiczny nieżyt nosa (zanikowy, polekowy, a w mniejszym stopniu naczynioruchowy) oraz u cierpiących na PZZP (z polipami lub bez polipów). We wszystkich analizowanych grupach pacjentów (także u pacjentów z alergicznym nieżytem nosa) zwracała uwagę lepsza tolerancja podstawowego leczenia, gdy było ono stosowane wraz z preparatem Rinotac przeznaczonym do pielęgnacji błony śluzowej jam nosa. W przypadku pacjentów przyjmujących GKS donosowo, leki przeciwhistaminowe i inne preparaty obkurczające oraz wysuszające błonę śluzową jam nosa zasadne jest jednoczesne zastosowanie terapii wspomagającej preparatem Rinotac. Przemawia za tym nie tylko zwiększenie tolerancji przyjmowanych leków, lecz także zmniejszenie wywoływanych przez te leki miejscowych działań niepożądanych. Preparat Rinotac ze względu na działanie wspomagające gojenie powinno się zalecać również pacjentom po zabiegach operacyjnych w obrębie jam nosa.

Wskazaniem do stosowania preparatu Rinotac jest syndrom suchego nosa współwystępujący z nieżytami nosa o podłożu niealergicznym lub alergicznym. Jego działanie przeciwbólowe i nawilżające okazało się korzystne także u pacjentów po zabiegach operacyjnych (grupa pacjentów chorych na PZZP). Działanie antyoksydacyjne, wspierające proces regeneracji, ma znaczenie zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu podrażnienia lub suchości błony śluzowej nosa, która może przebiegać z zasychaniem wydzieliny i tworzeniem się strupów. Do stanów tych predysponuje przebywanie w suchych i klimatyzowanych pomieszczeniach oraz oddychanie zanieczyszczonym powietrzem. Właściwa pielęgnacja błony śluzowej nosa jest koniecznym elementem terapii schorzeń przebiegających ze strupieniem w jamach nosa.

Podsumowując, wykazano korzyści płynące z zastosowania preparatu Rinotac u pacjentów leczonych z powodu nieżytów nosa i zapaleń zatok przynosowych. Szczególnie ważne jest to w przypadku pacjentów wcześniej operowanych oraz przyjmujących GKS donosowo, leki przeciwhistaminowe i inne preparaty obkurczające oraz wysuszające błonę śluzową jam nosa. ●

1. Hildenbrand T., Weber R.K., i Brehmer D. (2011) Rhinitis sicca, dry nose and atrophic rhinitis: a review of the literature. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 268(1): p. 17-26.
2. Bist S.S., Bisht M. i Purohit J.P. (2012) Primary atrophic rhinitis: a clinical profile, microbiological and radiological study. *ISRN Otolaryngol.* p. 404075.
3. Shah K., Guarderas J. i Krishnaswam G. (2016) Empty nose syndrome and atrophic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 117(3): p. 217-220.
4. Scheithaue M.O. (2010) Surgery of the turbinates and „empty nose” syndrome. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg.* 9: p. Doc03.
5. Johnsen J. i in. (2001) Pure sesame oil vs isotonic sodium chloride solution as treatment for dry nasal mucosa. *Arch. Otolaryngol Head Neck Surg.* 127(11): p. 1353-1356.
6. Bigdeli Shamloo M.B. i in. (2015) The Effects of Topical Sesame (Sesamum indicum) Oil on Pain Severity and Amount of Received Non-Steroid Anti-Inflammatory Drugs in Patients With Upper or Lower Extremities Trauma. *Anesth Pain Med.* 5(3): p. e25085.
7. Lin T.K., Zhong L. i Santiago J.L. (2017) Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int. J. Mol. Sci.* 19(1).
8. Monteiro E.M. i in. (2014) Antinociceptive and anti-inflammatory activities of the sesame oil and sesamin. *Nutrients* 6(5): p. 1931-1944.
9. Adukwu E.C., Allen S.C. i Phillips C.A. (2012) The anti-biofilm activity of lemongrass (*Cymbopogon flexuosus*) and grapefruit (*Citrus paradisi*) essential oils against five strains of *Staphylococcus aureus*. *J. Appl. Microbiol.* 113(5): p. 1217-1227.
10. Chafer M. i in. (2012) Fungal decay and shelf life of oranges coated with chitosan and bergamot, thyme, and tea tree essential oils. *J. Food Sci.* 77(8): p. E182-7.
11. (HMPC), C.o.H.M.P. (2012) Assessment report on Citrus bergamia Risso et Poiteau, aetheroleum.
12. Scuteri D. i in. (2018) Antinociceptive effect of inhalation of the essential oil of bergamot in mice. *Fitoterapia* 129: p. 20-24.
13. Betzler de Oliveira de Siqueira L. i in. (2019) Clove oil nano-emulsion showed potent inhibitory effect against *Candida* spp. *Nanotechnol* 30(42): p. 425101.
14. Wan J. i in. (2018) Influence of oil phase composition on the antifungal and mycotoxin inhibitory activity of clove oil nano-emulsions. *Food Funct* 9(5): p. 2872-2882.
15. Liu Q. i in. (2017) Antibacterial and Antifungal Activities of Spices. *Int. J. Mol. Sci.* 18(6).
16. Pereira Dos Santos E. i in. (2019) Chitosan/Essential Oils Formulations for Potential Use as Wound Dressing: Physical and Antimicrobial Properties. *Materials* (Basel) 12(14).
17. Winska K. i in. (2019) Essential Oils as Antimicrobial Agents-Myth or Real Alternative? *Molecules* 24(11).
18. Kędzia A. (2007) Ocena działania przeciwbakteryjnego olejku goździkowego (*Oleum Caryophylli*). *Borgis – Postępy Fitoterapii* 2: p. 66-70.
19. Taher Y.A. i in. (2015) Experimental evaluation of anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic activities of clove oil in mice. *Libyan J. Med.* 10: p. 28685.
20. (HMPC), C.o.H.M.P. (2011) Assessment report on *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et Perry L.M. flos and *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill et Perry L.M. floris aetheroleum.
21. Tanaydin V. i in. (2016) The Role of Topical Vitamin E in Scar Management: A Systematic Review. *Aesthet Surg. J.* 36(8): p. 959-965.
22. Efsa Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. (2016) Vitamin E and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage: evaluation of a health claim pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA Journal* 14(10): p. e04588.
23. Milanovic B. (2016) Witamina E – co kryje świat tokoferoli? *Świat Przemysłu Farmaceutycznego* 3.
24. Kurian B. i in. (2016) Efficacy of calcium hydroxide, mushroom, and *Aloe vera* as an intracanal medicament against *Enterococcus faecalis*: An *in vitro* study. *Endodontology* 28(2): p. 137-142.
25. Hegggers J.P. i in. (1996) Beneficial effect of Aloe on wound healing in an excisional wound model. *J. Altern Complement Med.* 2(2): p. 271-277.
26. Rahman M.S. i in. (2019) Characterization of burn wound healing gel prepared from human amniotic membrane and Aloe vera extract. *BMC Complement Altern. Med.* 19(1): p. 115.
27. Saporito F. i in. (2018) Essential oil-loaded lipid nanoparticles for wound healing. *Int. J. Nanomedicine* 13: p. 175-186.
28. Thamboo A. i in. (2017) Defining surgical criteria for empty nose syndrome: Validation of the office-based cotton test and clinical interpretability of the validated Empty Nose Syndrome 6-Item Questionnaire. *Laryngoscope* 127(8): p. 1746-1752.
29. Papadopoulos N.G. i Guibas G.V. (2016) Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 36(2): p. 215-33.
30. Mortuaire G. i in. (2013) Rebound congestion and rhinitis medicamentosa: nasal decongestants in clinical practice. Critical review of the literature by a medical panel. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis.* 130(3): p. 137-144.
31. Graf P. (1999) Adverse effects of benzalkonium chloride on the nasal mucosa: allergic rhinitis and rhinitis medicamentosa. *Clin. Ther.* 21(10): p. 1749-1755.
32. Klein A.H., Carstens M.I. i Carstens E. (2013) Eugenol and carvacrol induce temporally desensitizing patterns of oral irritation and enhance innocuous warmth and noxious heat sensation on the tongue. *Pain.* 154(10): p. 2078-2087.
33. Komatsu T. i in. (2018) Possible involvement of the peripheral Mu-opioid system in antinociception induced by bergamot essential oil to allodynia after peripheral nerve injury. *Neurosci Lett.* 686: p. 127-132.
34. Andersson M., Greiff L. i Wollmer P (2011) Effects of a topical microemulsion in house dust mite allergic rhinitis. *Basic Clin. Pharmacol Toxicol* 108(2): p. 146-148.