

## РОЛЬ ЕНДОНАЗАЛЬНИХ КОРТИКОСТЕРОЇДІВ У ЛІКУВАННІ РИНИТІВ<sup>1</sup>

Нільс Мігінд<sup>2</sup>

Запровадження в 1973 році ендоназальних кортикостероїдів (КС), які не мають небажаних побічних системних ефектів, було революційним кроком у лікуванні алергічного риніту, цілорічного неалергічного риніту та поліпозу носа. У лікуванні цих захворювань ендоназальні КС нині є препаратами найсильнішої дії. Вони не тільки не викликають небажаних системних ефектів, але й настільки ж ефективні, а іноді й ефективніші від своїх аналогів — системних кортикостероїдів. Ендоназальні КС спочатку були препаратами другого ряду, проте тепер їх роль змінилася — у більшості випадків вони стають препаратами вибору.

Ця стаття поєднує в собі огляд літератури та результати більш як 25-річного клінічного досвіду в застосуванні місцевих кортикостероїдних препаратів при ринітах.

### Механізми дії кортикостероїдів

Після доведення ефективності сучасних форм КС в аерозолі проведено багато досліджень, які з'ясували їх дію на різноманітні складові фактори запальної реакції в слизовій оболонці носа. У цій статті хочу тільки підкреслити, що ендоназальні КС не мають системної протизапальної дії, як переважно вважають. Вони дуже ефективні для лікування ринітів, пов'язаних із запальним процесом, при якому переважають еозинофіли (алергічний риніт, більшість випадків цілорічного неалергічного риніту і поліпозу носа), але неефективні або малоефективні при ринітах з переважанням нейтрофілів (при застуді, інфекційному запаленні слизової оболонки носа та приносних пазух).

Дія КС на клітини починається тоді, коли вільна частинка КС шляхом дифузії проникає через клітинну мембрану і зв'язується зі стероїдними рецепторами в цитоплазмі клітини. Цей комплекс взаємодіє з клітинним ядром з утворенням кінцевих транскриптів інформаційної РНК. Потім препарат діє за допомогою посттранскрипційних білків. Різниця в часі між призначенням і клінічною дією пов'язана з транскрипцією і трансляцією.

### Препарати

**Давніші препарати.** Дексаметазон і динатрієву сіль дексаметазону у формі аерозолію і крапель до носа використовують багато років, вони надалі доступні в багатьох країнах. Але вже в 1967 році з'ясовано, що рекомендована лікувальна доза цих препаратів зменшує реактивність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи. Це є наслідком відсутності інактивації при першому проходженні цих препаратів через печінку і довгого періоду напіввиведення з сироватки.

<sup>1</sup> Стаття опублікована у книзі *"Rhinosinusitis"* за редакцією Б. Самолінського та Г. Янчевського, Варшава, 2000; список літератури (94 джерела) — у редакції журналу "Медицина світу".

<sup>2</sup> *Niels Mygind* працює у Клініці хвороб дихальних шляхів Госпіталю Університету в *Aarhus* (Данія); він відомий науковець, його докторська праця присвячена алергічному риніту і захищена в 1978 році. Основні його досягнення: 1) перше ендоназальне застосування кортикостероїдів у 1973 році; 2) розробка застосування іпратропіуму броміду у спреї для лікування ринореї в 1978 році; 3) перший опис ультраструктурної вади війок у пацієнтів із синдромом Картагенера в 1979 році; 4) перше, підтвержене контролем з плацебо дослідження лікування пеніциліном гострого середнього отиту; 5) праці з патанатомії і патофізіології алергічного риніту та застуди. Науковець опублікував 270 праць, є редактором 15 книг, автором — трьох. (Прим. перекл.)

**Сучасні препарати.** Нині давніші препарати замінили дипропіонатом беклометазону, флунізолідом, будезонідом, пропіонатом флутиказону, ацетонідом тріамцинолону та мометазоном. Їх можна призначати ендоназально в ефективній дозі, при якій немає небажаної системної дії, оскільки ці сильні КС підлягають ін-активації при першому проходженні через печінку. Вважають, що різниця між сучасними препаратами щодо ефективності та безпеки невелика, тому вибір способу лікування може залежати від вартості.

**Місцева та системна дія.** Немає сумніву, що сучасні КС в аерозолі діють проти риніту місцево, а не системно. Переконливим клінічним доказом цього є пригнічення носових симптомів при сезонному алергічному риніті та неефективність або мінімальна ефективність у зменшенні проявів кон'юнктивіту. Переконливо доведено місцеву дію флунізоліду та будесоніду, які у клінічних дослідженнях призначали ендоназально і перорально, застосовуючи методику подвійно сліпої проби. Тільки ендоназальні КС були ефективними при риніті.

Раніше вважали, що відсутність системного ефекту пов'язана з відсутністю всмоктування зі слизової оболонки носа, але тепер відомо, що це наслідок швидкого метаболізму в печінці і короткого терміну напіввиведення з сироватки.

### Способи введення лікарських препаратів

Оскільки частинки КС, які призначені для місцевого застосування, важко розчиняються у воді, то їх запропоновано у формі аерозолі з балонів під тиском з сумішшю хлоро-фторо-вуглеводнів або фреону як газів-наповнювачів. Хоча такі аерозолі були зручні в застосуванні, проте велика лінійна швидкість коло вентиля призводила до неправильного поширення препарату в порожнині носа. Препарат вдаряв у слизову оболонку, як куля з пістоleta. Такий спосіб далекий від ідеального, оскільки найбільша частина дози дуже сильних препаратів розміщується на невеликій поверхні в передніх відділах носа.

Дипропіонат беклометазону, будезонід, пропіонат флутиказону, ацетонід тріамцинолону та мометазон доступні у формі водних розчинів, які вводяться в порожнину носа за допомогою розпилювача. Такий спосіб введення лікарського препарату зумовлює ліпше поширення всередині носа, ніж при застосуванні балона під тиском. Проте відомо, що консервант (бензалконію хлорид) пригнічує активність війкового апарату. Треба було з'ясувати, чи ця підтверджена в дослідженнях *in vitro* дія має якесь значення при постійному лікуванні *in vivo*. Недавно виконане дослідження засвідчило, що бензалконію хлорид як консервант у судинозвужувальних краплях призводить до розвитку медикаментозного риніту. Розчинник, який використовують у препаратах флунізоліду, ще більше пригнічує частоту рухів війок. Ступінь зменшення проявів риніту під дією КС, введених за допомогою аерозолі і за допомогою розпилювачів, приблизно однаковий.

Ньюман та співавт. засвідчили, що тільки частина препарату, введеного в ніс, досягає вкритої війчастим епітелієм слизової оболонки — приблизно 50% у разі застосування розпилювачів і не більш як 20% у разі застосування аерозолів з балонів під тиском. Вісімдесят відсотків аерозольного препарату з балонів під тиском, які потрапляють на передню частину носа, в якій немає війок, втрачається, хоча не виключено, що певна частина препарату усе ж досягає війчастого епітелію і може виконувати роль депо-препарату.

Мало є інформації про вплив способів введення препарату на швидкість вдихуваного повітря, ступінь закладеності носа, а також кількість виділень з нього. Імовірно, нові способи, які роблять можливим ефективне розміщення препарату в

нюховій ділянці слизової оболонки носа і остіомеатального комплексу<sup>3</sup>, приведуть до посилення дії ендоназальних КС у разі відсутності нюху та при проявах запалення приносних пазух.

### Дозування

У клінічній практиці добова доза для дорослих становить переважно 200–400 мкг, для дітей — половину цієї дози.

Виконано тільки кілька досліджень залежності між дозою й ефективністю, їх результати нечіткі. Крива “доза—ефективність” нечітко визначена, імовірно, вона є плоскою. Дослідження сезонного алергічного риніту засвідчило несуттєву різницю у зменшенні проявів, коли флутиказон у добовій дозі 50 мкг порівнювали з добовою дозою 800 мкг, хоча потік повітря через ніс збільшився у разі застосування високої дози. У двох дослідженнях пацієнтів з важкою формою сезонного алергічного риніту флутиказон у дозі по 200 мкг двічі на день статистично був суттєво ефективніший, ніж у дозі 200 мкг один раз на день. При цілорічному риніті дипропіонат беклометазону в дозі 800 мкг був статистично набагато ефективніший, ніж у дозі 200 мкг, але тільки в разі одного прояву. Найсучасніші дані про будезонід вказують на ефективність навіть дози 64 мкг.

Підбиваючи підсумок, можна сказати, що при лікуванні риніту не треба призначати високих доз, їх можна застосовувати протягом короткого періоду часу в пацієнтів з вираженими проявами і за недостатньої ефективності меншої дози. Імовірно, для багатьох пацієнтів ефективною може бути доза, яка менша від рекомендованої, проте це ще не доведено.

**Частота призначення.** Незрозуміло, чому при запровадженні в лікування дипропіонату беклометазону рекомендували застосовувати його 4 рази на день. З часом частоту призначення зменшили до 2-х разів на день, а недавно багато контрольованих досліджень достовірно засвідчили, що призначення препарату один раз на день для більшості пацієнтів достатньо. У більшості цих досліджень призначали пропіонат флутиказону, але, імовірно, решта КС не відрізняються між собою з погляду ефективності призначення один раз на день. І все ж можливо, що деякі пацієнти з важкими проявами потребуватимуть не тільки більшої дози, а й призначення препарату двічі на день у період дуже сильної експозиції алергену і високого ступеня вираженості хвороби.

### Інструкції для пацієнтів

Успіх лікування дуже залежить від ретельного інструктування пацієнта, який повинен знати, що спосіб використання препарату може відрізнятися залежно від пристрою. Отвір вентиля аерозолу в балоні під тиском треба тримати в сагітальній площині і скеровувати не на переділку носа, щоб уникнути травми. Не треба координувати впорскування препарату та вдих, оскільки лінійна швидкість аерозолу велика. Але при застосуванні розпилювача треба скоординувати впорскування та вдихання препарату в ніс, це зумовить відповідне поширення лікувальної речовини. Якщо застосовують пристрій для введення порошку, координація непотрібна, але короткий вдих допомагає ввести і поширити препарат. Звичайно, носові ходи по можливості повинні бути незаблоковані й очищені перед введенням препарату. Перед впорскуванням пацієнт повинен очистити носові ходи. При хронічній закладеності носа короткий курс системних КС або застосування місцевих судинозвужувальних крапель можуть допомогти розблокувати ніс та ввести ендоназальний КС.

<sup>3</sup> У цьому комплексі, який має вирішальне значення для нормального функціонування пазух, “зустрічаються” шляхи дренажу лобної, верхньощелепної пазух, передніх і середніх клітин решітчастої пазухи. При патології остіомеатального комплексу виникають хронічні синусити. (Прим. перекл.)

Пацієнтів слід попередити, щоб вони не чекали полегшення відразу після застосування ендоназального КС, як це є при застосуванні судинозвужувальних крапель до носа. При сезонному алергічному риніті дія ендоназальних КС може проявитися тільки через кілька днів. При хронічному риніті ефективність препарату можна оцінювати тільки через кілька тижнів.

Також треба підкреслити, що препарат необхідно застосовувати регулярно, а не спорадично. Після досягнення оптимального результату деяким пацієнтам можна зменшити дозу до 200 і навіть 100 мкг на день. Для з'ясування, чи необхідне подальше лікування, можна попросити пацієнтів застосовувати препарат короткими курсами протягом року. Якщо хвороба й надалі активна, прояви знову з'являться, хоча це може проявитися тільки через кілька тижнів внаслідок подовженої дії КС. З цієї ж причини багато пацієнтів сумнівається, чи є зв'язок між застосуванням ендоназального КС і поліпшенням стану здоров'я.

### **Ефективність**

Сучасні КС для місцевого застосування дуже ефективні для лікування сезонного і цілорічного алергічних ринітів, цілорічного неалергічного риніту, а також поліпозу носа як у дорослих, так і в дітей. Результати більш як 100 опублікованих клінічних досліджень, за винятком двох, засвідчили статистично ліпшу ефективність ендоназальних КС порівняно з плацебо. Такого гідного подиву результату важко досягти багатьма іншими способами лікування.

**Порівняння з іншими ліками.** Сучасні препарати КС в аерозолях, без сумніву, ефективніші при алергічному риніті, ніж натрію кромоглікат. Більшість клінічних досліджень, які виконували методом подвійної сліпої проби, засвідчили ефективність КС в аерозолі при лікуванні алергічного риніту порівняно з системними та місцевими антигістамінними препаратами, особливо якщо порівнювати вплив на закладеність носа.

**Комбіноване лікування.** КС в аерозолі можуть ще ефективніше зменшити носові симптоми, якщо їх комбінувати з антигістамінними ліками. Проте клінічні дослідження не засвідчили такої дії при прийманні антигістамінного препарату разом з ендоназальним КС, тому така комбінація може лише збільшити вартість, не даючи додаткової користі для здоров'я пацієнта.

Усі переконані (хоча це не було доведено в дослідженнях), що призначення системних КС може збільшити ефективність місцевого лікування при важких станах. Принаймні короткий курс системних КС може збільшити реакцію на ендоназальні КС шляхом розблокування носових ходів.

### **Застосування КС при різних ринітах**

**Сезонний алергічний риніт.** Результати більш ніж 50 досліджень засвідчили, що місцеві КС дуже ефективні — оцінку результатів “добре” або “відмінно” отримано в 70—90%. Зважаючи на таку високу ефективність та короткий час лікування сезонного алергічного риніту, цю методику треба, без сумніву, застосовувати як лікування вибору, спорадично призначаючи тільки антигістамінні ліки.

У дуже сенсibilізованих пацієнтів, які отримують рекомендовану дозу ендоназального КС, прояви можуть посилитися, якщо експозиція пилків висока. У таких випадках часто ефективний короткий курс системних КС, хоча додаткові його переваги не задокументовані в літературі; можливо, достатньо було би лише збільшити дозу місцевих КС. Важливо також інформувати пацієнтів, що може бути необхідним одночасне застосування нестероїдних крапель до очей. Цікаво, що аерозольний КС може бути ефективним препаратом при кашлі, гіперчутливості бронхів та астмі.

**Цілорічний риніт.** Цілорічний риніт важче лікувати, ніж простий сезонний алергічний риніт. Тарло та співпр. засвідчили, що лише в 54% пацієнтів з цілорічним алергічним і неалергічним ринітом досягнуто достатнього полегшення після застосування ендоназальних КС, проте після короткочасного призначення перорального преднізолону місцеве лікування спричинило помірне або суттєве поліпшення в 73% пацієнтів. Тому у важких випадках, коли дія ендоназального КС недостатня, рекомендують пробне короткочасне призначення системних пероральних КС.

У більшості пацієнтів з цілорічним неалергічним ринітом КС також дозволяють ефективно контролювати прояви хвороби. Наявність еозинофілів у мазку з носа перед лікуванням є прогнозом доброї реакції на КС зі зникненням проявів. Проте відсутність цих клітин не виключає можливості пробного лікування, оскільки методика визначення еозинофілії в мазках з носа ще недосконала.

**Поліпи носа.** Етіологію поліпів не з'ясовано. У поліпах часто виявляють еозинофіли, але вважають, що зв'язок поліпів з алергією випадковий.

Місцеве лікування КС зменшує носові прояви, величину поліпів і кількість рецидивів після поліпотомії, особливо в пацієнтів, у яких раніше часто виконували цю операцію. Тому треба заохочувати до призначення КС як до, так і після хірургічного усунення поліпів. Втрата нюху для більшості пацієнтів з поліпозом носа дуже неприємна, і хоча цей стан після операції та системної кортикостероїдотерапії може поліпшитися, віддалені результати місцевого лікування щодо впливу на нюх розчаровують.

Якщо результати лікування вираженого поліпозу носа незадовільні, можна поєднати довготривале лікування місцевими КС, короткочасне лікування системними КС та хірургічне втручання.

**Інфекційний риніт.** Ефективність КС при інфекційному риніті та синуситі невелика. Натомість вони дуже ефективні при лікуванні запальних процесів, при яких переважають базофіли, при алергії, але не при переважанні нейтрофілів.

**Лікування дітей.** Принципи лікування алергічного риніту в дітей такі ж, як і в дорослих, хоч акцент роблять більше на профілактику, тобто уникання контактів з алергеном, що в дітей набагато важливіше, ніж у дорослих. Призначення місцевого препарату дітям дошкільного віку може бути утрудненим з огляду на відсутність співпраці з їх боку, і тому переважно призначають пероральні антигістамінні ліки. Однак клінічні дослідження, які виконують у багатьох центрах, засвідчили, що навіть 4-річних дітей можна лікувати водним розчином в аерозолі.

#### Таблиця.

#### Безпечне використання ендоназальних КС для лікування цілорічного риніту в дітей

Уникання контакту з алергеном

Неефективність антигістамінного препарату та кромоглікату натрію

Щоденні прояви захворювання заважають дитині

Щоденна доза по можливості найнижча

Препарат призначають один раз на день уранці

Препарат застосовують під наглядом дорослої особи

Регулярний контроль

Деякі лікарі неохоче виписують дітям місцеві ендоназальні КС, оскільки бояться віддалених системних небажаних ефектів. Двадцятип'ятирічний клінічний досвід застосування ендоназальних КС підтверджує відсутність небажаних ефектів, тому їх переважно можна застосовувати в удвічі меншій дозі, ніж у дорослих, найліпше призначати їх один раз на день уранці, зокрема тоді, коли закладеність носа є найвираженішим проявом. Але перед початком лікування клініцист повинен обміркувати всі можливі диференціальні діагнози, зібрати ретельний анамнез, виконати об'єктивне обстеження, відповідні лабораторні дослідження.

**Лікування під час вагітності.** Дослідження на тваринах засвідчили, що системні КС можуть мати небажаний вплив на розвиток плоду, призводячи, зокрема, до розщеплення піднебіння. Зв'язок між призначенням системних КС і цією вадою розвитку в людей менш чіткий, і численні клінічні дані, зібрані за останні 35 років, не підтвердили результатів, отриманих у тварин. Хоча суперечка про використання системних КС триває, немає протипоказів до застосування ендоназальних КС, особливо після першого триместру вагітності, оскільки це не асоціюється з жодними побічними чи тератогенними ефектами. І все ж немає відповідних досліджень вагітних жінок з участю контрольної групи, тому таке лікування слід обирати тільки тоді, коли потенційна користь переважатиме загрозу для плоду.

### **Побічна дія кортикостероїдів**

**Дискомфорт і подразнення.** Перше введення місцевого КС в "гіперреактивний" ніс може спричинити чхання. Пацієнтів треба про це повідомити і наполягати на продовженні лікування — чхання, як звичайно, минає через кілька днів. Вважають, що це прояв скоріше захворювання, ніж справжня побічна дія.

**Сухість, утворення кірочок, носова кровотеча і перфорація переділки носа.** Відчуття сухості в носі в поєднанні з невеликою кровотечею й утворенням кірочок трапляється часто, але такий стан не погіршується протягом тривалого лікування. З приводу носової кровотечі лікування в рідкісних випадках треба на певний час припинити. Як звичайно, лікування можна продовжувати, якщо аерозольний препарат у балоні під тиском замінити розпилювачем водного розчину або порошку, зменшити дозу, приймаючи її тільки один раз на день, і змазувати переділку носа індиферентною маззю, наприклад вазеліном.

Повідомлення про перфорацію переділки носа після застосування ендоназальних КС з дуже великою імовірністю вказують на небажану дію препарату, яка, зокрема, стосується аерозолів у балонах під тиском, хоча важко виключити інші причини, наприклад безпосередню механічну травму. Проте ризик невеликий, оскільки ці аерозолі використовують з 1974 року і вже є багато мільйонів пацієнто-років їх застосування, до того ж такі повідомлення рідкісні. Перед початком тривалого лікування цілорічного риніту рекомендують завжди оглядати ніс при риноскопії і потім регулярно повторювати це дослідження. Також треба повідомити пацієнта, щоб він звернувся до лікаря в разі появи частих кровотеч або утворення кірочок.

**Ризик виникнення атрофічного риніту.** За аналогією з побічною дією місцевих КС при лікуванні захворювань шкіри очікували появу атрофії слизової оболонки носа під дією аерозольного КС. Проте багаторічний клінічний досвід і біопсійні дослідження не підтвердили виникнення цієї побічної дії.

**Ризик інфекційного риніту та синуситу.** Немає доказів, що місцеве лікування КС збільшує частоту або важкість вірусних і бактеріальних інфекцій носа чи приносних пазух. Немає також повідомлень про кандидоз носа, спричинений ендоназальними КС.

**Ризик небажаних системних ефектів.** Тривале ендоназальне лікування, при якому щодня призначали 200—400 мг беклометазону дипропіонату,



флунізоліду, будезоніду і пропіонату флутиказону, засвідчило, що загроза небажаних системних ефектів низька.

Є тільки одне повідомлення про появу задньої підкапсульної катаракти при ендоназальному застосуванні КС, але це міг бути звичайний збіг обставин. Дослідження за допомогою щілинної лампи 95 дітей, які вдихали КС в середній дозі 750 мкг щоденно протягом 5 років, не засвідчило жодних випадків задньої підкапсульної катаракти.

Згідно з новими даними, у дітей, які отримують таку саму дозу будезоніду, як і дорослі (по 200 мкг двічі на день), засвідчено сповільнення росту, проте в тих, кому вводили 200 мкг один раз на день уранці, порушень росту не було. Хоча ще зарано говорити про клінічну оцінку цих результатів, отриманих завдяки дуже чутливій кнімометричній методиці, дітям рекомендують призначати найнижчу дозу, при якій можливий контроль симптомів (максимально 200 мкг на день), а також введення цілої дози вранці.

Нема повідомлень про виникнення остеопорозу в жінок у постменопаузальному періоді при тривалому ендоназальному лікуванні КС, але також нема даних, які б остаточно виключили вплив цього фактору на розвиток остеопорозу.

Хоча клінічний досвід переконливо свідчить, що ризик небажаних системних ефектів мінімальний, звичайна доза ендоназального КС призводить до зменшення кількості місцевих, а також системних глюкокортикостероїдних рецепторів.

### **Висновки**

**Запровадження понад 25 років тому ендоназальних КС є найбільшим прогресом у лікуванні ринітів.** Наші знання про спосіб дії КС надалі неповні, хоча результати серії досліджень їх ендоназального застосування засвідчили про багаторівневий вплив на імунну запальну відповідь. Ендоназальні КС дуже ефективні, їх можна застосовувати для тривалого лікування алергічного риніту, цілорічного неалергічного риніту та поліпозу носа. Багаторічний досвід доводить, що небажані наслідки такого типу лікування мінімальні і набагато менш серйозні, ніж при тривалому застосуванні кортикостероїдних мазей на шкіру. Тому ендоназальні КС можна визнати лікуванням вибору при алергічному риніті, цілорічному неалергічному риніті та поліпозі носа. Основним їх недоліком є сповільнений початок дії та неефективність при свербінні очей. Подібно як антигістамінні ліки другого покоління є препаратами вибору для пацієнтів зі спорадичними проявами, так ендоназальні КС, на нашу думку, показані для пацієнтів зі щоденними проявами захворювання.

Скорочений виклад *Федора Юрочка*