

НАЗНАЧАТЬ ИЛИ НЕ НАЗНАЧАТЬ ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРИ ОСТРЫХ РИНОСИНОСИТАХ?

Международными и российскими стандартами оказания медицинской помощи интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) включены в схему лечения больных с острыми риносинуситами (ОРС). При легких формах заболевания эти препараты рекомендуются в виде монотерапии, при неосложненных ОРС средней и тяжелой степени – в комбинации с системными антибиотиками. Такой подход обусловлен тем, что в большинстве случаев ОРС имеет вирусную, а не бактериальную этиологию. Автор приводит анализ значительного количества исследований, подтверждающих эффективность ИнГКС при ОРС как мощных противовоспалительных препаратов, а также их безопасность. Подчеркивается, что из всех препаратов этой группы только для Назонекса в перечень зарегистрированных показаний включен ОРС без признаков тяжелой бактериальной инфекции.

Ключевые слова: интраназальные глюкокортикостероиды, острый риносинусит

Риносинуситы осложняют до 5–10% острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей [1]. Эпителиальные клетки слизистой оболочки полости носа становятся первым барьером в контакте с микроорганизмами – вирусами и бактериями. Повреждение эпителия ведет к экспрессии многочисленных медиаторов воспаления (цитокинов, протеаз и пр.), иммунных комплексов, к расстройству равновесия между продукцией секрета бокаловидными клетками и эвакуацией его клетками мерцательного эпителия и, как следствие, к нарушению «экосистемы» макроорганизма, т. е. человека [2]. Таким образом, в основе острого риносинусита (ОРС) лежит воспалительная реакция слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух (ОНП). В связи с этим основным направлением ликвидации патологического процесса в ОНП следует считать противовоспалительную терапию.

В настоящее время в качестве противовоспалительных препаратов при ОРС все большую популярность приобретают интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС). В 2007 г. Европейским консенсусом по риносинуситам и назальным полипам (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS) они были рекомендованы как препараты выбора для адьювантной терапии с системными антибиотиками при неосложненных ОРС средней и тяжелой степени, а при легких формах заболевания без признаков бактериальной инфекции – в виде монотерапии [3, 4]. Интересно, что с недавнего времени ИнГКС включены и в российские стандарты оказания специализированной медицинской помощи при данном заболевании. Такой подход оправдан и подтверждается тем, что в большинстве случаев ОРС имеет вирусную, а не бактериальную этиологию. Кроме того, более чем в 80% случаев положительная динамика при риносинусите может наблюдаться и без применения антибиотика [5].

ИнГКС составляют особую, но небольшую группу препаратов, представляющих собой синтетические гормоны, предназначенные для нанесения на слизистую оболочку полости

носа в виде спрея. К ним относятся беклометазона дипропионат (Альдецин, Беклазон Эко, Бекотид, Кленил, Насобек, Ринокленил), будесонид (Тафен назаль), флутиказона пропионат (Фликсоназе, Назарел), мометазона фуруат (Назонекс) и флутиказона фуруат (Авамис). Однако только Назонекс (Schering-Plough Labo N.V., Бельгия) имеет самый широкий спектр зарегистрированных показаний, к которым, в частности, относится ОРС без признаков тяжелой бактериальной инфекции у пациентов 12 лет и старше.

Различают два механизма противовоспалительного действия ИнГКС, в т. ч. и Назонекса: геномный и внегеномный эффекты. Геномный эффект заключается в пассивной диффузии препарата в цитоплазму клеток слизистой оболочки полости носа и взаимосвязи с глюкокортикостероидными рецепторами. При этом образовавшийся комплекс перемещается в ядро клетки, связывается с коактивирующими молекулами и чувствительным элементом генов. В результате происходит активация транскрипции генов и образование белков, обладающих противовоспалительным эффектом. В основе внегеномного эффекта лежит взаимодействие комплексов, состоящих из ИнГКС и глюкокортикостероидного рецептора, с факторами транскрипции, которые в свою очередь активируются вирусами, медиаторами воспаления и оксидантами. В результате наступает торможение транскрипции воспалительных генов, снижение образования провоспалительных пептидов (цитокинов, оксида азота, фосфолипазы А2, молекул адгезии лейкоцитов), клеточной инфильтрации, проницаемости сосудов и секреции слизи в зоне воспаления. Таким образом, ИнГКС оказывают мощное противовоспалительное действие [6].

Высокая эффективность Назонекса в терапии целого ряда заболеваний верхних дыхательных путей, в т. ч. и ОРС, доказана многими исследованиями [7, 8]. В качестве примера следует привести многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, проведенное за рубежом в 2005 г. [9]. В этой работе на значительном клиническом материале (около 1 тыс. наблюдений) проанализирован клинический эффект Назонекса в сравнении с амоксициллином у пациентов в возрасте от 12 лет и

старше с симптомами ОРС. Основным критерием оценки эффективности лекарственных препаратов явилось изменение основных симптомов заболевания, таких как ринорея, затруднение носового дыхания, постназальное затекание, головные боли и тяжесть в области проекции ОНП, в период со 2-го по 15-й день терапии. Исследование показало достоверно лучший эффект ИнГКС по сравнению с системной антибиотикотерапией. При этом оптимальной для лечения ОРС у подростков и взрослых была признана дозировка Назонекса 400 мкг/сут, т. е. по два спрея в каждую половину носа 2 раза в день. До настоящего времени подобные исследования у детей моложе 12 лет не проводились. По всей вероятности, именно этим объясняются некоторые возрастные ограничения применения Назонекса при ОРС.

Однако, несмотря на долгую историю существования топических стероидов, внушительный опыт использования на практике, назначение их по-прежнему вызывает опасение как у пациентов, так и у многих врачей различных специальностей, в т. ч. и у оториноларингологов. Для изучения мнения врачей в отношении ИнГКС нами был разработан опросник, состоящий из 10 вопросов и прилагаемых к ним вариантов ответов. В анкетировании участвовали оториноларингологи и врачи общей практики двух городов: Ярославля и Костромы. Опрос проводился дважды: в 2010 и 2013 гг. В итоге мы были несколько удивлены полученными результатами. Так, 44,9% респондентов признались, что крайне редко назначают ИнГКС. Причем только 27,7% врачей когда-либо назначали ИнГКС пациентам с ОРС. 46,2% врачей объяснили это недостаточными знаниями о безопасности препаратов, 20,5% – боязнью получения побочных эффектов, 12,8% – небольшим собственным опытом, 3,8% – неуверенностью в эффективности терапии. 75,6% анкетированных указали, что широкому внедрению ИнГКС в практику лечения заболеваний верхних дыхательных путей препятствует страх пациента перед применением гормонов. Таким образом, полученные результаты свидетельствовали о неосведомленности практикующих докторов об эффективности и безопасности топических стероидов.

Итак, почему мы не назначаем ИнГКС при ОРС? Одной из основных причин, как показало анкетирование, явилась неуверенность в безопасности препаратов и обеспокоенность вероятностью возникновения побочных эффектов и осложнений от терапии топическими стероидами. Насколько опасны ИнГКС на самом деле?

В 1997 г. R.J. Davies и H.S. Nelson обобщили результаты 20 клинических исследований, проведенных в различных странах мира, по эффективности и безопасности мометазона фууроата у более чем 6 тыс. пациентов с аллергическим ринитом [10]. Доказана хорошая переносимость Назонекса, в т. ч. и при длительном применении, не зафиксировано ни одного случая развития атрофических процессов в полости носа. Интересно, что в другой работе было четко продемонстрировано восстановление структуры слизистой оболочки полости носа до нормальной структуры при использовании терапевтических доз Назонекса в течение 12 мес. [11].

Бесспорным также является факт отсутствия реального воздействия большинства ИнГКС на гипоталамо-гипофизар-

но-надпочечниковую систему человека. Так, в работах зарубежных авторов показано, что мометазона фууроат не влияет на содержание кортизола в крови и в моче, а также на уровень остеокальцина – информативного маркера формирования кости [12–15]. Причем это в равной мере касается не только мометазона фууроата, но и других современных ИнГКС, таких как флутиказона пропионат и флутиказона фууроат. Исключение составляет беклометазона дипропионат, который можно считать потенциально опасным для детского возраста. Доказано, что длительное использование этого препарата достоверно замедляет рост ребенка [16].

■ В 2007 г. Европейским консенсусом по риносинуситам и назальным полипам (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS) ИнГКС были рекомендованы как препараты выбора для адъювантной терапии с системными антибиотиками при неосложненных ОРС средней и тяжелой степени, а при легких формах заболевания без признаков бактериальной инфекции – в виде монотерапии

M. Zitt et al. на примере Назонекса попытались объяснить системную безопасность большинства ИнГКС изначально низкой растворимостью препарата в воде [17]. Это уникальное свойство позволяет лишь малой части действующего вещества проникнуть через слизистую оболочку полости носа в системный кровоток. По-видимому, именно этот факт явился основой рекомендовать ИнГКС для лечения аллергического ринита у беременных, но только в случаях тяжелого течения заболевания.

Безусловно, побочные эффекты от применения ИнГКС возможны. Однако они возникают редко, примерно в 5–10% случаев, и в большинстве случаев носят характер нежелательных явлений. Наиболее распространенными являются чиханье, кашель, зуд, жжение и сухость в полости носа, ощущение дискомфорта в глотке, головная боль [18]. Эти явления обусловлены индивидуальными особенностями пациента, нарушением техники нанесения спрея на слизистую оболочку полости носа, содержанием в препарате неактивных составляющих препарата (эксципиентов). Как правило, побочные эффекты слабо выражены и не требуют отмены препарата. Разъяснение пациенту о возможности возникновения неприятных ощущений в полости носа и глотке после ингаляции топического стероида позволяет в большинстве случаев избежать негативной реакции на прием препарата.

Среди серьезных осложнений ИнГКС возможны носовые кровотечения и перфорация носовой перегородки [13, 19]. Однако их частота нередко даже ниже, чем при использовании плацебо. Например, одно из исследований показало, что в группе больных, принимавших Назонекс, носовые кровотечения наблюдались в два раза реже, чем в группе плацебо: 3,3 и 6,6% [18].

Механизм развития перфорации носовой перегородки как следствие длительного применения ИнГКС до конца не известен. Весьма ограниченные данные литературы свидетельствуют лишь о том, что чаще всего это осложнение возникает у лиц молодого возраста, преимущественно у женщин, длительно и бесконтрольно принимающих ИнГКС одновременно с сосудосуживающими каплями. Риск развития перфорации возрастает при наличии у больного деформации носовой перегородки, что, по-видимому, связано с неправильным применением препарата, т. е. направлением струи спрея непосредственно на перегородку носа, а не в сторону боковой стенки полости носа [20]. Избежать осложнения позволяет предварительное обучение пациента технике нанесения спрея на слизистую полости носа и предпочтительное применение водных растворов топических стероидов [21].

Необходимо также отметить, что в литературе имеется достаточное количество работ, указывающих на отсутствие каких-либо доказательств «вредного» воздействия топических стероидов на микрофлору слизистых оболочек. Так, в

работах Е.О. Meltzer доказано, что мометазона фуоат даже в удвоенной дозировке (400 мкг/сут) не вызывает суперинфекции и не провоцирует обострения воспалительного процесса в ОНП [9, 22]. Более того, в работе канадских ученых показано, что длительный прием мометазона фуоата у больных, перенесших хирургические вмешательства на ОНП, способствует снижению бактериальной колонизации слизистой оболочки полости носа [23].

Таким образом, современная действительность диктует необходимость нового подхода к лечению ОРС, основанного на широком применении современных ИнГКС, что обусловлено высокой безопасностью и уникальной эффективностью этих препаратов, обладающих доказанным мощным противовоспалительным эффектом. Тем не менее каждый пациент должен знать о возможных побочных эффектах ИнГКС. Каждую клиническую ситуацию всегда необходимо рассматривать индивидуально, учитывая тот факт, что непосредственная польза от топического стероида должна превышать все возможные потенциальные риски от его применения.



ЛИТЕРАТУРА

1. Aitken M, Taylor JA. Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 1998, 152(3): 244-248.
2. Пронина Ю.В., Вахрушев С.Г., Буренков Г.И., Зырянов М.М. Распространенность сочетанной патологии полости носа и носоглотки у детей. *Рос. ринология*, 2003, 3: 56.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Gevaert P, Georgalas C et al. European Position Paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*, 2012, 50(23): 1-298.
4. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *Allergy Clin. Immunol.*, 2005, 116(6): 1289-1295.
5. Blin P, Blazejewski S, Lignot S, Lassalle R, Bernard MA, Jayles D et al. Effectiveness of antibiotics for acute sinusitis in real-life medical practice. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2010, 70(3): 418-428.
6. Луцин И.С., Ильина Н.И., Польшнер С.А. *Аллергический ринит: методическое пособие*. М., 2002. 68.
7. Klossek JM. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of sinusitis or acute rhinosinusitis. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol.*, 2007, 128(3): 187-192.
8. Stjärne P, Blomgren K, Caye-Thomasen P, Salo S, Soderstrom T. The efficacy and safety of once-daily mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Acta Otolaryngol.*, 2006, 126(6): 606-612.
9. Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *Allergy Clin. Immunol.*, 2005, 116(6): 1289-1295.
10. Davies RJ, Nelson HS. Once-daily mometasone furoate nasal spray: efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin. Ther.*, 1997, 19(1): 27-38.
11. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J et al. Assessment by nasal biopsy of long-term of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 1998, 118(5): 648-654.
12. Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2003, 129: 739-750.
13. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am. J. Otolaryngol.*, 2008, 29(6): 403-413.
14. Klossek JM. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of sinusitis or acute rhinosinusitis. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol.*, 2007, 128(3): 187-192.
15. Ratner PH, Meltzer EO, Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, 2009, 73(5): 651-657.
16. Skoner DA, Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics*, 2000, 105: 23.
17. Zitt M, Kosoglou T, Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug Saf.*, 2007, 30(4): 317-326.
18. Mösges R, Bachert C, Rudack C, Hauswald B, Klimek L, Spaeth J et al. Efficacy and safety of Mometasone Furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv. Ther.*, 2011, 28(3): 238-249.
19. Berlucchi M, Pedruzzi B. Intranasal Mometasone Furoate for treatment of allergic rhinitis. *Therapeutics*, 2010, 2: 761-769.
20. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation – an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology*, 1998, 36: 128-132.
21. Курбачева О.М., Ильина Н.И. Лечение аллергического ринита: когда, как и зачем? *Рос. аллергол. журнал*, 2006, 2: 71-80.
22. Meltzer EO, Tripathy I, Máspero JF, Wu W, Philpot E. Safety and tolerability of fluticasone furoate nasal spray once daily in paediatric patients aged 6-11 years with allergic rhinitis: subanalysis of three randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre studies. *Clin. Drug Investig.*, 2009, 29(2): 79-86.
23. Desrosiers M, Hussain A, Frenkiel S, Kilty S, Marsan J, Witterick I et al. Intranasal corticosteroid use is associated with lower rates of bacterial recovery in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.*, 2007, 136(4): 605-609.