

HIPERSENZITIVNI RINITIS SA NAZALNOM POLIPOZOM - EFEKTI LEČENJA LOKALNIM KORTIKOSTEROIDOM NA KLINIČKE PARAMETRE BOLESTI

Dejan URSULOVIĆ, Ljiljana JANOŠEVIĆ,
Slobodanka JANOŠEVIĆ i Miško ŽIVIĆ

*Institut za medicinu rada Kliničkog centra i Institut za otorinolaringologiju
i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu,
Institut za socijalnu medicinu, statistiku i istraživanja u zdravstvu Medicinskog
fakulteta u Beogradu i Klinika za bolesti uva, nosa i grla Kliničkog centra u Nišu*

Hipersenzitivni rinitis udružen sa nazalnom polipozom uvek je praćen narednim simptomima: nazalni pruritus, kihanje, nazalna sekrecija i nazalna opstrukcija. Cilj našeg istraživanja bio je da utvrdimo efekat lokalnog kortikosteroida na navedene simptome bolesnika sa hipersenzitivnim rinitisom udruženim sa obostranom umerenom nazalnom polipozom.

Istraživanje je bilo prospektivno i kontrolisano. Ukupno je ispitano 13 bolesnika sa hipersenzitivnim rinitisom udruženim sa obostranom umerenom nazalnom polipozom, od kojih je 10 bolesnika bilo pod lokalnom kortikosteroidnom terapijom, dok kod 3 bolesnika nije bila primenjena nikakva terapija. Terapija se sastojala iz tretmana beklometazon dipropionatom u vodenom nazalnom spreju. Dnevna doza je iznosila 400 mikrograma, kontinuirano tokom 6 meseci. Bolesnici obe grupe su praćeni nizom otorinolaringoloških pregleda: pre terapije (bazalni), posle šestonedeljne terapije, posle tromesečne terapije i posle šestomesečne terapije. Praćeni nazalni simptomi su gradirani po intenzitetu, pri čemu je unutargrupno i međugrupno upoređivan njihov prosečan skor.

U grupi lečenih rezultati istraživanja posle šestonedeljne terapije pokazuju značajno smanjenje prosečnog skora simptoma u odnosu na bazalno stanje. Daljim lečenjem, tj. posle tromesečne i šestomesečne terapije nije utvrđena značajna promena. U grupi nelečenih tokom perioda praćenja prosečni skor simptoma se nije značajno menjao.

U zaključku se može reći da lokalna terapija beklometazon dipropionatom predstavlja značajan lek prve terapijske linije kod hipersenzitivnih rinitisa udruženih sa obostranom umerenom nazalnom polipozom.

Ključne reči: beklometazon dipropionat, lokalni kortikosteroidi, nazalna polipoza, rinitis

Uvod

Nazalnu polipozu karakteriše značajna učestalost pojavljivanja, kao i nedovoljno poznata etiopatogeneza. Navedene činjenice je svrstavaju u red vrlo aktualnih sociomedicinskih i naučnih problema savremene medicine (*Janošević*, 1993). Literatura navodi da od sinonazalne polipoze može da oboli od 2 do 28% populacije. Bez obzira na ozbiljnost problema danas poznati metodi medikamentoznog i hirurškog lečenja kod znatnog broja bolesnika ne obezbeđuju trajno izlečenje (*Hosemann et al.*, 1994). Postoji veći broj teorija koje pokušavaju da nastanak nazalnih polipa pripišu pojedinim uticajima spoljne i unutrašnje sredine (*Mygind*, 1990; *Kramer et al.* 1999). Posebno treba izdvojiti možda suviše jednostavno, ali svakako sveobuhvatno mišljenje Štamberger-a, koji smatra da je u pitanju jedinstveni odgovor nazalne mukoze na različite stimuluse (*Stamberger*, 1999). Najizraženiji simptom hipersenzitivnog rinitisa udruženog sa nazalnom polipozom je nazalna opstrukcija koju prate nazalni pruritus, kihanje i nazalna sekrecija (The European Academy of Allergology and Clinical Immunology, 1998; *Kramer et al.*, 1999).

Polovinom prošlog veka među najprominentnijim dostignućima u oblasti biomedicinskih nauka je sigurno otkriće kortizona 1935. godine, kao i veštačka sinteza kortikosteroida 1951. godine. Daljim upoznavanjem hemijske strukture i sintezom novih kortikosteroida, u zavisnosti od najužih indikacija, ova grupa lekova je pretrpela veliki broj izmena. Cilj usavršavanja je bio smanjenje doze koja je potrebna za ispunjenje terapijskog efekta, uz što manji rizik od neželjenih dejstava (Medicinska enciklopedija, 1976). Možda najbolji primer ove tvrdnje predstavljaju brojni lekovi iz podgrupe lokalnih kortikosteroida koji su danas prisutni u svakodnevnoj praksi.

Cilj rada

Cilj našeg istraživanja bio je da se utvrdi efekat lokalnih kortikosteroida na nazalne simptome bolesnika sa hipersenzitivnim rinitisom udruženim sa obostranom umerenom nazalnom polipozom.

Materijal i metode

Studija je po svom karakteru bila prospektivna i kontrolisana. Rađena je u Rinoalergološkom odelu Instituta za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju Kliničkog centra Srbije.

Ispitivanje je obuhvatilo 13 bolesnika oba pola sa hipersenzitivnim rinitisom udruženim sa obostranom umerenom nazalnom polipozom. U odnosu na primenjeni tretman, bolesnici su bili podeljeni u dve grupe. Prvu, eksperimentalnu grupu je činilo 10 bolesnika kod kojih je hipersenzitivni

rinitis bio udružen sa obostranom nazalnom polipozom umerenog intenziteta. Drugu, kontrolnu grupu su činili grupa bolesnika kod kojih je hipersenzitivni rinitis bio udružen sa obostranom nazalnom polipozom umerenog intenziteta. Nazalna polipoza je gradirana kao umerena u skladu sa semikvantitativnom skalom po Johansen-u (*Johansen, et al., 1993*). Protokolom ispitivanja iz studije su isključeni bolesnici sa neinflamatornim oboljenjima gornjih i donjih disajnih puteva, i bolesnici sa oboljenjima i stanjima koja mogu da utiču na rezultate rada (hipertireoidizam, hipotireoidizam, trudnoća ili drugi hormonalni disbalansi). Primenjen je dijagnostički panel koi se sastojao iz: (*I*) porodične i lične anamneze i anamneza sadašnje bolesti u kojoj je posebna pažnja posvećena aktuelno prisutnim simptomima bolesti, (*II*) kliničkog pregleda (otorinolaringološki, a po potrebi radiografski, infernistički i drugi pregledi) i (*III*) alergološkog testiranja (kutani prik test na standardne respiratorne i nutritivne alergene).

Bolesnicima eksperimentalne grupe je ordiniran beklometazon dipropionatom vođeni intranazalni sprej, a terapija je trajala 6 meseci. Pojedinačna doza leka je bila 200 mikrograma dva puta dnevno, ujutru i uveče, tako da je dnevna doza iznosila 400 mikrograma. Bolesnici kontrolne grupe nisu bili ni pod kakvim tretmanom.

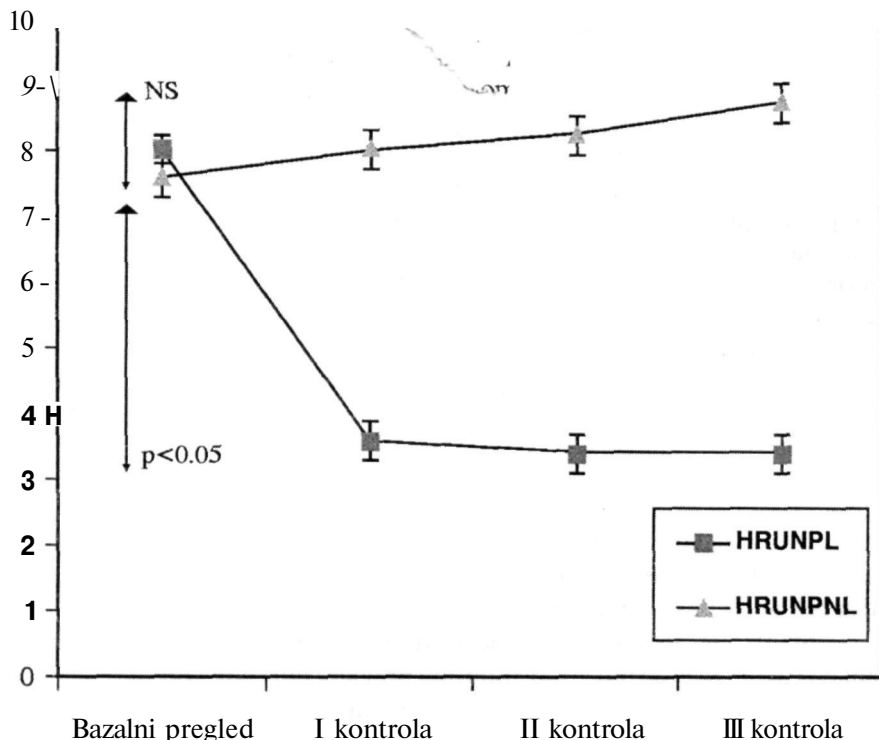
Stanje pre početka lečenja je verifikovano bazalnim pregledom bolesnika. Tokom studije rađeni su kontrolni pregledi bolesnika obe grupe: posle 6 nedelja (I kontrola), posle 3 meseca (II kontrola) i posle 6 meseci (III kontrola). Na bazalnom i kontrolnim pregledima praćeni su simptomi: nazalni pruritus, kihanje, nazalna sekrecija i nazalna opstrukcija. Intenzitet simptoma je određivan skalom od 0 do 3 (odsustvo simptoma: 0, simptom blagog intenziteta: 1, simptom umerenog intenziteta: 2 i simptom jakog intenziteta: 3). Ocene intenziteta simptoma su sabirane i dobijen je skor simptoma za svakog bolesnika. Zatim je sprovedeno unutargrupno i međugrupno poređenje prosečnih vrednosti skorova simptoma između grupa putem testova po Vilkokson-u i Kraskal-Volis-u. Za nivo značajnosti uzeta je verovatnoća od 95%.

Rezultati ispitivanja

Rezultati istraživanja dejstva lokalnih kortikosteroida na prosečan skor simptoma kod bolesnika sa hipersenzitivnim rinitisom prikazani su na dijagramu 1.

Diskusija

Iz grupe intranazalnih kortikosteroida beklometazon dipropionat je lek koji se najduže primenjuje. U sve široj upotrebi su i drugi preparati iz ove



Dijagram 1. Statistički parametri prosečnog skora simptoma bolesnika kod kojih je hipersenzitivni rinitis udružen sa nazalnom polipozom

grupe (npr. flutikazon propionat ili mometazon fuorat), a takođe su brojna istraživanja kliničkog dejstva ove grupe lekova (*van Cauwenberge et al., 2000*).

U dinamici sprovedenih kontrolnih pregleda i pri vrednovanju intenziteta nazalnih simptoma, dakle metodološki, naše istraživanje je bilo usklađeno sa studijama stranih istraživača (*Ventura, et al., 2001*).

Bolesnici svih podgrupa su imali hipersenzitivni rinitis udružen sa obostranom nazalnom polipozom umerenog intenziteta, tako da je skor simptoma svakog bolesnika na bazalnom pregledu bio između 7 i 9. Već na prvom kontrolnom pregledu (posle sestonedeljne terapije) prosečan skor simptoma bolesnika grupe koja je lečena bio je značajno manji, kako u odnosu na vrednosti na bazalnom pregledu (pre terapije), tako i u odnosu na odgovarajuću kontrolnu grupu bolesnika koji nisu bili ni pod kakvom terapijom. Na drugom kontrolnom pregledu (posle tromesečne terapije), kao i na trećem kontrolnom pregledu (posle šestomesečne terapije), prosečan skor simptoma kod grupe bolesnika koji su lečeni, kao i kod grupe bolesnika koji nisu lečeni, nije se značajno razlikovao u odnosu na vrednosti koje smo dobili na prvom kontrolnom pregledu.

Rezultati našeg istraživanja neznatno su se razlikovali od rezultata stranih istraživača. Migind u svojoj jednogodišnjoj studiji dejstva beklometazon dipropionata na nazalnu polipozu beleži značajno (za oko 50%) smanjenje skora nazalnih simptoma u prvim mesecima primene leka, posle čega su sledile neznatne promene u odgovoru na terapiju (Mygind, 1999). Isti autor u svom preglednom radu o dejstvu kortikosteroida na nazalne simptome kod hroničnih rinitisa navodi rezultate drugih autora. Tako navodi da su Dojšl i Dretner beklometazon dipropionatom uspešno poboljšali nazalnu prohodnost kod bolesnika sa nazalnom polipozom, a slične rezultate je zabeležio i Holopainen sa saradnicima posle četvoromesečne primene budesonida u nazalnom spreju (Mygind et al., 1997).

Navedeni rezultati dejstva lokalnih kortikosteroida na nazalne polipe odnose se na primenu lekova u dozi koja je uobičajena u terapiji izolovanih hipersenzitivnih rinitisa, tj. rinitisa nekomplikovanih nazalnom polipozom. Za razliku od napred navedenih podataka, u literaturi srećemo podatke i o primeni dvostruko većih doza lokalnih kortikosteroida u lečenju nazalne polipoze. Ruhno i sar. beleže visokoznačajno smanjenje skora nazalnih simptoma kod bolesnika sa nazalnom polipozom posle jednomesečne primene budesonida u nazalnom spreju u dozi koja je bila dvostruko veća od doze uobičajene u lečenju izolovanih hipersenzitivnih rinitisa (Ruhno et al., 1990). Skading smatra da se može uspostaviti direktno proporcionalna veza između intenziteta simptoma i primenjene doze kortikosteroida. Navodi da dvostruko veća doza flutikason propionata od doze uobičajene u lečenju izolovanog hipersenzitivnog rinitisa intenzivnije smanjuje simptome rinitisa udruženog sa nazalnom polipozom i da dovodi do ne samo značajnog, već i visokoznačajnog smanjenja skora nazalnih simptoma (Scadding, 2000). U našoj studiji smo dobili samo značajno, ali ne i visokoznačajno smanjenje skora nazalnih simptoma. Navedeni rezultati stranih autora upućuju na zaključak da hipersenzitivni rinitis udružen sa obostranom umerenom nazalnom polipozom možda treba lečiti dvostruko većom dozom leka u odnosu na dozu primenjenu kod izolovanog hipersenzitivnog rinitisa.

Zaključak

1. Kod bolesnika sa hipersenzitivnim rinitisom, udruženim sa umerenom nazalnom polipozom, šestonedeljni lokalni tretman beklometazon dipropionatom značajno smanjuje skor simptoma ovog oboljenja.
2. Lokalni tretman beklometazon dipropionatom predstavlja značajan lek prve terapijske linije kod hipersenzitivnih rinitisa udruženih sa obostranom umerenom nazalnom polipozom.

Literatura

1 *Van Canwenberge, P., Bachert, C, Passalacqua, G.* et al. (2000). Consensus statement* on the treatment of allergic rhinitis. *Allergy*, 55, 116-134.

2.....(1998). The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. The impact of allergic rhinitis on quality of life and other airway diseases. Summary of a European conference. *Allergy*. 53 (suppl 41), 7-31.

Hosemann, W., Gode, U. and Wagner, W. (1994). Epidemiology, pathophysiology of nasal polyposis, and spectrum of endonasal sinus surgery. *Am. J. Otolaryngol.*, 75, 85-98.

Janošević, Lj. and Janošević, S. (1993). Diseases of the upper airways, in: Simić D, editor. Rational therapy. Naučna knjiga. Beograd, 333-363.

Johansen, L. V., Ilium, P., Kristensen, S., Winther, L., Petersen, SV. and Synerstad, B. (1993). The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium - sized nasal polyps. *Clin. Otolaryngol.*, 18, 524-527.

Kramer, M. F. and Rasp, G. (1999). Nasal polyposis: eosinophils and interleukin-5. *Allergy*, 54, 669-680.

.....(1976). Medicinska enciklopedija. Ur. A. D. Kostić. Librarie Larousse, Vuk Karadzic. Paris-Beograd, 122-123.

Mygind, N. (1990). Nasal polyposis. *J. Allergy. Clin. Immunol.*, 86,827-829.

Mygind, N. (1999). Advances in the medical treatment of nasal polyps. *Allergy*, (suppl 53), 12-16.

Mygind, N., Dahl, R., Nielsen, LP. et al. (1997). Effect of corticosteroids on nasal blockage in rhinitis measured by objective methods. *Allergy*, (suppl 40), 39-44.

Ruhno, J., Anderson, B., Denburg, J. et al. (1990). A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86, 946-953.

Scadding, GK. (2000). Other anti-inflammatory uses of intranasal corticosteroids in upper respiratory inflammatory diseases. *Allergy*, (suppl 62), 19-23.

Stammlerger, H. (1999). Surgical treatment of nasal polyps: past, present and future. *Allergy*, 54, 7-11.

Ventura, M. T., Piccinni, T., Matino, M. G. et al. (2001). Retrospective study on fluticasone propionate aqueous nasal spray efficacy in patients with allergic rhinitis: evaluation of clinical and laboratory parameters. *Allergy*, 56, 29-34.

**LA RHINITE HYPERSENSITIVE AVEC LA POLYPOSE NASALE-
EFFETS DU TRAITEMENT PAR LA CORTICOSTEROIDS LOCALE
SUR LES PARAMETRES CLINIQUES LA MALADIE**

Dejan URSULOVIC', Ljiljana JANOŠEVIĆ,
Slobodanka JANOŠEVIĆ et Miško ŽIVIC'

*Institut pour la medecine du travail du Centre clinique et Clinique
otorhinolaryngologique et la chirurgie maxifaciale du Centre clinique de la Serbie
de Belgrade, Institut pour la medecine sociale, statistique et la recherche dans la
sante publique de Belgrade et Clinique otorhinolaryngologique
du Centre clinique de Niš*

La rhinite hypersensitive associee la polypose nasale est toujours suivie par les symptomes suivantes: prurit nasal, eternuement, secretion nasale et obstruction nasale. Le but denotre recherche etait de constater les effets de la corticosteroide locale sur les symptomes des malades avec la rhinite hypersensitive associee avec la polypose nasale moderee et bilaterale.

La recherche etait prospective et controlee. On a examine au total 13 malades avec la rhinite hypersensitive associee avec la polypose nasale moderee et bilaterale, dont 10 malades etaient sous la therapie locale avec les corticosteroides, tandis que chez les 3 malades on n'a pas applique la therapie. La therapie se composait du traitement avec beclomethasone dipropionate dans le spray d'eau nasal. La dose journaliere faisait 400 microgrammes, continuellement au cours de six mois. Les malades de deux groupes sont suivis par la serie des examens otorhinolaryngologiques: avant la therapie (basal), apres la therapie de six semaines, apres la therapie de trois mois et apres six mois. Les symptomes nasals suivis sont grades d'apres l'intensite aupres de quoi on a compare leur score moyen intergroupe et entregroupe.

Dans le groupe des malades traitees les resultats de la recherche apres la therapie de six semaines montre une reduction significative du score moyen des symptomes par rapport a l'etat basal. Apres le traitement de trois mois et de six moid on n'a pas constte le changement significataif. Dans le groupe des malades non traitees au cours de laperiode de la suite le score moyen des symptomes n'est pas change significativement.

Dans la conclusion on peut dire que la therapie locale avec beclomethasone dipropionate presente un remede de la premiere ligne de therapie chez la rhinite hypersensitive associee avec la polypose nasale moderee et bilaterale.

Les mots clés: Beclomethasone dipropionate, corticosteroides locales, polypose nasale, rhinite

HYPERSENSITIVE RHINITIS WITH NASAL POLYPOSIS - EFFECTS OF TREATMENT WITH LOCAL CORTICOSTEROID UPON THE CLINIC PARAMETERS OF THE ILLNESS

Dejan URSULOVIĆ, Ljiljana JANOŠEVIĆ,
Slobodanka JANOŠEVIĆ and Miško ŽIVIC

Institute for Work Medicine of the Clinic Center and Institute for Otorhinolaryngology and Maxiofacial Surgery of the Clinic Center of Serbia in Belgrade, Institute for Social Medicine, Statistics and Research of the Faculty of Medicine, Belgrade and the Clinic for Otorhinolaryngology of the Clinic Center, Niš

Hypersensitive rhinitis coupled with nasal polyposis is always followed by the following symptoms, namely, nasal pruritus, sneezing, nasal secretion and nasal obstruction. The aim of our research was to determine the local corticosteroid effect upon the mentioned symptoms of the patients suffering from hypersensitive rhinitis coupled with bilateral moderate nasal polyposis.

The research was prospective and controlled. There was a total of 13 examined patients suffering from hypersensitive rhinitis coupled with bilateral moderate nasal polyposis; out of this number 10 patients were subjected to local corticosteroid therapy while in 3 patients no therapy was applied whatsoever. The therapy consisted of beclomethasone dipropionate treatment in water nasal spray. The daily dose was 400 micrograms; it was continually delivered in 6 months. The patients of both the groups were controlled by a series of otorhinolaryngological examinations: before the therapy (basal), after six-week therapy, after three-month therapy and after six-month therapy. The followed nasal symptoms are graded regarding their intensity while their average score was intra group and inter-group compared.

In the group of the treated ones the research results after six-week therapy show a considerable reduction of the average symptom score with respect to the basal state. Further treatment, that is, after three-month and six-month therapy, did not show any considerable change. In the non-treated group during the follow-up period the average symptom score did not considerably change.

To conclude it can be said that the local beclomethasone dipropionate therapy represents an important medicament, of the first therapy rank with hypersensitive rhinitis coupled with bilateral moderate nasal polyposis.

Key words: Beclomethasone dipropionate, local corticosteroides, nasal polyposis, rhinitis

Autor: Dr Dejan Ursulović, lekar, Institut za medicinu rada Kliničkog centra Srbije; kućna adresa: Beograd, Vojvode Stepe 278/10.

(Rad je Uredništvo primilo 27. februara 2002. godine)