

Nazální kortikoidy v léčbě rýmy

Jan Rottenberg

Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku FN u sv. Anny v Brně

Nazální kortikoidy představují základní léčbu zejména u chronické rhinosinuitidy, a to zejména u rhinosinuitidy alergické a u rhinosinuitidy spojené s tvorbou nosních polypů. Na trhu jsou k dispozici účinné látky, které se příliš neliší svým účinkem, ale mohou se lišit ve frekvenci nežádoucích účinků. Nejčastějšími nežádoucími účinky léčby jsou účinky spojené s poškozením nosní sliznice. Nežádoucí účinky spojené s vyšší systémovou biologickou dostupností jsou vzácné. Publikace shrnuje základní indikace, kontraindikace, nežádoucí účinky i některé praktické aspekty podávání nazálních kortikoidů.

Klíčová slova: topické kortikosteroidy, rhinosinusitis, nežádoucí účinky, indikace.

Summary

Nasal corticosteroids represent the baseline therapy especially in case of chronic rhinosinusitis namely in allergic rhinosinusitis and rhinosinusitis related to nasal polyposis. The active substances available on the market do not vary in terms of efficacy but may considerably vary in terms of side effects. The most common side effects are those related to local nasal mucosa impairment. The adverse reactions related to the level of topical steroids' bioavailability are rather rare. The publication summarizes basic information about indications, contraindications, adverse effects as well as some practical aspects of treatment by topical nasal steroids.

Key words: topical nasal corticosteroids, rhinosinusitis, adverse reactions, indications.

Úvod

Intranazální topické kortikosteroidy (INCS) mají zásadní postavení v léčbě chronické rýmy a rhinosinuitidy. Je to je dáno kombinací dobrého lokálního protizánětlivého účinku a malé systémové dostupnosti, důsledkem čehož je minimum nežádoucích účinků.

Protizánětlivé účinky topických nosních steroidů v porovnání s alternativní medikací

Topické intranazální steroidy začínají účinkovat přibližně 6–8 hodin po prvním podání, avšak plného efektu dosahují teprve po 2 týdnech pravidelného užívání. Pacient, který začíná léčbu topickými nosními steroidy, nemusí pocítovat signifikantní změnu v první dny terapie, což vede někdy k snížené compliance pacienta a k jejímu selhání.

Mechanismus účinku INCS je identický s kortikoidy systémovými a spočívá v působení

steroidů na intracelulární úrovni, kde se váží na glukokortikoidový receptor (GR), který je alostericky modifikován a aktivován a v podobě dimeru pak přechází do buněčného jádra. Zde dochází k modifikaci transkripce celé řady genů, z čehož nejdůležitější pro léčebný účinek topických intranazálních steroidů je pokles buněčné produkce cytokinů – IL-1, IL-2, interferonů a TNF- α . To má za důsledek především snížení nespecifické imunitní odpovědi snížením sekrece molekul prostaglandinů, inhibice kalikrein-kininové kaskády, inhibici uvolňování histaminu, zvýšení stability lysozomálních membrán, snížení permeability kapilár, což ve svém důsledku vede ke snížení prakticky všech příznaků nosního zánětu. Užívání INCS tedy není léčbou kauzální, nýbrž léčbou symptomatickou, neřešící příčinu onemocnění, což vede k nutnosti podávat tuto léčbu dlouhodobě, často i po několik let.

K základním symptomům nosního zánětu patří nosní kongesce způsobující jednak nosní neprůchodnost a jednak dysfunkci ostiomeatální jednotky a snížení ventilace paranasálních dutin, což vede ke stagnaci sekretu a ke vzniku sekundárních projevů sinusitidy a ztrátě čichu. Dalšími symptomy zánětu jsou zvýšení nosní sekrece a lokální projevy dráždění. Nosní sekrece může pacienta obtěžovat výtokem z nosu nebo může mít podobu tzv. postnazální sekrece s pocitem zahlenění a dráždění v oblasti hltanu. Lokální projevy dráždění jsou pocítovány podle typu probíhajícího zánětu jako bolest, pálení nebo svědění v nose a na patře s častým kýčáním.

Účinky INCS pozorujeme nejmarkantněji v redukci nosní kongesce, a tím ve zlepšení nosní průchodnosti. Nevýhodou tohoto efektu INCS je jeho pozvolný nástup, což představuje zřetelný rozdíl proti volně prodejným adrenergním nazálním dekongestivům (phenylefrin, nafazolin,

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Jan Rottenberg, Ph.D., jan.rottenberg@fnusa.cz
Klinika ORL a chirurgie hlavy a krku FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno

Cit. zkr: Prakt. lékař. 2016; 12(6): x–x
Článek přijat redakcí: 17. 7. 2016
Článek přijat k publikaci: 30. 10. 2016

oxymethazolin, xylomethazolin) nebo systémovým dekonjestivům (pseudoefedrin), jenž po podání fungují prakticky okamžitě. Výhodou nosních steroidů je absence vzniku tolerance při dlouhodobém užívání, která u adrenergických dekonjestiv vede ke vzniku závislosti a rhinitis medicamentosa.

Účinky na snížení intenzity nosní sekrece u zánětu jsou obvykle rovněž excelentní, ale ve všech případech již nemusejí být jednoznačné. V počátečních fázích léčby může dokonce u některých pacientů užití nazálních steroidů vést k přechodnému zvýšení nosní sekrece, což je důsledkem skutečnosti, že se retinovaný sekret uvolňuje ze zablokovaných paranasálních dutin. INCS rovněž nepostihují všechny sekreční mechanismy, především prakticky neovlivňují tzv. cholinergní nosní sekreci, která je typická pro stařeckou vazomotorickou rýmu nebo těhotenskou rýmu, kdy jsou při obtěžující vodnaté nosní sekreci účinnější anticholinergní preparáty, jako je ipratropium bromid (Atrovent nosní sprej).

Účinky na svědění a pálení lze spatřovat spíše v dlouhodobém tlumení zánětlivých projevů při medikaci INCS. Nazální steroidy většinou nepřinášejí dostatečnou úlevu od příznaků lokálního dráždění v případě akutních symptomů, v takovém případě jsou vhodnější antihistaminika podávaná buď orálně nebo lokálně, kde lze efekt očekávat cca v průběhu 15–30 minut, zatímco u INCS k tomuto efektu dochází až nejdříve v horizontu hodin. Orální antihistaminika mají rovněž tu výhodu, že v případě alergické rhinitidy tlumí projevy dráždění i v oblasti spojivek, měkkého patra a dolních cest dýchacích.

Nežádoucí účinky

Léčba intranazálními steroidy je také doprovázena některými nežádoucími účinky a ty lze rozdělit na celkové vyplývající z průniku topických steroidů do krevního oběhu a místní omezující se na sliznici nosu, popřípadě pharyngu.

Systémová dostupnost INCS je natolik nízká, že se neobjevují nežádoucí účinky typické pro systémově používané kortikoidy, z nichž nejvýraznější je rozvoj Cushingoidního syndromu se steroidním diabetem a vředovou chorobou gastroduodena. Přesto u některých INCS, u nichž je systémová dostupnost vyšší, byly popsány projevy útlumu hypotalamo-pituitárně-adrenální osy s projevy Addisonovy nemoci po vysazení. Tyto projevy byly popsány u intranazálně

podávaného betamethasonu již po 8 měsících užívání a jsou možné u predisponovaných pacientů i bez klinických projevů Cushingoidního syndromu. Proto by se lékař, pokud možno, měl vyhýbat přípravkům s vyšší systémovou dostupností především u dětí, u starších pacientů a u pacientů, kde je třeba podávat i jiné topické kortikosteroidy, jako jsou orální inhalátory pro astma a polotuhé lékové formy kvůli kožním onemocněním. U těchto rizikových pacientů by měl lékař zároveň pečlivě zvážit i délku podávání takových přípravků.

Druhou diskutovanou oblastí nežádoucích účinků je vliv topických nazálních steroidů na růst kostí. Dlouhodobé užívání steroidů u dětských a dospívajících pacientů vede ke zpomalení růstu kostí a předčasnému zániku růstových chrupavek. Tento efekt byl rovněž prokázán u beclomethasonu ve dvojité zaslepené studii, kdy po ročním intranazálním podávání v adekvátní klinicky doporučené dávce došlo ke zpomalení růstu kostí asi o 13% (6). Naproti tomu novější preparáty se zanedbatelnou biologickou dostupností (momethason, fluticason) tento efekt nevykazovaly.

Třetím problémem je vzestup nitroočního tlaku se vznikem či zhoršením glaukomu a vyšší incidence katarakty v souvislosti s užíváním nejen intranazálních, ale i jiných topických kortikoidů včetně očních kapek obsahujících kortikoidy. Tento efekt je rovněž vázán na systémovou dostupnost topických steroidů a je znám již přes 50 let. V případech topických intranazálních steroidů byly prováděny randomizované studie s celou řadou přípravků v různých věkových skupinách s délkou podávání do 1 roku (1). V prospektivních studiích byl vliv podávání intranazálních steroidů proti placebo na vznik katarakty nebo glaukomu shledán jako marginální a statisticky nevýznamný. Statisticky signifikantně vyšší výskyt glaukomu byl zaznamenán pouze u vysokých dávek inhalačních steroidů podávaných déle než 3 měsíce, nikoli však u intranazálně podávaných preparátů. Přesto většina autorů konstatuje, že je třeba studií se sledováním účinku INCS na intraokulární tlak v delších časových intervalech a u pacientů s glaukomem s otevřeným úhlem je zapotřebí při podávání intranazálních kortikoidů opatrnost a nitrooční tlak je nutné rovněž monitorovat.

Bolesti hlavy při podávání INCS se vyskytují asi ve 3% případů.

Nejčastějším nežádoucím účinkem topických intranazálních steroidů jsou nežádoucí účinky lokální. Ty spočívají v pálení a lokálním dráždění, atrofii nosní sliznice, zhoršení mukociliární clearance, tvorbě krust a epistaxe. Tyto příznaky jsou poměrně časté a jejich frekvence se pohybuje od 10 do 23%. V krajním případě může dojít až k perforaci nosního septa (méně než v 1%). Lokálním nežádoucím příznakům jde účinně předcházet způsobem aplikace nazálních steroidů, a lze je tudíž ovlivnit vhodným poučením pacienta. Pacient by se před aplikací nazálních steroidů měl vysmrkat, zavést aplikátor pokud možno co nehlouběji do nosu a směřovat jej laterálně tak, aby se vyhnul expozici proximální sliznice nosního septa. Výhodná je rovněž kombinace užívání INCS spolu se spreji se slanou vodou nebo Vincentkou. Další diskutovanou oblastí lokálních nežádoucích účinků jsou kvasinkové a mykotické infekce v oblasti nosu a pharyngu jako důsledek redukce lokální buněčné imunitní odpovědi. Ačkoli například soor v dutině ústní a hltanu vidíme poměrně běžně u pacientů s astmatem, kteří užívají inhalační kortikoidy, výskyt mykotických infekcí jako důsledek užívání nosních steroidů je popsán spíše vzácně.

Dostupné preparáty pro intranazální podání

Pro intranazální podání je celosvětově k dispozici 11 molekul, přičemž prakticky distribuováno je 8 účinných látek, z čehož v ČR je jich dostupných pět. Přehled nazálních steroidů ukazuje tabulka 1.

Dle metaanalytických studií (8) není praktický rozdíl v účinnosti jednotlivých molekul, avšak jednotlivé přípravky se významně liší biologickou dostupností, a tím i potenciálem způsobovat celkové nežádoucí účinky. Minimální systémová dostupnost modernějších preparátů, jako je fluticason nebo momethason, je dána jejich velmi rychlým „first pass“ metabolismem. Systémová dostupnost INCS je také vyšší v kombinaci s léky inhibujícími cytochrom P450A (například Itrakonazol), kdy je zpomaleno odbourávání vstřebané porce INCS.

Dalším diskutovaným aspektem je přítomnost a složení dalších pomocných látek. V této souvislosti je nejdiskutovanějším přítomnost benzalkonium chloridu, který se přidává pro své antibakteriální účinky jako konzervační látka a dle některých názorů je odpovědný za nežá-

Tab. 1. Seznam nazálních steroidů

Účinná látka	Obchodní název	Biologická dostupnost	Podávání u dětí	Dávkování
betamethason*	Betnesol drops (UK)	velmi vysoká (> 50%)	ne	2–3× denně 2–3 kapky
beclomethason	Beclomet Nasal, Aldecin, Nasobec	vysoká (44%)	> 6 let	1–2 dávky (50 µg) 2× denně
triamcinolon	Nasocort (EU), Triamcinolon spray	vysoká (46%)	> 4 roky	1–2 dávky (55 µg) 2× denně
flunisolid*	Syntaris (USA, Can)	vysoká (50%)	> 6 let	1–2 dávky (25 µg) 2× denně
budenosid	Rhinocort aqua, Tafen	střední (31%)	> 6 let	1–2 dávky (64 µg) 1× denně
ciclesonid*	Omnaris (USA, Can)	malá (14%)	> 6 let	1–2 d (50 µg) 1× denně
fluticason	Avamys, Flixonase, Nasofan, Dymistin**	minimální (0,5%)	> 2 roky	1–2 d (27,5 µg) 1× denně
momethason	Nasonex, Mommox	minimální (0,5%)	> 3 roky	1–2 d (50 µg) 1× denně

*Není dostupný v ČR, **Kombinace s azelastinem

doucí symptomy, které jsou podobné rhinitis chronica medicamentosa.

Indikace a očekávaný léčebný efekt topických steroidů

Vzhledem k dynamice nástupu účinku jsou nazální kortikosteroidy vhodné zejména k léčbě rozličných forem chronické rhinosinusitidy.

U akutní infekční rýmy není léčba INCS vhodná z toho důvodu, že u většiny pacientů nastává plný efekt kortikoidů teprve ve chvíli, kdy symptomy rýmy končí. Z tohoto důvodu jsou účinnější a vhodnější volně prodejné nosní dekonjestiva.

V případě léčby akutní sinusitidy se rovněž podávání INCS neprokázalo jako účinné. Problémem je opět skutečnost, že INCS svůj účinek nastupují postupně. Sinusitidu definujeme jako stav přetrvávající bakteriální infekce v oblasti paranazálních dutin, který většinou následuje po infekční rýmě, a to z důvodu dysfunkce ostiomeatální jednotky, kdy dochází ke stagnaci sekretu v dutinách, a tím k udržování infekce. V případě, kdy je lékař konfrontován s nutností léčit takový stav, potřebuje lék, který navodí dekonjesci rychleji, a proto je lépe nasadit buďto perorální dekonjestiva, která budou mít lepší průnik do oblasti, kterou je třeba uvolnit, anebo dekonjestiva lokální.

Diskutovat o efektivitě kortikoidů se dá u akutních zánětů nosu a paranazálních dutin pouze v případě, že máme pacienta, u kterého je v anamnéze vysoká frekvence následných sinusitid navazujících na infekční rýmu. V tom případě lze uvažovat o podání nazálních steroidů jako prostředku prevence sinusitidy. INCS je tehdy vhodné podávat od začátku symptomů infekční rýmy, aby kortikoidy nastoupily svůj plný účinek v době, kdy přetrvávající obstrukce ostiomeatální jednotky vede k sinusitidě, tj. asi 7. až 10. den infektu.

Zároveň je nutné indikovat steroidy jen v těch případech, kdy podobná léčba frekvenci recidivujících sinusitid snížila.

Naproti tomu u chronické rhinosinusitidy tvoří topické nazální steroidy obvykle léčbu první volby.

Nejběžnější formou chronické rhinosinusitidy je rhinosinusitida alergická. Účinnost INCS na potlačení symptomů alergické rhinosinusitidy je podle metaanalytických studií kolem 60–70% (9). INCS jsou zvláště účinné v případě, že léčíme pacienta s těžší formou alergické rhinosinusitidy a dále všude tam, kde je hlavním symptomem nosní kongesce a porucha nosní průchodnosti. Léčba alergické rýmy topickými kortikoidy byla rovněž prokázána jako výhodnější z hlediska nákladové efektivity ve srovnání s antihistaminiky. V případě, že léčíme pacienta s mírnou formou alergické rýmy a tam, kde převažují symptomy dráždění a svědění spolu s kýčáním, je výhodnější použít primárně antihistaminika. U alergické rýmy lze rovněž s výhodou použít i kombinované topické preparáty obsahující jak kortikoid, tak antihistaminikum, kde je nástup účinku lokálního antihistaminika do 15 minut.

Nejdůležitější a nezastupitelné postavení mají topické steroidy u rhinosinusitidy spojené s nosní polypózou. Tento klinický obraz je typický pro více nozologických jednotek – NARES, Samterův syndrom nebo alergická fungální sinusitida. V případě nálezu nosních polypů se řídíme lokálním nálezem. U mírnějších nálezů (polypy I.–II. stupně dle klasifikace Lundové) nasazujeme primárně topické kortikoidy v monoterapii po dobu 6 týdnů. Pozitivní odpověď na léčbu lze v tomto případě očekávat zhruba v 50–70%. V případě rozsáhlejší nosní polypózy (III. stupeň dle Lundové) nasazujeme topické kortikoidy společně s kortikoidy systémovými, a to z toho důvodu, že nelze zajistit dobrý průnik topických steroidů do cílových lokalit.

Topické steroidy v takovém případě nasazujeme ve dvojnásobné dávce a k tomu přidáváme systémově Prednison či Prednisolon v dávce 1 mg/kg a den, kterou postupně rychle snižujeme. Tato terapie je účinná cca v 50%, někdy pozorujeme výraznou účinnost i při minimálních dávkách systémových kortikoidů (~10 mg Prednisolonu). Délka podávání systémových kortikoidů by neměla překročit 3 týdny, protože tehdy již nelze očekávat další pozitivní účinek ve smyslu regrese lokálního patologického nálezu, avšak se výrazně zvyšuje pravděpodobnost nežádoucích účinků léčby. Pokud tato léčba není účinná, indikujeme CT vyšetření paranazálních dutin a zvažujeme chirurgickou léčbu nosní polypózy cestou funkčního endoskopického výkonu (FESS).

U chronické nealergické rhinosinusitidy záleží efektivita topických kortikoidů na vyvolávající příčině, a pokud je známa, je primární metodou léčby její odstranění.

V případě rhinitis chronica medicamentosa je příčinou down regulace adrenergních receptorů v důsledku nadužívání dekonjestiv. Snížení tonu prekapilárních svěračů vede k hyperémii a kongesci sliznice. Topické kortikoidy se zde doporučují spolu s vysazením dekonjestiv. Účinnost topických kortikoidů je zde nižší a je potřeba je podávat ve vyšších dávkách, než jsou dávky doporučené pro alergickou rhinitidu nebo nosní polypózu. Pro lepší komfort pacienta je někdy nutné podávat současně kortikoidy i dekonjestiva a dekonjestiva postupně během 1 týdne vysazovat. Léčba trvá asi 3 měsíce. V případě neefektivity léčby je metodou volby léčba chirurgická spočívající v turbinoplastice dolních nosních skořep.

U vazomotorické rýmy s převahou nosní kongesce je referován poměrně dobrý efekt topických kortikosteroidů, podle některých studií dokonce srovnatelný s jejich efektem u alergické rýmy, ovšem většinou je efekt INCS v tomto pří-

padě horší, což vede k nutnosti chirurgické léčby spočívající v turbinoplastice.

Rovněž u vazomotorické rýmy s převahou nosní sekrece, především u starších pacientů jsou topické kortikoidy méně účinné a doporučuje se ipratropium bromid, protože tento typ potíží je vyvolán dysfunkcí v oblasti cholinergních receptorů.

INCS nemají žádný efekt tam, kde jsou potíže s rýmou primárně způsobeny anatomickými anomáliemi, jako je deviace nosní přepážky nebo concha bullosa. Tehdy je na místě adekvátní chirurgické léčba.

Kontraindikace

INCS jsou kontraindikovány především v případech, kdy je nežádoucí způsobit oslabení slizničních imunitních mechanismů. Především se to týká případů tuberkulózy, případů invazivní

mykotické infekce v dutině nosní nebo u pacientů s AIDS a oportunními infekcemi. Nazální steroidy není vhodné rovněž podávat u pacientů s atrofickou rhinitidou. Kontraindikace se také týkají stavů, při kterých je pacient alergický na některé z pomocných látek, tyto případy však již s ohledem na indikace a charakter přípravků bývají vzácné.

Shoda o tom, zda INCS podávat či nikoli, nepanuje ani v případě přítomnosti kontraindikací souvisejících s nežádoucími účinky. U pacientů s glaukomem se většina studií shoduje na tom, že podávání INCS je v zásadě možné, ale je třeba provádět sledování nitroočního tlaku a v případě jeho nežádoucího vzestupu léčbu přerušit. Je třeba také vybrat přípravek s nízkou biologickou dostupností a omezit délku jeho podávání na nezbytné minimum. Stejně zásady platí i u případů růstové retardace a obecně u dětských pacientů.

Závěr

INCS představují bezpečnou, účinnou a nákladově efektivní léčbu chronické rhinosinuitidy. Ačkoli účinnost INCS je různá u různých typů rhinosinuitid, indikace jejich použití se kromě primární patologie řídí také charakterem symptomů, které zánětlivé onemocnění nosu a paranasálních dutin způsobuje, protože INCS mají obecný protizánětlivý účinek a řada molekulárních mechanismů zánětu je pro různé druhy rhinosinuitid víceméně společná. K úspěšnosti léčby je zapotřebí rovněž dobrá compliance pacienta a pravidelné podávání přípravků, protože selhání léčby je do značné míry zaviněno právě nedostatečnou délkou a nedostatečnou pravidelností léčby. K prevenci lokálních nežádoucích účinků léčby je zapotřebí rovněž správného poučení pacienta o způsobu aplikace.

LITERATURA

1. Bergmann J, Witmer MT, Slonim CB. The relationship of intranasal steroids to intraocular pressure. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2009; 9(4): 311–315.
2. Fowler PD, Gazis AG, Page SR, Jones NS. A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002; 27(6): 489–493.
3. Mygind N, Lund V. Intranasal corticosteroids for nasal polyposis: biological rationale, efficacy, and safety. *Treat Respir Med.* 2006; 5(2): 93–102.
4. Intranasal Corticosteroids a Supplement to the OTC Products Chart, January, 2004, RxFiles Academy Detailing Program, www.rxfiles.ca, dostupné z: <http://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/otc-topical-nasal-steroids.pdf>
5. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000; 105(2): E22.
6. Skoner DP, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000; 105: E23.
7. Snidvongs K, Kalish L, Sacks R, Craig JC, Harvey RJ. Topical steroid for chronic rhinosinusitis without polyps. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (8): CD009274. doi: 10.1002/14651858.CD009274.
8. Waddell AN, Patel SK, Toma AG, Maw AR. Intranasal steroid sprays in the treatment of rhinitis: is one better than another? *Laryngol Otol.* 2003; 117(11): 843–845.
9. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ.* 1998; 317(7173): 1624–1629.