

TRATAMENTUL TOPIC ÎN RINOLOGIE

ANAMARIA GOCEA, ERMIL TOMESCU, SILVIU ALBU

Departmentul de Chirurgie Cervico-Facială și ORL, Universitatea de Medicină și Farmacie “Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Departa de a fi exhaustivă, lucrarea de față se dorește a fi o trecere în revistă a celor mai importante terapii topice din rinologie, a modalităților lor de acțiune, a enumerării caracteristicilor lor marcante, dovedite prin studii clinice și meta-analize conform “medicinii bazate pe dovezi”. Descriem efectele următoarelor clase terapeutice: decongestionante, antihistaminice, anticolinergice, antibiotice, antimicotice, diuretice, fitoterapeutice, vitamine, fibrinolitice și preparate pentru imunoterapie. Calea de aplicație nazală începe să fie tot mai mult utilizată pentru administrarea diverselor substanțe cu efect sistemic, cum ar fi terapiile hormonale (insulină) sau cu antimigrenoase (sumatriptan). Capacitatea de a ajunge la țesutul nervos (și implicit la creier) pe cale directă prin nișa olfactivă constituie actualmente o provocare foarte atractivă.

Cuvinte cheie: tratament topic, antimicotice, furosemid, rinosinuzită, capsaicină, alergii, RNANI.

TOPICAL TREATMENT IN RHINOLOGY

Abstract

Far from being exhaustive, this paper aims to review the most illustrative topical therapies in rhinology, to show their patterns of action and their most suggestive characteristics proven by clinical trials and meta-analyses as tools of evidence based medicine. We describe several therapeutic classes: decongestants, antihistaminics, anticholinergics, antibiotics, disinfectants, antimicrotics, phytotherapeutics, vitamins, immunotherapy and compounds. Furthermore, the nose is increasingly being used for the delivery of other drugs, ranging from hormone replacement therapy and growth hormone to insulin and anti-migraine medication (sumatriptan). The ability to directly reach the neuronal tissue in the olfactory niche and hence the brain makes this a very attractive challenge.

Keywords: topical treatment, amphotericin B, furosemide, rhinosinusitis, capsaicine, allergic rhinitis, NARES.

INTRODUCERE

De-a lungul timpului au fost folosite mai multe preparate în încercarea de a contracara simptomele atât de supărătoare ale diverselor tipuri de rinită sau de a stopa mecanismele etiopatogenetice intricate ale rinosinuzitelor cronice, cu sau fără polipi nazali. Pe lângă corticosteroizii intranazali, singurul tratament topic recomandat de ghidul EPOS 2007 [1], cu nivel de evidență Ib în managementul rinosinuzitelor și terapia de elecție “golden standard” în rinitele alergice, s-a apelat la ajutorul decongestionanților,

antihistaminicelor, anticolinergicilor, diureticilor, fitopreparatelor, antibioticilor, dezinfectanților, antimicoticeilor, vitaminelor, a toxinei botulinice, precum și a altor preparate farmaceutice realizate din asocieri ale substanțelor enumerate mai sus în terapia afecțiunilor rinosinusale. De asemenea, s-au încercat diverse tipuri de desensibilizări ale mucoasei pituitare cu capsaicină, lizin acetil salicilat sau preparate liofilizate pentru imunoterapie specifică; la nivel nazal au fost aplicați diverși hormoni sau vaccinuri (tabel I).

Capsaicina, cu formula chimică 8-metil-N-vanilil-6-nonenamida, este substanța activă izolată din ardeii iuți. Folosirea sa în tratamentul rinitei persistente non-alergice non-infecțioase (RNANI) a fost descrisă în studii

Articol intrat la redacție în data de: 08.05.2012

Primit sub formă revizuită în data de: 20.05.2012

Acceptat în data de: 27.05.2012

Adresa pentru corespondență: agocea@yahoo.fr

Tabel I. Preparate topice utilizate în rinologie.

CORTICOIZI	Beclometazona dipropionat Mometazona furoat Fluticasona furoat Fluticasona propionat Budesonid Flunisolid Tixocortol Triamcinolon acetonid Ciclosonid	Aldecine®, Becotide® Nasonex® Avamys®, Flixonase®, Rhinocort® Syntaris® Pivalone®, Nasocort®, Omnaris®)
DECONGESTIONANTE (agoniștii α_2 adrenergici)	Clorhidrat de xilometazolină Clorhidrat de oximetazolină Alfa-naftil-metil-imidazolina clorhidrat	Olynth® Afrin®, Rinofug®
ANTIISTAMINICE	Clorhidrat de azelastină Olopatadina Levocabastina	Astelin®, Rhinolast®, Allergodil®, Opatanol® Livostin®
PRODUSE COMPUSE (decongestionant + corticoid)	Betametazonă și clorhidrat de tetrazolină Efedrină, nafazolină și hidrocortizon	Biorinil® Bixtonim®
(antihistaminic + decongestionant)	Dimetindenmaleat și fenilefrina	Vibrocil®
FORMULE CU AB	Cloramfenicol și betametazona Mupirocina Fusafungina Soluții de gentamicină, tobramicină și ceftazidimă Neomicina, polimixina B și dexametazona Betametazonă cu gentamicină Clortetraciclina	Betabioptol®, Bactroban®, Bioparox®, Maxitrol® Diprogenta®, Aureomicina®;
ANTIMICOTICE	Amfotericina B Itraconazol	
CROMONE	Cromoglicatul sodic Nedocromil sodic	Cromolyn®, Lomudal® Tilade®
ANTICHOLINERGICE	Atropina Bromhidrat de ipratropium Bromhidrat de oxitropium	Atrovent®
FITOTERAPEUTICE	Pulbere liofilizată de Cyclamen europaeum Uleiuri eterice esențiale cu proprietăți antibacteriene; Bromelaina (enzimă derivată din ananas) Capsaicina (ardei iute) Aloe vera	Nasodren®, Sinuforte®, Fluiorespira Forte® Pinosol®
PREPARATE DIN APĂ DE MARE	 Produse compuse: soluție salină hipertonică, aloe vera și ulei de eucalipt	Nazomer®, Humex®, Sterimar® Rhinupret®
VITAMINE și alte hidratante ale mucoasei nazale	Retinol Hydeal-D (ester al acidului hialuronic) + glicerol Dexpantenol Pantenol (provitamina B5) + ac hialuronic + betaină	Vitamina A uleioasă® Tantum protect® Bixtonim protect® Letibalm®
ANTIFIBRINOLITICE	Acid ϵ -aminocaproic (EACA) acid tranexamic	
SCLEROTERAPEUTICE	Polydocanol	Aethoxysklerol®
HORMONI	Calcitonina Insulina	Miocalcin®
IMUNOTERAPEUTICE	Lizin acetil salicilat (LAS) Vaccinuri Preparate liofilizate pentru imunoterapie specifică locală, pe cale nazală	 IRS 19® extract de Dermatophagoides
ALTELE	Diuretice Antimigrenoase Mitomicina C Toxina botulinică	Furosemid® Sumatriptan® spray nazal

clinice încă de la începutul anilor '90. Inițial, capsaicina produce o stimulare a fibrelor nervoase senzoriale de tip C nemielinizate, urmând ca apoi prin folosire prelungită să producă o desensibilizare a acestora la acțiunea oricărui stimul. Astfel, după utilizare topică prelungită în doze mari se produce ablația funcțională a acestor fibre, cu controlul pe termen lung a manifestărilor RNANI (obstrucție nazală și rinoree) și scăderea hiperreactivității nazale. De asemenea, reprezintă o opțiune terapeutică în rinita gustatorie refractară la alt tratament. Datorită faptului că blochează neuropeptidele, prin extrapolare, s-a încercat folosirea capsaicinei topice și în tratamentul rinitei alergice (RA). Însă metaanaliza efectuată de Zhang et al. nu susține folosirea acesteia pentru a scădea inflamația minimă persistentă din RA. Primul studiu de caz (cu nivel de evidență III) privind eficacitatea capsaicinei în tratamentul polipozei nazale (PN) a fost publicat de Filiaci în 1996 și relevă scăderea semnificativă a dimensiunii polipilor după 5 săptămâni de aplicații topice din soluția cu concentrația de 30 mmol/l; după tratament s-a observat creșterea eozinofiliei nazale, necorelată cu dimensiunea polipilor [2]. Rezultatele au fost confirmate de un alt studiu de caz publicat în 2000 de Kalogjera et al., după 5 zile de aplicații ale capsaicinei în doze crescătoare (30-100 mmol/l), la pacienți cu polipoză masivă obiectivată prin scoruri CT. **Valorile proteinei cationice eozinofilice (ECP) nu au fost însă influențate de tratament. Costul scăzut al capsaicinei ar putea-o indica în tratamentul de lungă durată al recurențelor postoperatorii din PN. Aplicarea topică trebuie însă precedată de anestezia terminațiilor nervoase cu spray xilină 10%, altfel produce senzații de arsură puternice la nivelul nasului și a buzelor, precum și epiforă [1].**

Decongestionantele nazale. De când primul vasoconstrictor nazal a fost izolat în 1887 din ma-huang, o plantă ce conține efedrină, acestea au fost folosite ca tratament topic nazal sub formă de inhalanți, uleiuri, spray-uri sau picături. Cel care a descris primul efectele utilizării cronice a decongestionanțelor a fost Fox în 1931, termenul de "congestie de rebound" a fost menționat prima dată de Feinberg, urmând ca Lake să descrie *rhinitis medicamentosa* în 1946 [3]. Decongestionantele topice sunt frecvent utilizate în terapia rinosinuzitelor acute și cronice, pentru că scad rezistența nazală și teoretic cresc patența ostială. Se cunoaște efectul ciliotoxic al decongestionanțelor, efedrina produce inițial o stimulare a activității ciliare, urmată de scăderea dependentă de concentrația administrată a frecvenței de bătaie a cililor (FBC). Concentrația de 0,5% este recomandată a se utiliza în practica medicală pentru că are efect stimulant maxim asupra FBC (studii pe culturi de celule nazale umane). Clorura de benzalconiu (CB), conservant folosit frecvent în preparatele nazale datorită proprietăților sale antibacteriene, a fost incriminată în lezarea epiteliului nazal uman și în exacerbarea simptomatologiei rinitei medicamentoase. De-a lungul timpului însă,

studiile au fost contradictorii: decongestionantele topice ce conțin conservantul îngroașă mucoasa nazală, însă preparatele cu cortizon și clorură de benzalconiu nu înrăutățesc simptomatologia pacienților. În 2004, Marple publică o revizie a literaturii asupra 18 studii publicate (14 *in vivo* și 4 *in vitro*), concluzionând că această substanță (CB) nu este nici ciliotoxică și nici nu înrăutățește manifestările rinitelor [4]. De asemenea, a fost raportat un efect antioxidant al oximetazolinei și xilometazolinei: acționează ca scavengeri ai grupării radical hidroxil și inhibă peroxidarea lipidelor. **Acest efect însă nu a fost susținut pe studii efectuate *in vitro* [5].**

Antihistaminicele (AH) se pot folosi ca primă linie de tratament pentru controlul manifestărilor rinitei alergice. Azelastina administrată intranasal blochează efectele histaminei (blocant selectiv al receptorilor H1), previne generarea leucotrienelor în mastocite și în bazofile *in vitro*, reduce nivelul leucotrienelor în lavajul nazal al pacienților cu rinită alergică intermitentă, scade nivelul substanței P, eozinofilelor și neutrofilelor din secrețiile nazale, precum și al proteinei cationice eozinofilice și expresia moleculelor de adeziune la suprafața epiteliului nazal [6]. Pentru controlul eficient al manifestărilor rinitei alergice sezoniere se indică 2 pufuri în fiecare nară, o dată pe zi, din spray-ul cu concentrația 0,15%. Spray-urile nazale sunt mai eficiente în rezolvarea simptomatologiei alergice decât AH sistemice; astfel, la copii peste 2 ani este preferabil a se administra olopatadina topică, care are profil de siguranță ridicat la această grupă de vârstă, toleranță ridicată datorită paucității reacțiilor adverse și efect de instalare mai rapid decât al corticoizilor intranasali [7]. Olopatadina este un compus tricyclic cu proprietăți antihistaminice, de stabilizare a mastocitelor și antiinflamatorii. Studii preclinice farmacologice au arătat că o singură aplicare topică a olopatadinei 0,2% are efect antialergic pentru următoarele 24 ore. Un studiu dublu orb randomizat a comparat fluticasona propionat (2 pufuri în fiecare nară zilnic) cu olopatadina 0,6% la pacienți cu RA intermitentă; ambele tratamente au scăzut cu 45%, respectiv 47% Scorul Total Nazal la sfârșitul tratamentului, rezultate ce conferă olopatadinei aceeași eficiență cu a "standardului de aur", corticoizii intranasali la această grupă de pacienți. Studiile experimentale asupra efectelor în timp (aplicare zilnică timp de 26 săptămâni) asupra mucoasei nazale arată că azelastina nu inhibă activitatea ciliară și nu determină atrofia mucoasei sau modificări inflamatorii la acest nivel. Vera-Cruz et al. raportează însă, în 2009, prezența modificărilor inflamatorii (infiltrat moderat leucocitar: neutrofile și limfocite) după 2 săptămâni de utilizare a mometazonei furoat, azelastinei sau a calcitoninei de tip somon [8].

Diuretice de ansă (Furosemid): efectele furosemidului asupra hiperreactivității bronșice și nazale au

fost studiate și descrise încă din anii '90. Patriarca et al. raportează, în 1998, ameliorarea obstrucției nazale la un grup de pacienți cu RNANI și scăderea reactivității mucoasei nazale la expunerea la alergenul specific la un grup de subiecți atopici după inhalare de furosemid [9]. În 2003, Passali et al. publică efectele aplicării topice a furosemidului asupra prevenirii recurențelor de polipoză nazală: eficacitate egală cu a mometazonei furoat și semnificativ mai mare decât fără tratament [10]. Furosemidul este un inhibitor al proteinei de cotransport al ionilor de Na și Cl la polul bazal al celulelor respiratorii epiteliale, determinând scăderea reabsorbției ionului de Na la nivelul ramurii ascendente a ansei lui Henle și a tubului distal, cu creșterea perfuziei renale și reducerea reabsorbției de apă și electroliți la nivelul nefronului proximal. Mecanismul prin care furosemidul reduce dimensiunea polipilor nazali rămâne încă neelucidat: scăderea edemului, inhibarea fibroblastelor sau alte efecte imunomodulatoare și antiinflamatorii (proprietăți anti-prostaglandine). Kalogjera et al. au comparat efectele furosemidului topic și ale unei cure de corticosteroizi p.o. în managementul preoperator al polipozei nazale: furosemidul îmbunătățește scorurile subiective și endoscopice, scade dimensiunea polipilor și reduce sângerarea intraoperator, putând înlocui cu succes curele de cortizon la pacienții cu contraindicații. Grupul lui Passali recomandă începerea tratamentului la o lună postoperator, cu o doză de 2 puff-uri în fiecare nară (500 µg/puff), 6 luni pe an. Furosemidul scade hiperreactivitatea nazală, probabil prin efectele exercitate asupra neurokininei A (demonstrate *in vitro*) și suprimarea inflamației neurogene [11]. Nu s-au raportat efecte adverse după administrarea sa topică: nu a avut efect diuretic și nici nu a determinat modificări presionale.

Toxina botulinică tip A (BTXA), utilizată în diverse domenii ale medicinei în ultima vreme, se regăsește printre opțiunile de tratament simptomatic ale hipersecreției nazale din rinitele idiopatice fără eozinofile. Toxina botulinică este cea mai letală substanță cunoscută de umanitate, e purificată din *Clostridium Botulinum*, în 7 serotipuri toxice, de la A la G. Aceasta blochează eliberarea acetilcolinei de la nivelul joncțiunii neuromusculare și a terminațiilor nervoase colinergice, provocând astfel blocarea tranzitorie și reversibilă a transmisiei colinergice. Prima dată, Shaari, în 1995, după un studiu experimental pe 4 căței, susține că BTXA e eficientă în oprirea rinoreei [12]. Kim et al. publică un studiu dublu orb, placebo-controlat, pe un lot de 43 de pacienți cu rinită idiopatică, în care BTXA a redus eficient rinoreea, neavând însă efect pe obstrucția nazală și strănut [13]. În 2001, Rohrbach relatează că BTXA induce apoptoza celulelor glandelor submucoase secretorii nazale la porci. După injectarea intranasală a 5 unități (2,5 la nivelul capului cornetului mijlociu și alte 2,5 unități în cornetul inferior) din soluția de BTXA, concentrație de 25 unități/ml, s-a observat o scădere

semnificativă a secrețiilor nazale cu 38% și/sau a senzației de corp străin retronazal, cu efect maxim între săptămânile 2-4, similar cu acțiunea anticolinergicului IB, efecte care au persistat până la 8 săptămâni [14]. Administrarea intranasală a BTXA produce efecte secundare ușoare, de genul uscăciunii nazale (10%) și a epistaxisului (4%).

Antibiotice topice: mupirocina (unguent sau soluție), disponibilă doar pentru tratament local, se folosește pentru eradicarea infecțiilor stafilococice meticilin rezistente. Prezintă o rată de eradicare de 90% după 5 zile de tratament, nu determină rezistență și se absoarbe în cantități minime, fără nivele detectabile în ser la 72 h postadministrare.

A fost postulat că biofilmele bacteriene sunt implicate în patogeniza rinosinuzitei cronice (RSC); acestea sunt greu de eradicat prin terapie convențională antibiotică, constituind un adevărat cuib pentru infecție recurentă. Față de terapia sistemică, aplicarea topică oferă o concentrație mai mare de AB în sinus, cu nivele sanguine minime și risc mai mic de reacții adverse. Prima problemă, ridicată de Kobayashi și Baba [15], a fost accesul la nivel sinusal la pacienții neoperați în antecedente. De asemenea, doza și concentrația antibioticului, precum și modalitatea de aplicare (irigațiile nazale și nebulizarea fiind mai eficiente decât spray-urile nazale), reprezintă factori importanți ce ar putea limita eficiența soluțiilor antibiotice asupra biofilmelor bacteriene de la nivel sinusal. Lavajul sinusului maxilar cu tobramicină, la pacienți cu fibroză chistică, determină o aerare mai bună a acestuia, obiectivată prin scoruri RMN (nivel de evidență IIB). O recenzie a literaturii, publicată în American Journal of Rhinology în 2008, stabilește că datorită nivelului scăzut de evidență al studiilor publicate, AB topice nu trebuie indicate ca primă linie de tratament în managementul RS acute și cronice, însă sunt recomandate cazurilor refractare la terapia antibiotică pe cale generală și cu corticoizi nazali [16]. Tratamentul antibiotic topic ameliorează durerea sinusală, reduce edemul, secrețiile și hemajul retronazal și este folosit în controlul pacienților postchirurgie endoscopică rinosinusală. Gentamicina se poate absorbi de la nivel nazal, însă nu s-au observat efecte ototoxice. În 2006, Elliot și Stringer elaborează ghiduri terapeutice, recomandând următoarele: dacă se suspectează biofilme cu *Stafilococcus aureus*, se indică utilizarea mupirocinei, levofloxacină, clindamicinei sau ceftazidimei; pentru *Pseudomonas Aeruginosa* se indică levofloxacină, tobramicină sau ceftazidima. Se folosesc următoarele concentrații (peste CMI): 5 g de mupirocină dizolvate în 1 l ser fiziologic, 500 mg levofloxacină în 1 l ser fiziologic, 600 mg clindamicină în 1 l ser fiziologic, 80 mg tobramicină în 1 l ser fiziologic și 1 g ceftazidimă în 1 l ser fiziologic [17].

Fusafungina (Bioparox® spray) este un dezinfectant cu proprietăți antifungice și antibiotice bacteriostatice, activ împotriva câtorva patogeni comuni ai tractului respi-

rator superior, folosit frecvent în tratamentul infecțiilor cronice rinofaringiene. Pe lângă aceste proprietăți, fusafungina posedă și efecte antiinflamatorii, demonstrate încă din 1997 într-un studiu experimental pe iepuri cărora li s-a indus sinuzită acută; lotul tratat cu fusafungină a prezentat scoruri inflamatorii măsurate histopatologic semnificativ mai mici decât lotul control. Nolibet et al. au arătat că acest efect este mediat printr-o acțiune natural killer crescută, stimularea producției de IL-2 în limfocite și inhibarea eliberării unor citokine proinflamatorii ca IL-1 și TNF din macrofage, precum și prin down-regularea moleculelor de adeziune intercelulară [18].

Produse fitoterapeutice: extractele de plante din familia Primulaceae (ciclamen) au fost recent comercializate sub forma unui spray nazal (soluție apoasă) numit Nasodren. Întâi s-a utilizat cu succes în Rusia, răspândindu-se apoi în toată Europa. Nu are efect farmacologic direct, saponinele din ciclamen acționează la nivelul mucoasei rinossinuzale prin iritarea terminațiilor aferente nervoase trigeminale, cu producerea unui răspuns nociceptiv și declanșarea unei secreții nazale abundente din glandele submucoase și stimularea transportului ciliar, ce vor facilita drenajul secrețiilor mucopurulente în rinossinuzitele acute și cronice. La nivel celular, saponinele stimulează membranele lipidice ale celulelor neuronale, producând un răspuns reflex; la nivelul celulei presinaptice se inițiază secreția unui neurotransmițător, prin degranularea veziculelor presinaptice ale fibrelor parasimpatice eferente. Neurotransmițătorul va stimula receptorii celulelor postsinaptice, determinând un răspuns colinergic. Se elimină astfel mucusul blocat la nivel sinusal, scade congestia și edemul tisular (prin efect osmotic direct). Singurul studiu randomizat dublu orb controlat a fost efectuat în Statele Unite, s-a evaluat eficacitatea și siguranța administrării extractelor de *Cyclamen Europaeum* (CE) spray nazal (10%) în RSA: s-a observat o îmbunătățire semnificativă statistic atât a scorurilor simptomatice subiective, cât și a scorurilor computer tomografice – examen efectuat în zilele 15 și 28 de la administrare [19]. Primul studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, publicat în Europa, este de dată recentă (2012) și confirmă eficacitatea și siguranța administrării extractelor de CE pentru 15 zile, în asociere cu amoxicilină-acid clavulanic (8 zile), pe un lot de 99 pacienți cu rinossinuzită acută [20].

Bromelaina este o cistein endopeptidază derivată din fructul ananasului, folosită în Germania pentru tratarea congestiei nazale din infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare și rinossinuzitelor. Un studiu clinic cu nivel de evidență 2 a raportat o durată a bolii semnificativ scăzută (3 zile în medie) la cei ce au utilizat acest spray, față de lotul martor. Autorii recomandă utilizarea ei și la copii [21].

Soluțiile saline hiper și izotone sunt frecvent folosite în rinologie ca și irigații, dușuri sau spray-uri

nazale, de obicei complementare terapiei standard sau postoperator. Sunt indicate în tratamentul rinitei alergice, rinitei de sarcină, rinitei nonalergice non-infecțioase, rinitei infecțioase ale copilăriei, RSA, RSC și manifestări nazale ale bolilor sistemice (sarcoidoză, granulomatoză Wegener). Modalitatea de acțiune primordială este reprezentată de clearance-ul mecanic al cavităților nazale și al sinusurilor, cu eliminarea mucusului, a particulelor de praf și a alergenelor nazale; alte ipoteze, unele controversate, sunt și îmbunătățirea clearance-ului mucociliar, creșterea FBC, eliminarea antigenelor, a biofilmelor și a mediatorilor inflamației, precum și rolul protector asupra mucoasei nazale [22].

Acțiunea asupra frecvenței de bătaie a cililor a fost intens dezbătută și controversată în literatură: Talbot et al., într-un studiu cu nivel de evidență 2 publicat în 1997 în Laryngoscope, au demonstrat îmbunătățirea clearance-ului mucociliar (a timpului de transport a zaharinei) cu soluții saline hipertone, față de cele izotone. În mod contrar, Boek et al. susțin că prin creșterea tonicității soluțiilor aplicate la nivel nazal *in vitro*, efectele asupra frecvenței ciliare sunt tot mai dăunătoare până la ireversibile (la concentrația testată de 14%) – nivel de evidență 5. *In vitro* s-a demonstrat și o acțiune antiinflamatorie a apei de mare, prin scăderea producției de IL-8 de către epiteliul respirator. Un grup de cercetători cehi a demonstrat că administrarea apei de mare la copii scade durata de manifestare a IACRS și previne apariția acestora [23]. Soluțiile saline se folosesc cu precădere postintervenții endoscopice nazale în scopul reducerii formării crustelor, a prevenirii sinechiilor septoturbinare și a favorizării vindecării fiziologice a mucoasei operate. Totuși, un grup de cercetători conduși de Naclerio susține că soluțiile saline nu ar trebui folosite imediat postoperator (în primele 5 zile), pentru că cresc durerea și cantitatea secrețiilor nazale, mai ales soluțiile hipertone. Recenziile recente (2010) ale literaturii publicate în baza de date Cochrane susțin folosirea frecventă a soluțiilor saline în rinossinuzitele cronice și în infecțiile acute ale tractului respirator superior, atât la copii, cât și la adulți [24].

Vitamine. Gelul hidratant Letibalm conține următoarele principii active: hialuronat sodic (2%), betaină (1%) și Panthenol (0,1%) și este indicat în tratamentul simptomatic al uscăciunii nazale de diverse cauze (idiopatică; datorată poluanților atmosferici, industriali, ocupaționali sau toxici; rinite atrofile, perforații septale, ozena, rinitele vârstnicului, prima fază a rinitei virale, rinite medicamentoase și postoperator pentru facilitarea eliminării crustelor). Nu există studii randomizate și controlate publicate; nu este comercializat în România. Tantum Protect®, cu același efect de hidratare a pituitarei, conține Hydeal-D, un ester al acidului hialuronic și glicerol. Vitamina A (retinolul) este folosită frecvent în afecțiunile mucoasei nazale. Într-un studiu experimental pe iepuri,

publicat în *American Journal of Rhinology* [25], s-a demonstrat că aplicarea unui gel 0,01% acid retinoic ajută la regenerarea mucoasei sinusale: scade atipiile celulare și fibroza ce apar în procesul normal de vindecare al mucoasei. Cercetările ulterioare (2007), la microscopie electronică, certifică proprietățile trofice ale acidului retinoic: aplicat imediat după efectuarea "stripping-ului" mucoasei sinusului maxilar determină densitate ciliară crescută, distribuție ordonată a cililor și o morfologie normală a acestora, comparativ cu lotul martor [26].

Antimicotice: în anul 1999 Ponikau et al. au revoluționat rinologia prin avansarea "teoriei fungice" în patogeneza polipozei nazale. Cercetătorii de la Mayo Clinic susțineau că răspunsul imun provocat de fungi (mai ales *Alternaria alternata*) joacă un rol important în patogeneza CRS. Implicit, ulterior au apărut studiile de verificare a eficienței antimicoticelelor (topice sau pe cale generală) în tratamentul polipozei. Primul studiu (pilot) [27] a urmărit prospectiv 51 pacienți cu RSC (randomizați), tratați cu 20 ml amfotericină B, aplicată intranasal de două ori pe zi, din soluția cu concentrație de 100 µg/ml, pe o perioadă de cel puțin 3 luni de zile: 75% din pacienți au raportat o îmbunătățire marcată a simptomatologiei și același procent a prezentat un scor endoscopic mai mic (fără lot martor). Pe lângă efectul fungicid, Amfotericina B are și efect citotoxic asupra celulelor epiteliale; astfel se poate explica dispariția polipilor în cazurile menționate. În 2005, cercetătorii americani își publică rezultatele finale după un studiu dublu-orb randomizat, placebo-controlat, pe o perioadă de 6 luni, pe pacienți cu RSC: în lotul tratat cu amfotericină B s-a înregistrat o scădere cu 8,8% a îngroșării mucoasei sinusale (obiectivată prin examen CT), 70% din pacienții tratați au avut scoruri endoscopice semnificativ mai bune, 90% din grupul cu amfotericină și-au îmbunătățit SNOT-20 (Sinus Nasal Outcome Test), comparativ cu 64% din grupul placebo și s-a observat scăderea neotaxinei derivate din eozinofile (EDN) și a IL-5 (ca markeri de inflamație specific eozinofilică). Un studiu european multicentric recent (2009), prospectiv, dublu-orb randomizat, controlat, desfășurat în Amsterdam, Londra, Ghent, Barcelona și Leuven, infirmă rezultatele terapeutice ale amfotericinei B asupra pacienților afectați de rinosinuzită cronică: nivelele citokinelor, ale chemokinelor și ale factorilor de creștere testați nu se modifică semnificativ după tratament [28]; scorurile subiective și endoscopice și valorile PNIF au fost similare la cele 2 loturi de pacienți. De asemenea, Caversaccio et al., în 2006, susțin că amfotericina B aplicată local nu este eficientă în tratamentul PN [29].

Cromonele sunt preparate ce inhibă degranularea mastocitelor activate, blocând astfel eliberarea mediatorilor inflamației și ai alergiei. Studii privind eficacitatea cromoglicatului disodic (cromolyn) și a nedocromilului în

cuparea simptomatologiei alergice au fost publicate încă din anii '90. În rinitele persistente beneficiul cel mai mare îl au pacienții ce îndeplinesc următoarele criterii: etiologie alergică dovedită, eozinofilie nazală, predominanța strănutului sau a rinoreei apoase, absența polipilor nazali, vârsta tânără și durata scurtă a bolii [30]. Schuller et al. [31] raportează că nedocromilul sodic 1% și cromolyn-ul 4% administrate intranasal au eficacitate similară în tratamentul RA intermitente, într-un studiu efectuat pe 233 pacienți. Datorită profilului de siguranță ridicat (nu s-au descris interacțiuni medicamentoase, efecte adverse minore), cromonele reprezintă prima linie de tratament în RA la gravide [32].

NAAGA, acidul N acetil-aspartil-glutamic, alt stabilizator mastocitar, este un inhibitor de C3 convertază ce reduce recrutarea celulară și eliberarea mediatorilor în timpul fazei tardive a răspunsului alergic. S-a dovedit mai eficient decât cromoglicatul disodic (ameliorează parțial obstrucția nazală), dar este mai puțin tolerat.

Lizin acetil salicilat (LAS), singura formă solubilă a aspirinei, s-a folosit la pacienții cu triada Samter în scopul desensibilizării. Aproximativ 11% din pacienții cu PN au intoleranță la aspirină sau AINS. Primele studii efectuate [33] au demonstrat că administrarea unor doze mici (2 mg/săpt) de LAS intranasal reduce semnificativ dimensiunea polipilor, comparativ cu lotul martor, după 24 luni de urmărire. Patriarca et al. publică rezultate favorabile după 6 ani de urmărire la pacienți cu PN cu și fără intoleranța la aspirină, concluzionând că efectul se datorează mai degrabă proprietăților nonspecifice antiinflamatorii decât desensibilizării. *In vitro* s-a demonstrat că lizin acetil salicilatul are efect antiproliferativ (dependent de doză) asupra fibroblastelor din polipii nazali. Scadding et al. efectuează primul studiu dublu orb, randomizat, placebo-controlat, asupra eficacității administrării LAS (16 mg la 48 h) intranasal la pacienți cu PN și intoleranță la aspirină, negăsind nici un beneficiu clinic față de lotul martor. Totuși, studiile IHC asupra mucoasei cornetelor arată o expresie considerabil scăzută a receptorilor pentru cisteinil-leucotriene în lotul desensibilizat. Același grup de cercetători de la Saint Mary's Hospital din Londra, în 2007, publică efectele pozitive ale LAS [34] asupra volumului polipilor la pacienți cu astm bronșic intolerant la aspirină (cu menținerea tratamentului cortizonic intranasal), operați în antecedente, cu recurențe multiple, nestăpânite prin tratamentul medicamentos standard (studiu preliminar fără lot martor). După Corradini et al., tratamentul de lungă durată cu LAS și amfotericină B este eficient clinic la pacienții cu polipoză nazală și infecție fungică dovedită (asociere întâlnită cu o prevalență de 77% în studiul de față).

Anticolinergice: bromhidratul de ipratropium (BI) reprezintă terapia topică de elecție în controlul hipersecreției nazale, folosindu-se de aceea cu precădere în RNANI

și în rezolvarea simptomatologiei din răcelile obișnuite. Acesta scade secreția glandelor submucoase, prin efect colinolic (de antagonizare a transmiterii acetilcolinei la nivelul fibrelor nervoase eferente). Farmacocinetica sa a fost investigată de Deckers (1975) și Rominger (1979): 10% din substanța activă ajunge în circulația generală după administrare intranasală [35]. Borum & Mygind raportează pentru prima dată eficiența clinică a ipratropiumului, prin scăderea semnificativă a rinoreei, evaluată prin scoruri subiective la grupul studiat [36]. Spray-ul cu concentrație 0,03% a fost eficient asupra rinoreei și sigur, în administrare la 285 pacienți cu rinită perenă non-alergică timp de 1 an. Kim et al. organizează un studiu multicentric la copii cu vârsta între 2 și 5 ani, afectați de alergii nazosinusale sau răceală obișnuită, cărora le-a administrat BI 0,06% 4 zile (3 x 1 puff); acesta a fost bine tolerat, nu s-au raportat efecte sistemice anticholinergice. Majoritatea studiilor arată că BI nu are efect pe obstrucția nazală și/strănut; doar unul dintre studiile pe termen lung (1 an), pe pacienți cu RA, relevă efecte pozitive asupra acestor simptome în 70% din cazuri. Datorită efectului antisecretor, s-a pus problema că BI ar putea afecta funcția de "condiționare" a aerului a mucoasei nazale. În 2000, Naclerio et al. publică rezultatele a 2 studii crossover dublu-orb randomizate și placebo-controlate: IB îmbunătățește capacitatea mucoasei de a condiționa aerul uscat și rece, față de lotul martor tratat cu ser fiziologic [37].

Hormoni: printre medicamentele cu efecte sistemice ce se pot administra pe cale nazală se numără insulina și calcitonina. Ne interesează dacă acestea, administrate à la long, produc modificări histologice asupra mucoasei nazale. Calcitonina de tip somon este un polipeptid sintetic (32 aminoacizi), cu efect prelungit față de cea endogenă. Aplicarea nazală e preferabilă, datorită absorbției mai rapide și evitării primului pasaj la nivelul tractului gastro-intestinal, precum și a metabolizării hepatice; se indică la femei pentru prevenirea osteoporozei postmenopauză și în boala Paget. Biodisponibilitatea preparatului după administrare nazală e totuși scăzută, datorită efectelor proteolitice exercitate de mucoasa nazală [38]. S-a raportat prezența modificărilor inflamatorii (infiltrat moderat leucocitar: neutrofile și limfocite), după 2 săptămâni de utilizare a calcitoninei de tip somon [8]. Calea nazală de administrare a insulinei se preferă la copiii afectați de DZ, datorită complianței mai bune a acestora. Un grup de cercetători finlandezi au urmărit prospectiv un lot de copii (cu vârsta cuprinsă între 1 și 12 ani), tratați cu insulină intranasală, prin efectuarea rinometriei acustice la interval de 3 luni. Nu s-au observat diferențe semnificative față de lotul martor în ceea ce privește volumul nazal sau diametrul de secțiune minimă; nu s-au înregistrat creșteri semnificative ale parametrilor rinomanometrici în cei 2 ani de urmărire [39].

Vaccinuri: IRS 19 (spray nazal) este un extract liofilizat de bacterii patogene, cu rol imunostimulant,

indicat în profilaxia infecțiilor tractului respirator superior. Acțiunea sa se bazează pe 3 mecanisme: curativ, nespecific, prin creșterea cantității de lizozim și stimularea funcției fagocitare; profilactic, specific, prin creșterea cantității de anticorpi locali (imunoglobuline secretorii tip A) și desensibilizant.

Vaccinurile nazale oferă câteva beneficii: mucoasa intens vascularizată, degradare enzimatică scăzută - comparativ cu cele orale - și o mai bună complianță a pacienților. Pentru a le proteja de clearance-ul mucociliar și a le potența imunogenicitatea se includ în microsfele ale polimerilor nontoxici naturali (ex. chitosan), ce permit eliberarea ulterioară controlată a vaccinului [40].

Mitomicina C (MMC) este un antibiotic izolat din *Streptomyces caespitosus*, care acționează ca agent alchilant, inhibând sinteza ADN-ului. De asemenea, inhibă activitatea și proliferarea fibroblastelor, prevenind astfel formarea cicatricilor [41]. În ORL, MMC s-a folosit pentru prevenirea închiderii precoce a miringotomiilor sau a stenozelor după chirurgia laringiană și traheală, în chirurgia atreziei choanale și FESS. Rezultatele studiilor asupra prevenirii formărilor sinechiilor și a închiderii orificiului de antrostomie postchirurgie endoscopică nazosinusale sunt controversate. Konstantinidis et al. susțin că după aplicări repetate intra și postoperator a 1 ml MMC (0,5 mg/ml) se previne apariția aderențelor și scade rata de închidere a antrostomiei la 6 luni postoperator [42]. Aceleași rezultate pozitive au fost raportate de un grup de cercetători de la Harvard Medical School, în 2002, după un studiu randomizat și controlat. Alt studiu, după o perioadă de urmărire de 15 luni [43], relevă că în grupul la care s-a aplicat mitomicină imediat postoperator au apărut mai multe sinechii decât în lotul martor (diferență nesemnificativă statistic).

Antifibrinolitice: s-au raportat cazuri de folosire cu succes a acidului tranexamic (AT), aplicat topic în managementul epistaxisului din teleangiectazia ereditară hemoragică (boala Rendu Osler Weber) [44]. Un studiu dublu orb RC a comparat eficiența celor 2 antifibrinolitice (AT și acid aminocaproic) aplicate topic, asupra prevenirii sângerării în timpul intervențiilor endoscopice rinosinuale: acidul tranexamic reduce semnificativ sângerarea din câmpul operator (evaluat la 2, 4, 6 și 8 minute după aplicare); nu se observă același efect benefic pentru EACA. Ambii agenți sunt siguri în folosire, nedeterminând efecte adverse sistemice (INR și APTT au rămas la aceleași valori și postoperator) [45].

CONCLUZII

Așadar, există la ora actuală o multitudine de clase terapeutice și preparate pentru aplicare topică nazală, ce reprezintă o alternativă demnă de luat în considerare în managementul terapeutic conservativ al afecțiunilor rinosinuale. Efectele secundare absente sau minore,

ameliorarea semnificativă a simptomatologiei nazale și complianța ridicată a pacienților la modul de administrare recomandă asocierea acestor preparate tratamentului deja consacrat cu cortizon topic. În utilizarea lor clinică judicioasă, practicianul trebuie să țină cont de recomandările ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) [46] pentru rinitele alergice și EPOS 2012 [47] (European position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps) pentru rinosinuzitele acute și cronice cu/fără polipoză nazală.

Bibliografie

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. European Position Paper on Nasal Polyps. *Rhinology*, 2007; 45(suppl. 20): 1-139.
2. Filiaci F, Zambetti G, Luce M, Ciofalo A. Local treatment of nasal polyposis with capsaicin: preliminary findings. *Allergol Immunopathol (Madr)*, 1996; 24(1):13-18.
3. Lake CF. Rhinitis medicamentosa. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 1946; 21(19):367-371.
4. Marple B, Roland P, Benninger M. Safety review of benzalkonium chloride used as a preservative in intranasal solutions: an overview of conflicting data and opinions. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2004; 130(1):131-141.
5. Westerveld G, Voss H, den Hartog G, Scheeren R. Inhibition of nitric oxide synthase by nasal decongestants. *Eur Respir J*, 2000; 16(3): 437-444.
6. Ciprandi G, Pronzato C, Passalacqua G, et al. Topical azelastine reduces eosinophil activation and intercellular adhesion molecule-1 expression on nasal epithelial cells: An antiallergic activity. *Allergy Clin Immunol*, 1996; 98(6 Pt 1):1088-1096.
7. Berger W, Ratner P, Casale T, Meltzer E, Wall M. Safety and efficacy of olopatadine hydrochloride nasal spray 0.6% in pediatric subjects with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*, 2009; 30(6):612-623.
8. Vera-Cruz P, Ferreira M, Zagalo C, Martins dos Santos J, Aguas AP. Moderate leukocyte infiltration in the lower turbinate mucosa after a two-week intranasal administration of Mometasone Furoate, Azelastine or Salmon Calcitonin. *Rev Laryngol Otol Rhinol*, 2009; 130(2):105-109.
9. Nucera E, Schiavino D, Milani A, Patriarca G. Effect of pre-treatment with inhaled furosemide on allergen nasal challenge. *Am J Rhinol*, 1998; 12(5):359-361.
10. Passali D, Bernstein M, Passali M, Damiani V, Bellussi L. Treatment of Recurrent Chronic Hyperplastic Sinusitis With Nasal Polyposis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2003; 129(6):656-659.
11. Anzic SA, Dzepina D, Kalogjera L. The effect of levocabastine and furosemide pretreatment on hyperreactive response after nasal provocation with hypotonic aerosol in subjects with allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2007; 264(11):1309-1314.
12. Shaari CM, Sanders I, Wu BL, Biler HF. Rhinorrhea is decreased in dogs after nasal application of botulinum toxin. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 1995; 112(4): 566-571.
13. Kim KS, Kim SS, Yoon JH, et al. The effect of botulinum toxin type A injection for intrinsic rhinitis. *J Laryngol Otol*, 1998; 112(3):248-251.
14. Sapci T, Yazici S, Evcimik M, Ugurlu B, Ozkurt E. Investigation of the effects of intranasal botulinum toxin type a and ipratropium bromide nasal spray on nasal hypersecretion in idiopathic rhinitis without eosinophilia. *Rhinology*, 2008; 46(1):45-51.
15. Kobayashi T, Baba S. Topical use of antibiotics for paranasal sinusitis. *Rhinology suppl*, 1992; 14:77-81.
16. Lim M, Citardi M, Leong J. Topical antimicrobials in the management of chronic rhinosinusitis: A systematic review. *Am J Rhinol*, 2008; 22(4):381-389.
17. Elliott K, Stringer S. Evidence-based recommendations for antimicrobial nasal washes in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol*, 2006; 20(1):1-6.
18. Nolibe D, Delage G, Thang MN. Antiviral activity of fusafungine. *Rhinology*, 1988; Suppl5: 37-43.
19. Ponikau JU, Hamilos JU, Barreto DL, Cecil AJ, Jones SW, Manthei SE. Efficacy and Safety of Cyclamen europaeum extract nasal spray in acute sinusitis: a randomized clinical trial. 1st Congress of CEORL-HNS; 2011; Barcelona, Poster 2170
20. Pfaar O, Mullol J, Anders C, Hormann K, Klimek L. Cyclamen europaeum nasal spray, a novel phytotherapeutic product for the management of acute rhinosinusitis: a randomized doubleblind, placebo-controlled trial. *Rhinology*, 2012; 50(1):37-44.
21. Braun JM, Schneider B, Beuth HJ. Therapeutic use, efficiency and safety of the proteolytic pineapple enzyme Bromelain-POS in children with acute rhinosinusitis in Germany. *In Vivo*, 2005; 19(2):417-421.
22. Harvey R, Hannan SA, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis (Review). *The Cochrane Library*, 2009, 1:1-42.
23. Šlapak I, Skoupá J, Strnad P, Horník P. Efficacy of Isotonic Nasal Wash (Seawater) in the Treatment and Prevention of Rhinitis in Children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008; 134(1):67-74.
24. Kassel JC, King D, Spurling GKP. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections (Review). *The Cochrane Library*, 2010, 3:1-31.
25. MacCabee M, Trune D, Hwang P. Paranasal Sinus Mucosal Regeneration: The Effect of Topical Retinoic Acid. *Am J Rhinol*, 2003; 17(3):133-137.
26. Leung M, Hwang P. Rehabilitation of surgically traumatized paranasal sinus mucosa using retinoic acid. *Am J Rhinol*, 2007; 21(3), 271-275.
27. Ponikau J, Sherris D, Kita H, Kern E. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2002; 110(6):862-866.
28. Ebbens F, Georgalas C, Badia L, et al. The effect of topical Amphotericin B on inflammatory markers in patients with chronic rhinosinusitis: a multicenter randomized controlled study. *Laryngoscope*, 2009; 119(2):401-408.
29. Helbling A, Baumann A, Caversaccio M. Amphotericin B nasal spray has no effect on nasal polyps. *J Laryngol & Otol*, 2006; 120(12): 1023-1025.
30. Mygind N, Naclerio RM. Allergic and non-allergic rhinitis. Clinical aspects. *Munksgaard Copenhagen*, 1993; 101-104.
31. Schuller DE, Selcow JE, Joos TH, et al. A multicenter trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 1990; 86(4, pt 1):554-561.
32. Kele N. Treatment of Allergic Rhinitis during Pregnancy. *Am J Rhinol*, 2004; 18(1):23-28.
33. Patriarca G, Nucera E, Schiavino D, et al. Intranasal treatment with lysine acetylsalicylate in patients with nasal polyposis. *Annal Allergy*, 1991;67(6):588-592.
34. Ogata N, Darby Y, Scadding GK. Intranasal lysine-aspirin

administration decreases polyp volume in patients with aspirin-intolerant asthma. *J Laryngol & Otol*, 2007; 121(12):1156-1160.

35. Wood C, Fireman P, Grossman J, MacGregor T. Product characteristics and pharmacokinetics of intranasal ipratropium bromide. *J Allergy Clin Immunol*, 1995; 95(5 Pt 2):1111-1116.

36. Mygind N, Borum P. Effect of a cholino-ceptor antagonist in the nose. *Eur J Resp Dis Suppl*, 1983; 64(128):167-174.

37. Assanasen P, Baroody M, Rouadi P, Naclerio R. Ipratropium Bromide Increases the Ability of the Nose to Warm and Humidify Air. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162(3):1031-1037.

38. Hee Na D, Youn Y, Park E, et al. Stability of PEGylated Salmon Calcitonin in Nasal Mucosa. *J Pharmaceutical Sciences*, 2004; 93(2): 256-261.

39. Haavisto LE, Vahlberg TJ, Sipilä JI. A follow-up study with acoustic rhinometry in children using nasal insulin. *Rhinology*, 2010; 48(1):95-99.

40. Kang ML, Cho CS, Yoo HS. Application of Chitosan microspheres for nasal delivery of vaccines. *Biotechnol Adv*, 2009; 27(6):857-865.

41. Hu D, Sires BS, Tong DC, Royack GA, Oda D. Effect of brief exposure to Mitomycin C on cultured human nasal mucosa

fibroblasts. *Opthal Plast Reconstr Surg*, 2000; 16(2): 119-125.

42. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Vital I, Triaridis S, Vital V, Constantinidis J. **Intra- and postoperative application** of Mitomycin C in the middle meatus reduces adhesions and antrostomy stenosis after FESS. *Rhinology*, 2008; 46(2):107-111.

43. Anand VK, Tabae A, Kacker A, Newman JG, Huang C. The role of mitomycin C in preventing synechia and stenosis after endoscopic sinus surgery. *Am J Rhinol*, 2004;18(5):311-314.

44. Klepfish A, Berrebi A, Schattner A. Intranasal Tranexamic Acid Treatment for Severe Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Arch Intern Med*. 2001; 161(5):767.

45. Athanasiadis T, Beule A, Wormald P. Effects of topical antifibrinolytics in endoscopic sinus surgery: A pilot randomized controlled trial. *Am J Rhinol*, 2007; 21(6):737-742.

46. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani, Bonin S, Casale T, Schünemann H. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010. Revision *J Allergy Clin Immunol*, 2010; 126(3):466-476.

47. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, et al. The European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps: 2012. *Rhinology*, 2012; Suppl.23: 1-299.