

Richard R. Orlandi, MD, Todd T. Kingdom, MD, Peter H. Hwang, MD et al.

Положення Міжнародного консенсусу з алергології та ринології: фокус на риносинусити

Продовження. Початок у Спецвипуску «Захворювання дихальних шляхів» 2016, № 6 (95) 2016

Хронічний риносинусит з назальними поліпами (ХРСЗНП)

Поширеність назального поліпозу, за даними досліджень Larsen і Tos [848], наприклад, у Данії становить 6,3 на 10 тис. Цікавим є те, що, згідно з даними автопсії, назальні поліпи зустрічаються у 26–46% пацієнтів (2 600–4 200 на 10 тис.) [849, 850]. Tan et al. [288] аналізували електронні медичні дані 307 381 дорослих, які отримали медичну допомогу в клініці Geisinger з 2007 по 2009 р., в результаті середній показник захворюваності на ХРСЗНП становив $8,3 \pm 1,3$ випадку на 10 тис. людино-років.

Коморбідність ХРСЗНП з бронхіальною астмою

З моменту представлення концепції про єдність дихальних шляхів [851] великий пласт доказової бази факторів клінічної епідеміології, патофізіології, гістології, а також результатів лікування підтверджує кореляцію між бронхіальною астмою (БА) та НП. ХРСЗНП та БА дуже часто співіснують і мають подібні риси в рамках запального процесу та ремоделювання. Така асоціація підтверджена великою кількістю спостережень, подібними патогістологічними змінами [852], однаковими первинними клітинами-ефекторами (еозинофілами) та спільними прозапальними медіаторами [853].

Однак, незважаючи на численну кількість публікацій, які передбачають, що назальні симптоми у пацієнтів з ХРСЗНП можуть бути тригерами патології нижніх дихальних шляхів у сприйнятливих осіб, і навпаки, такі погляди все-таки не є універсальними [7]. БА та ХРСЗНП не завжди клінічно існують разом. Так, Williamson et al. [870] не знайшли кореляції між станом верхніх дихальних шляхів та спірометричними тестами.

Отже, треба все-таки відзначити, що опубліковані дані переважно демонструють асоціацію між ХРСЗНП

та БА, і останню треба розглядати як супутнє захворювання під час обстеження пацієнтів з ХРСЗНП.

Патофізіологічні чинники розвитку ХРСЗНП

Патофізіологічними чинниками ХРСЗНП можуть виступати низка факторів.

Алергія: дані щодо IgE-опосередкованої алергії опубліковані в численних роботах з вивчення етіологічних факторів розвитку ХРСЗНП. Алергія чітко асоційована з Th2-імунною відповіддю. Велика кількість досліджень стверджує, що саме Th2-асоційоване запалення лежить в основі патогенезу ХРСЗНП [875–880]. Підвищені рівні Th2-цитокінів – IL-5 та IL-13 – були виявлені в тканинах НП, а також еозинофільне запалення, яке зустрічається як при atopії, так і при ХРСЗНП. Крім того, кількість опасистих клітин та базофілів також значно збільшена в тканинах НП і корелює з такою еозинофілією.

Незважаючи на подібні імунологічні шляхи і симптоми, суперечливі дані літератури не дають змоги зробити остаточний висновок про асоціацію між atopією та ХРСЗНП. Необхідні подальші дослідження з якісним дизайном і чіткими критеріями виключення та включення серед певної популяції пацієнтів, щоб дати більш ретельну оцінку цьому взаємозв'язку.

Біоплівки: див. відповідний розділ в № 6 (95) 2016, стор. – 38.

Грибкова інфекція: див. відповідний розділ в № 6 (95) 2016, стор. – 38.

Остеїти: остеїти слід розглядати як маніфестацію запального процесу в кістках навколоносових синусів, що може сприяти розвитку рефрактерного ГРС. Щодо взаємозв'язку остеїтів та ХРСБНП та ХРСЗНП – необхідно проведення подальших досліджень.

Рефлюкс: ларингофарингеальний рефлюкс (ЛФР) теоретично може внести свій вклад в патофізіологію ХРС з можливими шляхами:

- прямиий вплив соляної кислоти на слизову оболонку порожнини носа та навколоносових синусів, що спричинює запалення слизової та порушення МЦК;
- вагус-асоційована відповідь слизової оболонки носової порожнини через езофагальну стимуляцію [409];
- інфекція *Helicobacter pylori* [410].

В цілому, дані доступної літератури є контрверсійними. Нещодавно запропонований підхід, заснований на доказовій базі, продемонстрував дуже слабкі докази асоціації ГЕРХ та ХРС [421]. Є достатньо потужні докази взаємозв'язку між рефлексом та ХРС, однак причинно-наслідковий зв'язок не може бути чітко продемонстрований, що з огляду на доведені факти є не зовсім зрозумілим.

Дефіцит вітаміну D: наявні дані свідчать, що дефіцит 25VD3 часто зустрічається у пацієнтів з ХРСЗНП та корелює з тяжкістю ураження слизових оболонок і захворювань кісток у пацієнтів з ХРСЗНП.

Суперантигени: суперантигени представляють собою клас антигенів, які неспецифічно стимулюють Т-клітини на відміну від звичайних антигенів, в результаті виникає неспецифічна поліклональна активація Т-клітин з масовим виділенням цитокінів. На основі даних *in vitro*, а також деяких клінічних даних, суперантигени грають важливу роль в патогенезі ХРСЗНП.

До інших патофізіологічних чинників розвитку ХРСЗНП також відносять: порушення мікробіоти; анатомічні особливості; викривлення носової перегородки; порушення вродженого імунітету; дисфункцію епітеліального бар'єру; розлади МЦК; імунодефіцитні стани; генетичні фактори; аспірин-залежні загострення респіраторних захворювань.

Діагностика ХРСЗНП (див. панель)

Діагностичні критерії ХРСЗНП		Панель
Симптоми, які тривають 12 тиж та більше: 2 та більше наведених нижче симптомів:		
<ul style="list-style-type: none"> • слизовогнійні виділення з носу (ринорея, або постназальний затік (ПНЗ)); • назальна обструкція та закладеність; • гіпо-/аносмія; • відчуття тиску або болю в обличчі 		
та		
• 1 або більше наведених нижче		

Диференційна діагностика ХРСЗНП

Див. відповідний розділ в № 6 (95) 2016, стор. – 39.

Лікування ХРСЗНП

Загальний алгоритм діагностики та лікування ХРС згідно з даними доказової медицини наведено на рисунку.

Іригація сольовими розчинами

Дані щодо ефективності та безпеки іригаційної терапії сольовими розчинами наведено в попередньому розділі (див. № 6 (95) 2016, стор. 39–40).

Топічні КС

Стандартна доставка ІНКС (спреї, каплі)

Застосування інтраназальних кортикостероїдів (ІНКС) при ХРСЗНП досить ретельно вивчено. Був представлений систематичний огляд літератури низки рандомізованих контрольованих досліджень (РКД),



Рекомендації з діагностики та лікування ХРС, засновані на даних доказової медицини

в якому були проаналізовані: порівняльні дослідження ефективності ІНКС і плацебо (35 досліджень) [707, 712, 864, 972–1004]. Серед них 8 досліджень, в рамках яких порівнювали низькі та високі дози топічних КС [707, 981, 984, 987, 989, 990, 994, 997], і 3 дослідження, в яких порівнювали ефективність флютиказону пропіонат та беклометазону дипропіонату [983, 985, 993]. Також до огляду були додані 4 дослідження (рівня 2b): у 3 – вивчали активну терапію без хірургічного втручання [973, 1005, 1006] та в 1 – аналізували активну терапію з та без оперативного лікування [1007]. В 28 дослідженнях всім або майже всі пацієнтам проводили оперативне втручання на синусах, перед тим як було призначено ІНКС, або пацієнти отримували інвазивне лікування в анамнезі. В 12 дослідженнях пацієнти не мали оперативних втручань з приводу ХРС або популяція, яку вивчали, була змішаною.

Була досліджена велика кількість ІНКС-препаратів у різноманітних фармакологічних формах (спреї, аерозолі, краплі), дозах та з тривалістю застосування (від 4 до 260 тиж):

- флютиказону пропіонат – 16 досліджень [707, 864, 982, 983, 985–988, 993, 995, 996, 999, 1001, 1002, 1006, 1007];
- беклометазону дипропіонат – 5 досліджень [973, 983, 985, 993, 1005];
- бетаметазону натрію фосфат – 1 дослідження [977];
- мометазону фураат – 6 досліджень [712, 992, 994, 997, 998, 1000];
- флунізоліду – 2 дослідження [975, 976];
- будесоніду – 9 досліджень [974, 978–981, 984, 989–991];
- триамцинолону – 1 дослідження [1003].

Клінічну ефективність оцінювали за допомогою динаміки балів індивідуальних та загальних симптомів, ендоскопічної картини (НП), даних опитувальника якості життя пацієнтів з ХРС, об'єктивних даних – оцінювання нюху та прохідності назальних ходів, епізодів БА, частоти та тривалості загострень, можливості профілактики повторних оперативних втручань. Всі дослідження продемонстрували значну перевагу застосування ІНКС у формі як спреїв, так і крапель.

Було опубліковано низку критичних оглядів та метааналізів [7, 702, 1008 – 1012]. Сукупність отриманих результатів продемонструвала значну перевагу ефективності ІНКС над плацебо, незалежно від речовини, фармакологічної форми тощо, щодо клінічних симптомів, розміру НП, їх рецидивування, відновлення назального дихання. Однак було сформульовано деякі особливості ефективності застосування ІНКС за підгрупами [7]:

1. При порівнянні хірургічного статусу хворих, що отримували ІНКС: пацієнти з проведеним оперативним втручанням на навколосинових пазухах в анамнезі та без такого. Найбільшу ефективність від лікування топічними КС продемонстрували пацієнти з інвазивними втручаннями в анамнезі.
2. Метод доставки ІНКС: назальні аерозолі та сухопорошкові інгалятори продемонстрували більшу ефективність контролю клінічних симптомів, ніж назальні спреї, однак не впливали на зменшення розміру НП та відновлення носового дихання.
3. Тип КС: сучасні КС (мометазон, флютиказон, цiclesонід) були так само ефективні щодо усунення

клінічних симптомів та зменшення НП, як і старіші представники цієї групи (будесонід, беклометазон, бетаметазон, триамцинолон та дексаметазон).

Про будь-які серйозні побічні ефекти в жодному з досліджень не повідомлялось. Найбільш частими побічними ефектами були незначні носові кровотечі разом з назальним подразненням, внаслідок якого могли спостерігати свербіння у носі, чихання, сухість, ринорею. Головний біль також був частим симптомом, але зустрічався в групах плацебо з такою самою частотою і, швидше за все, був наслідком локального травмування внаслідок неправильного застосування девайсу. Не було жодних даних щодо розвитку вторинних бактеріальних або кандидозних ускладнень внаслідок застосування ІНКС. Зазначені легкі або середньої тяжкості побічні дії в цілому добре переносилися пацієнтами. Не було виявлено жодних змін внутрішньочного тиску та/або рівня кортизолу в крові/сечі на тлі навіть тривалого застосування ІНКС у тих клінічних випробуваннях, в рамках яких зазначені дослідження проводились.

Біопсія слизової оболонки носової порожнини після тривалого застосування ІНКС не продемонструвала будь-яких патологічних змін. Зокрема, атрофія слизової оболонки порожнини носа не відбувається, тому що епітелій являє собою один єдиний шар, на відміну від кератин-продукуючої багатошарової структури шкіри, який до того ж має війки, які здатні видаляти ІНКС завдяки МЦК, таким чином не відбувається тривалого контакту препарату зі слизовою оболонкою [1013–1015]. Щодо системної біодоступності, для ІНКС вона може варіювати від < 1% до 40–50% відповідно, чим вона більша, тим вищий ризик розвитку системних побічних ефектів [1016].

Нестандартна доставка ІНКС (іригація, небулізація)

Особливості нестандартної доставки топічних КС і її відмінність від традиційної вивчали в одному РКД [1017] та 5 проспективних неконтрольованих дослідженнях [719–721]. 2 дослідження були ретроспективними [1018–1019]. Більшість досліджень включала популяцію пацієнтів як з ХРСБНП, так і з ХРСЗНП, а 4 – з порушенням толерантності до аспіріну [719, 721, 1017, 1018].

У всіх 6 дослідженнях застосовували будесонід для іригаційної терапії, і в одному – небулізаційної [1019]. Комерційно доступна форма будесоніду застосовувалася off-label в 2 дозах – 250 мкг/2 мл та 500 мкг/2 мл. Таким чином доза будесоніду варіювала від 128 мкг до 1 мг. Об'єм рідини для іригації складав від 5 до 240 мл. В 4 дослідженнях всі або більшість пацієнтів мали хірургічне втручання напередодні призначення ІНКС або в анамнезі [719, 1017–1019].

Кінцевими точками дослідження були: бальна оцінка динаміки клінічних симптомів, дані ендоназальної ендоскопії (поліпи, їх розміри), опитувальника якості життя (SNOT-20, SNOT-21, SNOT-22), комп'ютерної томографії, дані щодо потреби у застосуванні системних КС, а також рівень еозинофілів в епітелії слизової оболонки носа. Внаслідок значної розбіжності даних, отриманих в результаті проведених досліджень, будь-який метааналіз провести було неможливо. В рамках одного РКД не було продемонстровано жодної переваги (ні з боку клінічних симптомів, ні об'єктивних даних) нестандартної форми застосування топічних КС. Результати інших клінічних випробувань

коливались від дослідження до дослідження, демонструючи то незначну перевагу, то жодної від нестандартних форм застосування топічних КС.

Щодо побічної дії такого застосування препаратів (будесоніду), а саме системної абсорбції та пригнічення функції наднирників [702, 1020], жодне дослідження, в якому так чи інакше досліджували ці фактори, не продемонструвало будь-яких проблем з цього приводу.

Пероральні КС

В 60 дослідженнях було описано критерії призначення системних КС в рамках терапії ХРСзНП. В згаданих роботах вивчали різні дози, тривалість застосування, а також режими комбінації з іншими препаратами. Всі ці дослідження оцінювали суб'єктивні та об'єктивні зміни перебігу ХРСзНП внаслідок різної тривалості лікування системними КС, і всі вони одногласно демонстрували позитивні результати більшості параметрів у пацієнтів, які приймали таку терапію.

В РКД під керівництвом Kroflic et al. [1022] у 40 пацієнтів порівнювали застосування перорального метилпреднізолону та топічного фуросеміду через небулайзер упродовж 7 днів напередодні оперативного втручання на навколососових пазухах. Після 7 днів терапії системними КС значно покращилися суб'єктивні та об'єктивні дані щодо назальної обструкції, нюху та виділень з носа, а також дані назальної ендоскопії, які демонструють зниження кількості еозинофілів в тканинах поліпів.

В мультицентровому подвійному сліпому РКД Van Zele et al. [1023] було рандомізовано 47 пацієнтів з ХРСзНП, які отримували метилпреднізолон перорально з поступовим зниженням дози (20 днів), доксициклін і плацебо. В результаті в групі застосування системних КС продемонстровано значне зменшення розмірів поліпів за даними назальної ендоскопії, зменшення закладеності носа, ПНЗ та відновлення нюху. Розмір НП значно зменшився в групі застосування системних КС до 8-го тижня, але на 12-му тижні після лікування різниці у порівнянні з вихідним розміром поліпів (baseline) вже не було. Також в зазначеній групі не було продемонстровано будь-якого значущого зменшення ринореї у порівнянні з плацебо, але спостерігали значне зменшення рівня еозинофілів у крові, IgE, еозинофільного катіонного протеїну (ЕКП) та IL-5. Майже у половини пацієнтів, які приймали системні КС, повідомлялось принаймні про 1 побічний ефект терапії.

В подвійному сліпому РКД Hissaria et al. [1024] було рандомізовано 41 пацієнта з ХРСзНП, які отримували 50 мг преднізолону або плацебо впродовж 14 днів. По закінченню дослідження обидві групи продемонстрували значні покращання симптомів за результатами лікарського опитування, а також RSOM scores, група застосування системних КС показала значне покращання у порівнянні з плацебо в усіх категоріях клінічної оцінки ефективності, а також об'єктивних даних, таких як назальна ендоскопія та МРТ. Окрім інсомнії – найбільш частого побічного ефекту, про яке повідомляли пацієнти, які отримували преднізолон, інших значущих побічних ефектів не спостерігали.

В рандомізованому РКД Vaidyanathan et al. [1025] було рандомізовано 60 пацієнтів з ХРСзНП, які приймали 25 мг преднізолону або плацебо. Всі пацієнти застосовували флютиказону пропіонат інтраназально в краплях (400 мкг двічі на день) упродовж 8 тиж, а потім

цей самий препарат в назальному спреї (200 мкг двічі на день) 18 тиж. В результаті терапії в групі застосування системних КС спостерігали значне покращання низки симптомів: ендоскопічної картини (зменшення розміру НП), відновлення нюху, покращання клінічних симптомів за даними опитувальника якості життя пацієнтів з ринокон'юнктивітом, а також пікового назального інспіраторного потоку (ПНП), зниження рівня ЕКП тощо. Однак ефективність і переваги застосування системного КС згодом повністю припинились вже до 28-го тижня після закінчення лікування. Щодо побічної дії, повідомлялось, що після 2-го тижня перорального застосування преднізолону спостерігали пригнічення адреналової функції і зниження активності остеобластів, які повністю відновилися після припинення застосування препарату.

Kirtsreesakul et al. [1026] провели подвійне сліпе РКД, в якому взяли участь 109 пацієнтів з ХРСзНП, які приймали 50 мг преднізолону або плацебо щоденно протягом 14 днів. Тільки група застосування системних КС мала значне покращання індексу назальної пікової експіраторної швидкості видиху та назальної ендоскопічної картини. Однак в групі застосування преднізолону частіше, ніж в групі плацебо, спостерігали такі побічні явища терапії, як гастроінтестинальні симптоми та диспепсія.

Отримані дані свідчать про виключно виняткове використання пероральних КС у пацієнтів з ХРСзНП в рамках екстреної та короткотривалої терапії. Тривале застосування системних КС не є виправданим через нетривалий ефект такої терапії та велику кількість побічних ефектів. Перевагу в довготривалій терапії (від 8 до 12 тиж) надають ІНКС.

Антибіотикотерапія

Пероральні немакролідні антибактеріальні препарати (АБП) < 3 тиж

АБП призначають в 26% випадків амбулаторних візитів пацієнтів з ХРСзНП [1028]. Ці дані засновані на загальнонаціональних даних Сполучених Штатів, і вони не відображають, чи це є диференційоване призначення АБП при загостренні ХРСзНП, чи при звичайному хронічному перебігу захворювання. В огляді, заснованому на даних доказової бази з рекомендаціями щодо застосування АБП при ХРС, що його було опубліковано у 2013 р. (Soler et al. [752]), згадано лише 6 досліджень, які вивчали короткотривале (< 3 тиж) застосування антибіотиків при ХРС. Тільки в одному з них – Van Zele et al. [1023] – був розподіл пацієнтів на таких з ХРСбНП та ХРСзНП. Авторами дослідження було продемонстровано помітне зменшення розмірів поліпів після лікування доксицикліном, але ніякого ефекту на такі симптоми, як закладеність носа, ПНП, ринорея, гіпосмія, не спостерігали. Дослідники припустили, що зменшення поліпів відбулось завдяки протизапальним властивостям доксицикліну, а також його безпосередньої антибактеріальної дії.

Noza et al. [1029] вивчали ефективність ердостерину – муколітика з антибактеріальними, антиоксидантними та протизапальними властивостями. Ердостерин призначався як в монотерапії, так і в комбінації з ІНКС. Плацебо-контролю не було. В обох групах дослідження спостерігали значне покращання симптомів за даними SNOT-22, однак найкращі результати були в групі монотерапії ердостерину. До кінця не з'ясовано, за рахунок

чого був отриманий такий позитивний результат: за рахунок антимікробної, муколітичної або інших властивостей препарату.

В цілому, не зважаючи на широке використання АБП при ХРСзНП, доказова база щодо цього є недостатньою. Через низку значних потенційних побічних ефектів застосування антибіотиків у пацієнтів з ХРСзНП поза загостренням не є рекомендованим.

Пероральні немакролідні АБП > 3 тиж

ХРСзНП в першу чергу вважається запальним захворюванням, але дотепер серед опублікованих досліджень немає тих, які б вивчали застосування немакролідних АБП більше ніж 3 тиж у пацієнтів з ХРСзНП, а отже, зазначений метод терапії не може бути рекомендований.

Макролідні антибіотики

Протизапальні властивості макролідних АБП зумовили їх вивчення у лікуванні ХРСзНП. Велика кількість когортних досліджень оцінювала вплив макролідів на розмір поліпів та їх рецидивування, особливо після ендоскопічних втручань на навколоносових синусах. З цього приводу були навіть опубліковані рекомендації потужної сили доказовості. Через свої антибактеріальні та імуномодулювальні властивості макроліди були рекомендовані для лікування ХРС; на додаток, вони здатні моделювати NF-κB-асоційовану продукцію прозапальних цитокінів [744–748]. Як стверджують результати досліджень, макроліди здатні не-алерген-опосередковано зменшувати проліферацію назальних фібробластів, продукцію колагену, а також зменшувати еозинофільну інфільтрацію в назальному епітелії та власній пластинці слизової оболонки [1030–1032].

Огляд, заснований на даних доказової бази з рекомендаціями Soler et al. [752], свідчить на користь застосування макролідів при ХРС. З досліджень, які увійшли до зазначеного огляду, жодне не вивчало ефективність макролідів у пацієнтів саме з ХРСзНП, окрім 2 РКД, а також 3 з 15 ретроспективних досліджень, які були сфокусовані саме на ХРСзНП. На результати цих досліджень можуть впливати як склад самих поліпів, так і расові та географічні чинники, які можуть обумовити нейтрофільний чи еозинофільний його фенотип.

В дослідженні Katsuta et al. [1033] пацієнти з ХРСзНП впродовж 3 міс приймали роксітроміцин в дозі 500 мг 2 рази на день, в результаті у більш ніж 50% пацієнтів було продемонстровано покращання клінічних симптомів, ендоскопічної та КТ-картини. Yamada et al. [1034] призначали кларитроміцин в дозі 400 мг щоденно впродовж 8–12 тиж та спостерігали зменшення розмірів поліпів у 40% пацієнтів. Moriyma et al. [1035] вивчали ефективність застосування еритроміцину в дозі від 400 до 700 мг щоденно впродовж 7 міс у пацієнтів з ХРСзНП після оперативних втручань. В результаті було продемонстровано покращання риноскопичної картини без будь-яких значних небажаних побічних ефектів.

Пізніше було описане ще одне РКД, яке вивчало ефективність застосування макролідних антибіотиків тільки у пацієнтів з ХРСзНП. Для того щоб оцінити ефективність та режим дозування макролідів, Varvyanskaya і Lopatin [103] включили в дослідження 66 пацієнтів з двосторонніми НП за даними назальної ендоскопії або КТ після оперативного втручання на навколоносових синусах. Пацієнтів було рандомізовано в 3 групи: група застосування кларитроміцину

в дозі 250 мг щоденно впродовж 24 тиж (n=22); група застосування кларитроміцину в дозі 250 мг щоденно впродовж 12 тиж (n=22) та контрольну (n=22). Всі учасники дослідження також отримували топічно мезазону фураат по 400 мкг щоденно та були обстежені на 6-, 12- та 24-му тижнях після хірургічного втручання.

Як в першій, так і в другій групі при обстеженні на тлі застосування кларитроміцину спостерігали покращання за всіма кінцевими точками згідно з бальною оцінкою за SNOT-20 у порівнянні з контрольною групою. Обидві групи застосування антибіотика продемонстрували також значне зменшення розмірів НП. На 24-му тижні дослідження група застосування кларитроміцину на протязі 24 тиж та група, яка приймала препарат 12 тиж, показали статистично значуще зменшення розмірів НП – 8- та 5,3-кратне відповідно у порівнянні з 1,8-кратним у контрольній групі, яка приймала тільки інтраназальний мезазону фураат. Також, згідно з даними шкали Ланда–Маккея, значне покращання спостерігали у групі більш тривалого застосування антибіотика. Нарешті, рівень ЕКП в обох групах застосування кларитроміцину значно знижувався після оперативного втручання на 12 та 24-му тижнях, що свідчить про здатність макролідів зменшувати еозинофільне запалення та запобігати рецидивам НП.

В рамках подвійного сліпого РКД Naxel et al. [761] вивчали ефективність макролідних антибіотиків як в групі пацієнтів з ХРСбНП, так і в хворих з ХРСзНП після оперативного втручання. Обидві групи пацієнтів через 3 міс застосування 250 мг еритроміцину щоденно продемонстрували покращання за даними ендоскопії на відміну від групи контролю. Цікавим є те, що у пацієнтів з ХРСбНП спостерігали більш значущу відповідь на терапію, ніж у таких з ХРСзНП.

Додаткові дані нижчого рівня доказовості підтримують застосування макролідів, а саме кларитроміцину, в різноманітних дозах та з різною тривалістю лікування. Нещодавно проведене дослідження Dabirmoghaddam et al. [1037] за участі 40 пацієнтів з тяжким поліпозом продемонструвало значне покращання за даними ендоскопічної картини у 72% пацієнтів, які приймали кларитроміцин в дозі 500 мг два рази на день. Regis et al. [1032] повідомили про статистично значуще зменшення НП у пацієнтів як з обтяженим алергоанамнезом, так і без нього, а також про значне зниження рівнів IL-8 після 8 тиж лікування кларитроміцином. Nagura et al. [755] припускають, що лікування макролідами може бути менш ефективне у зменшенні вираженості симптомів у пацієнтів з переважним еозинофільним фенотипом захворювання або у хворих з тяжкими поліпами, у яких від самого початку не проводили поліпектомію. Ichimura et al. [1038] в дослідженні продемонстрували, що застосування роксітроміцину в дозі 150 мг щоденно принаймні впродовж 8 тиж покращує перебіг ХРСзНП у 52% пацієнтів.

Щодо побічних ефектів застосування макролідних антибіотиків у пацієнтів з ХРС – див. розділ № 6 (95) 2016, стор. – 43.

Таким чином, існують дослідження з потужною доказовою базою, обмежені лише 1 РКД, в якому вивчали ефективність застосування макролідів саме у пацієнтів з ХРСзНП, і низка досліджень з низьким рівнем доказовості, які демонструють переваги застосування цієї групи препаратів одразу після перенесених

оперативних втручань на навколосинусових синусах з приводу поліпозних риносинуситів. Зазначені дослідження вивчали різні препарати групи макролідів, дози та тривалість застосування; ризики розвитку серйозних побічних дій від такої терапії не дозволяють рекомендувати рутинне призначення макролідів для лікування ХРСзНП, потрібно зважувати потенційні переваги та ризики, перед тим як рекомендувати таку терапію.

Довенні АБП

Див. розділ «Застосування довенних антибіотиків у пацієнтів з ХРСбНП» – № 6 (95) 2016, стор. – 43.

Топічні АБП

Див. розділ «Застосування топічних антибіотиків у пацієнтів з ХРСбНП» – № 6 (95) 2016, стор. – 43.

Противірикові препарати

Пероральні противірикові препарати

В Кохранівському огляді під керівництвом Sacks et al. [788] вивчалися усі РКД, в рамках яких застосовувалися пероральні противірикові препарати в лікуванні ХРС, серед досліджень тільки в одному було описано критерії включення [1039]. В згаданому дослідженні взяли участь 50 дорослих пацієнтів з ХРСзНП, у яких виявили алергічний грибковий риносинусит (АГРС) на підставі клінічних, радіологічних, гістопатологічних та лабораторних даних і яким згодом було проведено хірургічне втручання на навколосинусових синусах, після чого їх рандомізували в 5 груп. Дослідження не було заплановане, методи не описані.

На додаток до звичайної терапії, до якої входила антибактеріальна терапія, топічні КС, пацієнти застосовували ітраконазол (група А), флуконазол у вигляді назального спрею (група В), комбінацію перорального ітраконазолу та назального флуконазолу (група С), а також іригацію порожнини носа розчином флуконазолу (група D). Контрольна група (Е) приймала тільки звичайний обсяг терапії. Частота подальших рецидивів розподілилася наступним чином: група А – 66,7%, група В – 10%, група С – 14,3%, група D – 28,6%, група Е – 75%, але невідомо, чи є отримані дані статистично значущі – такої інформації не надано.

В дослідженні Kennedy et al. [379] вивчали ефективність застосування пероральних противірикових препаратів у пацієнтів з ХРС, але без надавання інформації щодо наявності поліпів. В результаті не було продемонстровано жодної переваги від застосування тербінафіну в пацієнтів з ХРС. Більше не було знайдено досліджень, в яких оцінювали ефективність застосування системних противірикових препаратів у пацієнтів з ХРСзНП.

На підставі лише одного невеликого рандомізованого, але не плацебо-контрольованого дослідження у пацієнтів з АГРС у якості одного з підвидів ХРСзНП неможливо рекомендувати системні антифунгальні препарати в рутинній практиці лікування ХРСзНП.

Топічні противірикові препарати

Кохранівський огляд під керівництвом Sacks et al. [788] аналізував усі РКД, в рамках яких призначалися топічні противірикові препарати пацієнтам з ХРС. Було проаналізовано 5 досліджень, в 4 з яких взяли участь пацієнти з ХРСзНП. У якості топічних противірикових препаратів в дослідженнях застосовували: розчин амфотерицину В (100 мкг/мл по 25 мл два рази на день), амфотерицин В у формі назального спрею

(5 мг/мл та 3 мг/мл щоденно), флуконазол у формі назального спрею, розчин флуконазолу для назальної іригації. Всі результати досліджень не продемонстрували жодної переваги від застосування зазначених топічних препаратів ані клінічно, ані за даними додаткових досліджень у порівнянні з плацебо.

На підставі отриманих даних можна стверджувати, що наразі немає доказової бази щодо ефективності застосування топічних противірикових засобів у лікуванні ХРСзНП, і вони не можуть бути рекомендованими в рутинній практиці лікування даної патології.

Топічна альтернативна терапія

До топічної альтернативної терапії відносять:

- сурфактанти;
- мед Манука;
- ксилітол;
- колоїдне срібло.

Див. розділ застосування зазначених препаратів – № 6 (95) 2016, стор. – 43-44.

Антилейкотрієнова терапія

Позитивний ефект від впливу на цистеїніл-лейкотрієни (Cys-LTs) був продемонстрований при БА, алергічному риніті та ХРСзНП. Cys-LTs – прозапальні медіатори, похідні арахідонової кислоти, які синтезуються еозинофілами та опасистими клітинами. Як підвищення їх продукції, так і активація спостерігається практично у всіх пацієнтів з аспірин-індукованими респіраторними захворюваннями (АІРЗ). Оскільки відомо, що при ХРСзНП підвищується активність Cys-LTs, доцільним є застосування антилейкотрієнових препаратів при даній патології (АЛТП). У низці досліджень вивчали ефективність терапії АЛТП у пацієнтів з ХРСзНП, результати яких було резюмовано Wentzel et al. [1041] та Smith and Sautter [1042].

Wentzel et al. [1041] представили систематичний огляд та метааналіз 12 знайдених досліджень, в яких оцінювали ефективність антилейкотрієнової терапії у пацієнтів з ХРСзНП: 5 РКД та 7 досліджень типу «серія випадків». 3 5 РКД, в яких загалом взяли участь 179 пацієнтів з ХРСзНП, у 2 РКД порівнювали ефективність антагоністу лейкотрієнових рецепторів монтелукасту з плацебо [1043, 1044], ще у 2 – ефективність монтелукасту з ІНКС [1045, 1046]; у 1 – порівнювали ефективність монтелукасту та ІНКС з монотерапією ІНКС після курсу пероральних КС [1047].

Wentzel et al. [1041] змогли скомбінувати 2 РКТ в метааналіз. Систематичний огляд і метааналіз продемонстрували, що антилейкотрієнова терапія здатна покращувати симптоми ХРСзНП у порівнянні з плацебо, але значної різниці у порівнянні із застосуванням ІНКС не було. У висновках було зазначено, що хоча АЛТП показали обмежену перевагу застосування для додаткової терапії до ІНКС, необхідне проведення подальших досліджень, для того щоб знайти більш вигідну стратегію використання даної групи препаратів.

Огляд Smith and Sautter [1042] обмежився дослідженнями англійською мовою, в яких вивчали ефективність монтелукасту при ХРСзНП. Вони визначили 5 таких досліджень, 3 з них – РКД (рівень 1b) [1043, 1046, 1047], 1 – нерандомізоване та неконтрольоване (рівень 3) [1048], 1 – фундаментальне наукове дослідження (рівень 5) [1049]. В цілому, було виявлено помірні докази ефективності монтелукасту для додаткової терапії до ІНКС. Цікавим є те, що в фундаментальному

науковому дослідженні *ex vivo* було продемонстровано, що монтелукаст у комбінації з зілеутоном – селективним інгібітором 5-ліпоксигенази – здатен краще запобігати активації опасистих клітин у пацієнтів з ХРСзНП, ніж в монотерапії [1049].

І, нарешті, ще в одному подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні вивчали зілеутон як засіб додаткової терапії до топічних та/або системних КС у пацієнтів з АРЗ [1050]. Dahlen et al. [1050] продемонстрували, що застосування зілеутону в дозі 600 мг чотири рази на день не тільки здатне покращити функцію легень, але призводить також до поліпшення нюху, зменшення ринореї та назальної обструкції. Дослідники повідомили про побічні ефекти терапії, які спостерігали у 40 пацієнтів.

Таким чином, 2 дослідження продемонстрували обмежені переваги застосування АЛТП. Ризики розвитку побічної дії терапії змінювалися в залежності від обраного препарату. Так, монтелукаст характеризувався відносно хорошим профілем безпеки на відміну від зілеутону, застосування якого було пов'язане зі значними проблемами з боку печінки.

Аспіринова десенситизація

Дотепер хірургічне втручання на навколосових пазухах залишається методом вибору у видаленні НП у пацієнтів з АРЗ. Однак у цієї частини пацієнтів рецидивування запальних змін слизової оболонки та в кінцевому рахунку – НП спостерігається дуже швидко, часто протягом декількох місяців, і високий процент пацієнтів змушені зазнавати повторного хірургічного втручання [960, 961]. Отже, існує велика потреба у альтернативних методах лікування, для того щоб оптимізувати післяопераційні результати і звести до мінімуму частоту рецидивів НП після хірургічного втручання.

Низка дослідників описали різноманітні адаптовані протоколи аспіринової десенситизації, відповідний вплив методу на вивільнення лейкотрієнів та простагландинів, а також клінічні результати [1051, 1052]. Деякі з цих протоколів відрізняються засобом застосування аспірину, особливо щодо переваг перорального або доведеного застосування під час першої фази десенситизації [1053–1055]. Найбільші протиріччя між авторами стосувалися вибору оптимальної підтримувальної дози аспірину, яка б була одночасно ефективною та добре переносилася. Дослідники сходилися в тому, що найкращим часом для початку проведення аспіринової десенситизації є період через декілька тижнів після хірургічного видалення поліпів, що може сприяти пригніченню запального процесу та впливати якнайкраще на профілактику рецидивів НП та якість життя.

Єдиним застереженням перед початком десенситизації аспірином є ретельна оцінка функції зовнішнього дихання, яка не повинна бути нижчою за 75% від очікуваного ОФВ₁ конкретного пацієнта.

У низці публікацій, в тому числі рівня Іb, на початку 1980-х років Stevenson et al. [1053, 1056] демонстрували ефективність десенситизації аспірином, застосовуючи щоденну дозу 1 300 мг. Автори спостерігали значне зменшення частоти інфекцій навколосових пазух, необхідності у повторних операціях та потреби у ІНКС під час високодозової десенситизації аспірином. Однак спостерігали також і досить тяжкі побічні

дії такого лікування: шлункові кровотечі, біль у шлунку, порушення функції нирок, диспепсичні явища, розлади системи згортання крові [950, 1056]. Такі побічні дії терапії призвели до великої кількості відсіву пацієнтів, всього лише через кілька місяців залишилося близько 50% учасників. Це є несприятливим, оскільки десенситизація пропонує потенційний терапевтичний ефект, якщо проводиться досить довгий період часу, що дає змогу нормалізувати патологічний метаболізм арахідонової кислоти. Більш ранні клінічні спостереження демонстрували, що у більшості пацієнтів терапевтичний ефект можливий тільки після 6–9 міс десенситизації, щоб його можна було також підтвердити *in vitro* [947]. Проте залишається неясним, чи переривання застосування підтримувальної дози більше ніж на 48 год здатне призвести до припинення ефекту рефрактерності і поставити під загрозу отриманий позитивний ефект в цілому. Таким чином, успішна довгострокова десенситизація повинна тривати роками, потенційно – десятиліттями, якщо залишаються переваги від її застосування.

Дані літератури щодо дозування під час тривалої десенситизації аспірином різняться за рівнем доказовості. Rozsasi et al. [1057] рекомендують як підтримувальну дозу 300 мг аспірину, що, на їхню думку, запобігає рецидивам НП та покращує нюх. Натомість у більш ранніх дослідженнях було продемонстровано очевидне зменшення рецидивування НП, покращання нюху та зменшення астма-асоційованих скарг за умови застосування підтримувальної дози аспірину 100 мг щоденно [947, 1052]. Необхідна розробка найбільш прийняттого протоколу, в якому можна було б чітко вказати найменші дози перорального аспірину, які б добре переносилися та були ефективними. Lee et al. [1058] рекомендують застосування аспірину в дозі щонайменше 325 мг 3 рази на день для оптимального контролю симптомів, однак сучасні дані стверджують, що навіть доза аспірину 650 мг на день асоційована зі значним ризиком шлункової кровотечі [1059, 1060].

В 2013 р. були опубліковані результати першого подвійного сліпого плацебо-контрольованого клінічного дослідження, в рамках якого вивчали методи десенситизації аспірином з початковою дозою 800 мг упродовж першої доби, а згодом – з підтримувальною дозою аспірину всього 100 мг щоденно. Низькодозний протокол продемонстрував прийнятний рівень безпеки: менш ніж 3% пацієнтів мали скарги на подразнення слизової шлунку, однак всі вони змогли продовжити лікування після призначення препаратів інгібіторів протонної помпи [1061].

Безпрецедентне за рівнем доказовості дослідження показало, що 100 мг аспірину в якості підтримувальної дози здатні значно зменшити ключові клінічні симптоми, такі як назальна обструкція, виділення з носа, головний біль ($p=0,001$). Якість життя впродовж 3 років спостереження в групі лікування також помітно покращилася ($p=0,03$), як і бальна оцінка, що відображає стан НП після 36 міс лікування. Таким чином, зроблені в результаті проведення цього першого дослідження рівня доказовості Іb висновки дозволяють стверджувати, що десенситизація в рамках протоколу із застосуванням аспірину в дозі 100 мг щоденно значно пригнічує активність запального процесу, а отже, сприяє значному зниженню потреби у системних КС у зазначеної

категорії пацієнтів, а також призводить до зменшення необхідності хірургічного втручання.

У недавньому огляді Klimek et al. [1062] на основі доступних на сучасному етапі клінічних та патофізіологічних даних зробили висновки, що ефективність десенситизації аспірином є доведеним, ефективним, а також безпечним методом лікування, який до того ж дає змогу знизити потребу в інших медикаментозних засобах у пацієнтів з АІРЗ. Parikh і Scadding [1054, 1063] повідомили про використання топічного назального препарату лізину у пацієнтів з аспірин-індукованою астмою. Цікавим є те, що тільки в дозі 75 мг, що застосовувалась інтраназально, препарат демонструє рівень доказовості Іb щодо впливу на рецептори цистеїніл-лейкотрієнів, і слабший рівень доказовості щодо клінічних симптомів в такому самому лікувальному режимі [1054, 1063].

У майбутніх дослідженнях потенційні відмінності або клінічних переваги застосування аспірину в дозі 100 мг проти 300 мг, або навпаки, повинні оцінюватись в рамках рандомізованих подвійних сліпих проспективних досліджень вибору оптимального режиму дозування (dose-finding trials), оскільки інтерпретація попередніх даних в доступній літературі є обмеженою внаслідок відкритого дизайну клінічних випробувань. Проведення таких досліджень необхідно для визначення найнижчих ефективних доз аспірину, які б могли застосовувати в клінічній практиці.

Однією з причин невдач десенситизації у пацієнтів з АІРЗ є те, що внаслідок порушення функції легень вони не в змозі застосовувати високі дози аспірину. Отримані нещодавно дані щодо ефективності низьких доз аспірину при проведенні десенситизації дозволяють рекомендувати даний метод терапії у пацієнтів з неконтрольованими АІРЗ.

Ускладнення ХРСЗНП

Ускладнення ХРСЗНП можна розділити на 2 патофізіологічні категорії:

- ерозії та компресія орбіт і основи черепа;

- обструкція навколоносових синусів з розвитком мукоцеле.

Ускладнення ХРСЗНП також можуть бути класифіковані на анатомічні:

- орбітальні ускладнення, які маніфестують втратою зору, розвитком проптозу, диплопії, епіфори;
- інтракраніальні ускладнення, які маніфестують розвитком менінгіту, порушеннями ментального статусу та інших форм неврологічного дефіциту.

Причиною ерозії структур решітчастої кістки (*lamina papyracea*) та основи черепа може стати тривалий ріст НП, симптоми стиснення структур орбіти та головного мозку зустрічаються вкрай рідко. Повідомлення про залучення до патологічного процесу у пацієнтів з ГРСЗНП інтракраніальних структур з розвитком менінгіту або інтракраніального абсцесу теж доволі рідкісні.

Гендерний чи етнічний вплив на розвиток ускладнень не є досконало вивченим, але існують повідомлення, що у афро-американців чоловічої статі частіше розвиваються ерозивні ускладнення [1067].

Компресійна неінфекційна невропатія зорового нерва з втратою зору зустрічається нечасто – близько 4% випадків, але можливе часткове або повне його відновлення [1068]. Формування мукоцеле у пацієнтів з ХРСЗНП зустрічається рідко, але попередні хірургічні втручання та гіперчутливість до аспірину є факторами ризику його розвитку.

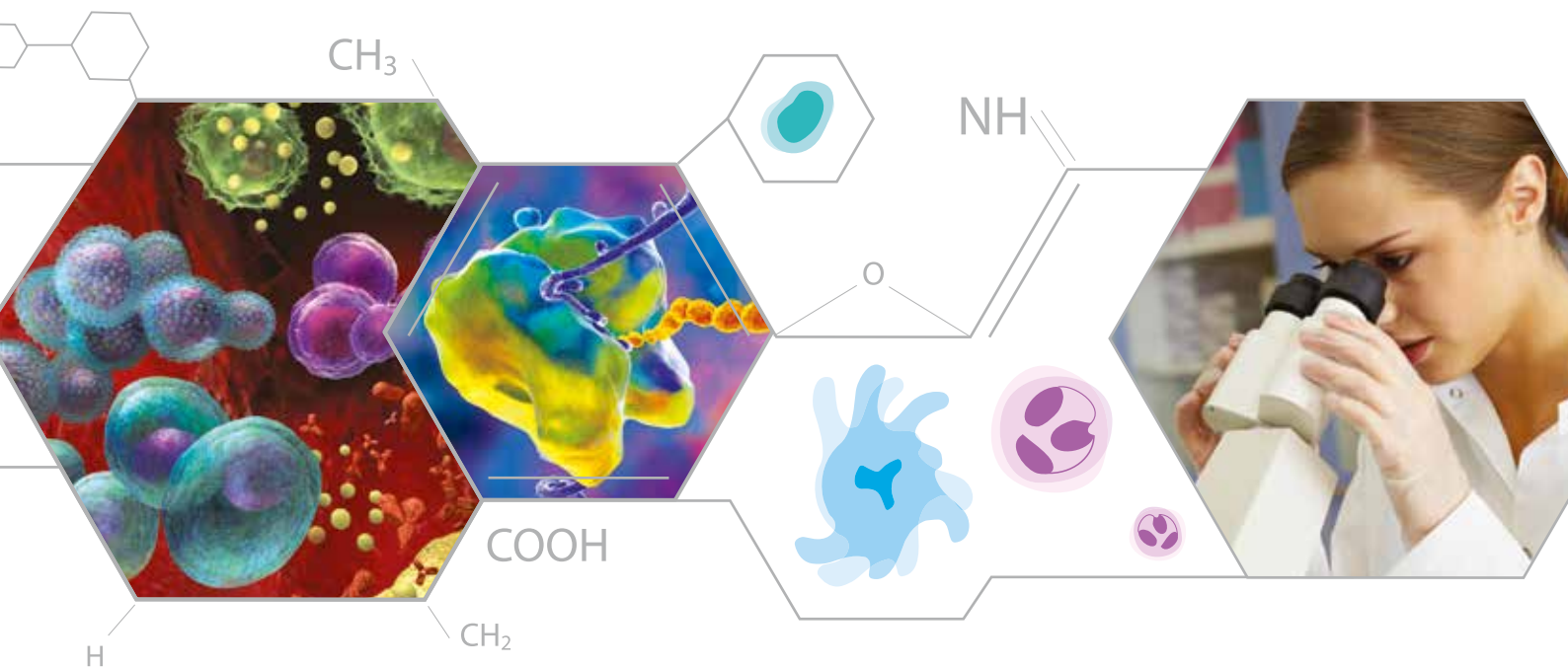
*Список літератури – у редакції.
Продовження – в наступних номерах.*

Реферативний огляд статті Richard R. Orlandi et al., «International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis», International Forum of Allergy & Rhinology, Vol. 6, No. S1, February 2016, підготувала Анна Артюх

*Повну версію дивіться на сайті:
<http://onlinelibrary.wiley.com/>*

ГРОПРИНОЗИН®

Інозин пранобекс, 500 мг



РЕАЛЬНА ДОПОМОГА ІМУННІЙ СИСТЕМІ



GEDEON RICHTER

Представництво «Ріхтер Гедеон Нрт» в Україні:
01054, м. Київ, вул. Тургенєвська, 17-Б.
Тел.: (044) 389-39-50 (51), тел./факс: 389-39-52;
e-mail: ukraine@richter.kiev.ua, www.richter.com.ua

Коротка інструкція для медичного застосування препарату ГРОПРИНОЗИН®

Склад. Таблетки: діюча речовина: інозин пранобекс; 1 таблетка містить 500 мг інозину пранобексу; допоміжні речовини: крохмаль картопляний, повідон, магнію стеарат. Сироп: 5 мл сиропу містять 250 мг інозину пранобексу (250 мг/5 мл); допоміжні речовини: метилпарагідроксибензоат (Е 218), пропілпарагідроксибензоат (Е 216), сахарин натрію, сахароза, гліцерин (Е 422), етанол 96%, ароматизатор малиновий (містить сахарозу, пропіленгліколь, етанол 96%), вода очищена. **Лікарська форма.** Таблетки. Сироп. **Фармакотерапевтична група.** Протівірусні засоби прямої дії. Код АТС J05A X05. **Показання:** інфекційні захворювання вірусної етіології у пацієнтів з нормальним і зниженим імунним статусом: грип, парагрип, гострі респіраторні вірусні інфекції, бронхіт вірусної етіології, риновірусні та аденовірусні інфекції; епідемічний паротит, кір; захворювання, викликані вірусами простого герпесу Herpes simplex типу I або Herpes simplex типу II (герпес губ, шкіри обличчя, слизової оболонки порожнини рота, шкіри рук, опорталмогерпес), підгострий склерозуючий паненцефаліт; генітальний герпес; вірусом Varicella zoster (вагінальна віста та оперізувальний лишай, у т. ч. рецидивуючий у хворих з імунodefіціткою); вірусом Епштейна-Барра (інфекційний мононуклеоз); цитомегаловірусом; папіломавірусом людини; гострий і хронічний вірусний гепатит В; хронічні рецидивуючі інфекції дихальних шляхів і сечостатевої системи у пацієнтів з ослабленим імунітетом (у т. ч. хламідіоз та інші захворювання, викликані внутрішньооклітинними збудниками). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; гострий напад подагри; гіперурикемія. **Спосіб застосування та рекомендовані дози.** Препарат приймають внутрішньо, краще після їжі, через рівні проміжки часу. **Таблетки:** грип, парагрип, гострі респіраторні вірусні інфекції: дорослі — по 2 таблетки 3–4 рази на добу; діти — добова доза із розрахунку 50 мг/кг маси тіла за 3–4 прийоми протягом 5–7 днів; у разі необхідності лікування продовжити або повторити через 7–8 днів. **Сироп:** для дітей і дорослих: дозування із розрахунку 50 мг/кг за 3 прийоми на добу. Дозовий режим розраховується, виходячи з маси тіла пацієнта: 10–14 кг — по 5 мл; 15–20 кг — по 5–7,5 мл; 21–30 кг — по 7,5–10 мл; 31–40 кг — по 10–15 мл; 41–50 кг — по 15–17,5 мл. Максимальна добова доза для дорослих — 80 мл сиропу або 8 таблеток по 500 мг (4 г інозину пранобексу). Лікування з перервами та підтримуваними дозами може тривати до 1–6 місяців. **Упаковка.** Таблетки: по 10 таблеток у блистері; по 2 (10 × 2) або по 5 (10 × 5) блистерів у картонній упаковці. Сироп: по 120 мл сиропу у флаконі; 1 флакон у картонній упаковці, в комплекті зі стаканчиком для дозування на 2,5–20 мл. **Категорія відпуску.** За рецептом. **В.п. МОЗ України:** № UA/6286/01/01 від 03.01.2012; № UA/6286/02/01 від 27.12.2013.

* Для дозування слід використовувати мірний стаканчик, який знаходиться в упаковці.

Реклама лікарського засобу. Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування. Інформація для розповсюдження серед лікарів під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів та інших наукових заходів з медичної тематики.