

## ПАТОЛОШКА СТАЊА УДРУЖЕНА С МЕДИКАМЕНТНИМ РИНИТИСОМ

Душанка МИЛОШЕВИЋ<sup>1</sup>, Љиљана ЈАНОШЕВИЋ<sup>2</sup>, Ранко ДЕРГЕНЦ<sup>1</sup>, Милан ВАСИЋ<sup>1</sup>

1. Клиничко-болнички центар „Звездара”, Београд; 2. Институт за оториноларингологију и максилофацијалну хирургију, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

Термином медикаментни ринитис („*nose-drop-nose*“) обухваћене су патолошке промене у слузници носа настале као последица злоупотребе интраназалних вазоконстрикционих лекова. Циљ рада је да се испитају патолошка стања која условљавају иницијалну локалну употребу вазоконстрикционих лекова код болесника с медикаментним ринитисом и да се утврди учесталост њиховог јављања. У проспективну студију су била укључена 92 болесника с медикаментним ринитисом. Бележени су детаљни анамнестички подаци. Сви болесници су подвргнути оториноларинголошком, микробиолошком и радиолошком прегледу, откривању еозинофилних леукоцита у секрету носа и тестирању коже пробом прик (*prick*) на стандардне инхалационе и нутриционе алергене. У нашој групи болесника с медикаментним ринитисом разлози за иницијално коришћење назалних вазоконстрикционих лекова били су: акутна респирациона инфекција код 29% болесника, перенијални ринитис неалергијског порекла код 22%, алергијски ринитис код 16%, девијација носне преграде код 13%, носносинусна полипоза код 12%, траума носа код 4% и ринитис изазван хормонским променама код 3% болесника с медикаментним ринитисом. Резултати овог рада су показали да су осим хроничних инфламационих и неинфламационих обољења носа – која се клинички манифестују перманентном интраназалном опструкцијом – и акутне инфекције горњих респирационих путева такође значајна патолошка стања која условљавају иницијалну употребу интраназалних вазоконстрикционих лекова код болесника с медикаментним ринитисом.

**Кључне речи:** интраназални вазоконстрикциони лекови, злоупотреба, патолошка стања.

### УВОД

У оквиру хетерогене групе хроничног, неинфективног ринитиса неалергијског порекла значајно место припада медикаментном ринитису, како због специфичности у етиопатогенези, тако и због релативно велике учесталости у свакодневном раду оториноларинголога. Термином медикаментни ринитис („*nose-drop-nose*“) обухваћене су патолошке промене у слузници носа које су настале као последица злоупотребе интраназалних вазоконстрикционих лекова [1]. Данас се под злоупотребом интраназалних вазоконстрикционих лекова сматра њихово дуготрајно коришћење (од седам до десет дана) [2]. Медикаментни ринитис се клинички манифестује последичним „секундарним“ едемом и отежаним струјањем ваздуха кроз носне шупљине, тзв. интраназалном опструкцијом, тахифилаксијом, хиперреактивношћу и повишеном иритабилношћу [3].

Први наговештај о могућим нежељеним ефектима дуготрајне употребе интраназалних вазоконстрикционих лекова спомиње се 1933. године [4], да би неколико година касније биле описане групе болесника „зависних“ од вазоконстрикционог средства нафазолина [5]. Следи запажање о секундарној конгестији слузнице и 1946. године Лејк уводи термин медикаментни ринитис, а 1947. године Рајан описује хистопатолошке промене на слузници носа [4].

Иако је злоупотреба интраназалних вазоконстрикционих лекова честа појава, малобројне су студије које се односе на анализу учесталости стања и обољења горњих респирационих путева, што условљава иницијалну употребу ових лекова [4].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испитају патолошка стања која условљавају иницијалну употребу интраназалних вазоконстрикционих лекова код болесника с медикаментним ринитисом и да се утврди учесталост њиховог јављања.

### МЕТОД РАДА

Ово проспективно истраживање је спроведено на Клиници за оториноларингологију Клиничко-болничког центра „Звездара“ у Београду. У испитивање су била укључена 92 болесника (48 жена и 44 мушкарца) с медикаментним ринитисом. Основно мерило за избор посматране групе болесника била је свакодневна употреба интраназалних вазоконстрикционих лекова у трајању од најмање месец дана. Дијагностички поступак је обухватао методе стандардне дијагностике (анамнеза, оториноларинголошки, микробиолошки и радиолошки преглед), кожни прик-тест на стандардне инхалационе и нутриционе алергене, као и утврђивање налаза еозинофилних леукоцита у размазу секрета носа. У оквиру анамнезе посебна пажња је посвећена перманентној интраназалној опструкцији, хиперреактивности и повећаној иритабилности с осећајем печења и сувоће у носу, као и врсти и трајању коришћења вазоконстрикционог агенса. Статистичка анализа података је обављена помоћу рачунарског програма за статистичку обраду података из библиотеке нумеричких алгоритама (*IMSL Inc.*, 1989).

## РЕЗУЛТАТИ

У ово проспективно истраживање била су укључена 92 болесника с медикаментним ринитисом, од којих су 48 жене и 44 мушкарци. Старост болесника женског пола била је од 10 до 57 година ( $\bar{X} \pm SD$ :  $28 \pm 11$ ), а старост болесника мушког пола од 13 до 69 година ( $35 \pm 12$ ). Разлика између броја болесника и старости женских и мушких болесника у испитиваној групи није била статистички значајна ( $p > 0,05$ ). Дистрибуција болесника с медикаментним ринитисом према старости и полу приказана је у табели 1.

**ТАБЕЛА 1.** Расподела учесталости болесника с медикаментним ринитисом према старости и полу.

**TABLE 1.** Age and sex distribution in patients with medicamentous rhinitis according to their age and sex.

Старост болесника (године) Patient's age (years)	Пол болесника Patient's sex		Укупно Total
	Ж F	М M	
10-19	15	4	19
20-29	14	12	26
30-39	14	18	32
40-49	3	5	8
50-59	2	3	5
60-69	0	2	2
Свега Total	8	44	92

Трајање коришћења интраназалних вазоконстрикционих лекова је приказано у табели 2. Болесници с медикаментним ринитисом су користили интраназалне вазоконстрикционе лекове у трајању од једног месеца до 48 месеци, у просеку тринаест месеци, а само један болесник их је користио 84 месеца. У испитиваној групи најчешће коришћени интраназални вазоконстрикциони агенси били су нафазолин (47), ефедрин (28) и ксилометазолин (12), код преосталих болесника (5) коришћене су остале врсте вазоконстрикционих агенаса.

Патолошка стања која доводе до иницијалне употребе интраназалних вазоконстрикционих лекова код болесника с медикаментним ринитисом прика-

**ТАБЕЛА 2.** Расподела учесталости болесника с медикаментним ринитисом према трајању коришћења интраназалних вазоконстрикционих лекова.

**TABLE 2.** Distribution of patients with medicamentous rhinitis according to duration of application of intranasal vasoconstrictors.

Трајање коришћења (месеци) Duration of application (months)	Болесници Patients	
	Број Number	Процент Percentage
1-2	30	33
3-6	25	27
7-12	17	18
13-24	9	10
25-48	10	11
49-84	1	1

зана су у табели 3. Најчешћа патолошка стања која условљавају иницијалну употребу интраназалних вазоконстрикционих агенаса су хронична обољења и стања која изазивају сталну назалну опструкцију (65). Акутне респирационе инфекције горњих респирационих путева довеле су до злоупотребе интраназалних вазоконстрикционих средстава код око 30% болесника (27). Резултати поређења показују да је употреба интраназалних вазоконстрикционих агенаса статистички значајнија код хроничних обољења и стања него код акутних обољења ( $p = 2,6 \times 10^{-3}$ ;  $< 0,01$ ).

## ДИСКУСИЈА

Резултати овог рада су показали да су акутне инфекције горњих респирационих путева и хронични, неинфективни ринитис, како алергијске, тако и неалергијске етиологије, обољења слузнице носа и параназалних шупљина, условљавале пролонгирану употребу, односно злоупотребу интраназалних ва-

**ТАБЕЛА 3.** Расподела учесталости болесника с медикаментним ринитисом према врстама патолошких стања која условљавају иницијалну употребу интраназалних вазоконстрикционих лекова.

**TABLE 3.** Distribution of patients with medicamentous rhinitis according to types of pathological conditions leading to initial application of intranasal vasoconstrictors.

Патолошка стања Pathological conditions	Болесници Patients	
	Број Number	Процент Percentage
Акутна респирациона инфекција Acute respiratory infection	27	30
Ринитис Rhinitis	9	10
Риносинуситис Rhinosinusitis	18	20
Неалергијски ринитис Nonallergic sinusitis	20	22
Вазомоторни ринитис Vasomotor rhinitis	14	15
NARES NARES	6	7
Алергијски ринитис Allergic rhinitis	15	16
Сезонски ринитис Seasonal rhinitis	5	5
Перенијални ринитис Perennial rhinitis	10	11
Девијација септума Septal deviation	12	13
Носносинусна полипоза Nasosinusual polyposis	11	12
Једнострана Unilateral	4	4
Обострана Bilateral	7	8
Траума Trauma	4	4
Хормонски дисбаланс Hormonal imbalance	3	3

зоконстрикционих лекова код највећег броја болесника с медикаментним ринитисом.

Знатан број болесника почиње са злоупотребом локалних вазоконстрикционих лекова због хроничних опструкционих тегоба изазваних неалергијским (22%) и алергијским ринитисом (16%), девијантном носном преградом (13%), носносинусном полипозом (12%), траумом носа (4%) и хормонским дисбалансом (3%). Такође, резултати овог рада указују на то да више од 29% болесника почиње са злоупотребом локалних вазоконстрикционих лекова због интраназалне опструкције настале у току акутних вирусних инфекција горњег респирационог пута, иако претходно није било интраназалне опструкције. Ови резултати су у сагласности с резултатима других аутора [2, 4]. Болесници с пролонгираном респирационом инфекцијом, нарочито у случају бактеријске суперинфекције, настављају да користе интраназалне вазоконстрикционе лекове више од десет дана. Најзад их користе само ноћу зато што им назална опструкција ремети сан. Данас је, међутим, познато да медикаментни ринитис настаје у истој мери независно од тога да ли се вазоконстрикциони лек користи једном или три пута дневно [2].

Примена интраназалних вазоконстрикционих лекова, с једне стране, смањује едем респирационе слузнице и повећава проток ваздуха кроз нос, а, с друге стране, смањује проток крви у слузници носа и изазива локалну анемију [6-8]. У едематозној слузници носа пожељна би била изолована вазоконстрикција кавернозних синуса, али због вазоконстрикционог ефекта на артеријске и венске крвне судове проток крви у слузници није нормалан [9]. Ова својства крвних судова јасно указују на то да до данас није откривено средство које би било идеалан интраназални вазоконстриктор.

Патофизиологија медикаментног ринитиса још није јасна, али је познато неколико могућих патогених фактора, као што су секундарни едем, тахифилаксија, хиперреактивност и повишена иритабилност слузнице носа [10-12].

Секундарни едем, или хиперемија (*rebound effect*), почиње неколико сати после употребе локалног вазоконстрикционог лека и највише је изражен после употребе адреналина. Једно од могућих објашњења за секундарни едем у случају употребе адреналина и ефедрина је вазодилатација, која настаје као последица бета-адренергијске стимулације, јер ови лекови делују и на алфа-адренергијске рецепторе и на бета-адренергијске рецепторе [6]. Деривати имидазолина (оксиметазолин и ксилометазолин), који се данас најчешће користе, јесу првенствено алфа-два-адренергијски агонисти, тако да се бета-адренергијском стимулацијом не може објаснити појава секундарног едема у овом случају. Међутим, указано је на могућност да је едем интерстицијум у слузници носа одговоран за настанак секундарног едема [2]. У прилогу овом ставу говори и електронско-микроскопска студија слузнице носа код зеца. Наиме, показало се да после две недеље употребе локалних вазоконстрикционих лекова циљне почињу да губе нормалну структуру микроту-

була. Недељу дана касније већина циљна је уништена. Епител показује типичну едемску инфилтрацију, која настаје због повећане пропустљивости ендотела и базалне мембране крвних судова ламине propriје [13]. Поред токсичног дејства на циљне [14], локални вазоконстрикциони лекови супримишу циклус у слузници носа, што може да траје и до шест месеци после престанка примене [15].

Код болесника с медикаментним ринитисом утврђена је и толеранција, или тахифилаксија, што значи да се ефикасност примењене дозе вазоконстрикционог лека смањује после поновљеног коришћења и огледа се смањеним ефектом и краћим трајањем деконгестије слузнице [3]. Механизам тахифилаксије може да буде објашњен високом концентрацијом агониста на рецепторским местима која доводе до нисходне регулације адренергијских рецептора крвних судова. Ово може да изазове смањени одговор алфа-адренергијских рецептора глатких мишића крвних судова на егзогене алфа-адренергијске агонисте, али и на ендogene катехолаmine који учествују у нормалној физиолошкој регулацији тонуса крвних судова. Ова толеранција је реверзибилна и неколико месеци после прекида коришћења локалних вазоконстрикционих лекова њихов деконгестивни ефекат се поново јавља [16].

Указано је на то да се хиперреактивно стање слузнице носа услед коришћења локалних вазоконстрикционих лекова развија за релативно кратко време, тако да се благо повишена хиперреактивност носа на хистамин запажа већ после десетак дана коришћења [17]. Интересантно је поменути да се назална хиперреактивност, настала у медикаментном ринитису, одржава у повишеном нивоу и до шест месеци после престанка коришћења локалних вазоконстрикционих лекова [16].

Повећана назална иритабилност с осећајем печења и сувоће у носу често је својство дуготрајне употребе локалних вазоконстрикционих лекова. Сматра се да је за повишену иритабилност и реактивност слузнице носа одговорна и продужена употреба бензалконијум-хлорида [18, 19, 21, 22], чија је улога у спречавању размножавања бактерија и гљивица у растворима за интраназалну примену [20].

## ЗАКЉУЧАК

Резултати овог испитивања су показали да су најчешћа патолошка стања која условљавају иницијалну употребу интраназалних вазоконстрикционих лекова код болесника с медикаментним ринитисом хронична инфламациона и неинфламациона обољења носа, која се клинички манифестују перманентном назалном опструкцијом.

Такође, велики број болесника с медикаментним ринитисом почиње са злоупотребом интраназалних вазоконстрикционих лекова због интраназалне опструкције у току акутних инфекција горњих респирационих путева, иако претходно није било интраназалне опструкције.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Blue JA. Rhinitis medicamentosa. *Ann Allergy* 1968; 22:425.
2. Graf P, Hallén H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezaril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol (Stockl)* 1995; 115:71-5.
3. Graf P. Long-term use of oxy- and xylomethazoline nasal spreys induces rebound swelling, tolerance and nasal hyperreactivity. *Rhinology* 1996; 34:9-13.
4. Toohill RJ, Lehman RH, Grossman TW, Belson TP. Rhinitis medicamentosa. *Laryngoscope* 1981; 91:1614-21.
5. Malm L, Långgård A. Vasokonstrictors. In: Mygind N, Naclerio RM, (Eds). *Allergic and Non-Allergic Rhinitis*. Munksgaard, Copenhagen 1993.
6. Malm L. Pharmacological background to decongesting and anti-inflammatory treatment of rhinitis and sinusitis. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1994; 515 (Suppl):53-6.
7. Andersson KE, Bende M. Adrenoceptors in the control of human nasal mucosal blood flow. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1984; 93: 179-82.
8. Bende M, Loth S. Vascular effects of topical oxymetazoline on human nasal mucosa. *J Laryngol Otol* 1986; 100:285-8.
9. Hamels K, Clement PAR. De congestiecapaciteit van twee frequent gebruikte topische nasale decongestiva bij gezonde proefpersonen: vergelijkende studie. *Acta Oto-Rhino-Laryngol (Belg)* 1994; 48:265-9.
10. Graf P, Hallén H, Juto JE. The Pathophysiology and treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin Otolaryngol* 1995; 20(3):224-9.
11. Janošević Lj, Janošević S, Krejović B. Functional criteria of rhinitis medicamentosa. In: Ribari O, Hirschberg A (Eds). *EUFOS. Monduzzi, Bologna* 1996; 247-50.
12. Janošević Lj, Mitrović K, Krejović B, Janošević S. Functional diagnosis of rhinitis medicamentosa. *Rev Laryng Otol Rhinol* 1998; 109(Suppl):130.
13. Talaat M, Belal A, Aziz T, Mandour M, Maher A. Rhinitis medicamentosa: Electron microscopic study. *J Laryngol Otol* 1981; 95: 125-31.
14. Dudley JP, Cherry JD. Effects of topical nasal decongestants on the cilia of a chicken embryo tracheal organ culture system. *Laryngoscope* 1978; 88:110-6.
15. Maran AGD. Differential diagnosis of perennial rhinitis. *Rhinology* 1991; 11:13-9.
16. Graf P, Hallén H. One year follow up of patients with rhinitis medicamentosa after vasoconstrictor withdrawal. *Am J Rhinol* 1997; 11(1):67-72.
17. Graf P, Juto JE. Histamine sensitivity in the nasal mucosa during four-week use of oxymetazoline. *Rhinology* 1994; 32(3):123-6.
18. Graf P, Hallén H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride and placebo nasal spreys. *Laryngoscope* 1996; 605-9.
19. Graf P, Hallén H, Juto JE. Benzalkonium chloride in a decongestant nasal spray aggravates rhinitis medicamentosa in healthy volunteers. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(5):395-400.
20. Mygind N. *Nasal Allergy*. 2nd ed. Blackwell scientific, Oxford 1979.
21. Janošević Lj, Stanković P, Janošević S, Krejović B. Nasal airflow and resistance measurement in long-term abuse of topical vasoconstrictors. *J Japan Rhinol Soc* 1991; 30(1):224.
22. Janošević Lj, Janošević S. Rebound effect in patients with topical vasoconstrictor abuse. In: *Proceedings of the XIV world Congress of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery*. Kugler and Ghedini, Amsterdam 1991; 1783-4.

## PATHOLOGICAL CONDITIONS ASSOCIATED WITH RHINITIS MEDICAMENTOSA

Dusanka MILOSEVIC<sup>1</sup>, Ljiljana JANOSEVIC<sup>2</sup>, Ranko DERGENC<sup>1</sup>, Milan VASIC<sup>1</sup>

1. Zvezdara Department of Otorhinolaryngology, University Hospital Centre, Belgrade;  
2. Institute of Otorhinolaryngology and Maxillofacial Surgery, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

## ABSTRACT

Rhinitis medicamentosa („nose-drop-nose“) is a term used for pathological condition of the nasal mucous membrane that results from long-term abuse with intranasal vasoconstrictors. The aim of this work was to examine what lead the patients with nosedropnose rhinitis to the initial usage of intranasal vasoactive drugs. In this prospective study, 92 patients with rhinitis medicamentosa were included. The evaluation of all study subjects comprised the history, ORL, microbiological and radiological examination, skin prick tests with a battery of routine respiratory and nutritive allergens and nasal cytology. The results of this study showed that the pathological conditions for initial use of intranasal vasoactive drugs were: acute upper respiratory infections in 29.3%, vasomotor rhinitis in 21.7%, allergic rhinitis in 16.3%, deviated nasal septum in 13.0%, nasal polyposis in 12%, rhinitis induced by mechanical trauma in 4.4%, and hormonal

rhinitis in 3.3% of patients with rhinitis medicamentosa. In conclusion, the most common pathological conditions for developing rhinitis medicamentosa were chronic inflammatory and structural diseases manifested by permanent nasal obstruction as well as acute upper respiratory infections are.

**Key words:** intranasal vasoconstrictors, abuse, pathological conditions.

Dušana MILOŠEVIĆ  
Kliničko-bolnički centar „Zvezdara“  
Rifata Burdževića 31, 11000 Beograd  
Tel: 011 340 70 33  
Faks: 011 418 962