

Dušanka Milošević<sup>1</sup>Zoran Ivanković<sup>1</sup>Lidija Burazer<sup>2</sup><sup>1</sup> Klinika za uho, nos i grlo, KBC "Zvezdara", Beograd<sup>2</sup> Zavod za imunologiju i virusologiju Torlak, Beograd

## Rinitis izazvan lekovima

### Ključne reči

medikamentni rinitis  
intranazalni vazokonstriktori  
zlorupotreba

### Sažetak

Terminom medikamentni rinitis (*nose-drop-nose*) obuhvaćene su patološke promene na nivou sluzokože nosa nastale kao posledica zlorupotrebe intranazalnih vazokonstriktornih lekova. Cilj rada je da se ispita koja oboljenja nosa najčešće dovode do inicijalne upotrebe lokalnih vazokonstriktornih lekova kod bolesnika s medikamentnim rinitisom i da se utvrdi učestalost njihovog javljanja. **Metod.** Prospektivna studija uključuje 92 bolesnika s medikamentnim rinitisom. Beleženi su detaljni anamnestički podaci. Svi bolesnici su podvrgnuti otorinolaringološkom, mikrobiološkom i radiološkom pregledu, utvrđivanju prisustva eozinofila u nazalnom sekretu i kutanom prik testiranju na standardne inhalacione i nutritivne alergene. **Rezultati.** U grupi bolesnika s medikamentnim rinitisom, razlozi za inicijalno korišćenje nazalnih vazokonstriktornih lekova su bili akutna respiratorna infekcija kod 27 (29,3%), perenijalni nealergijski rinitis kod 20 (21,7%), alergijski rinitis kod 15 (16,3%), devijacija nosne pregrade kod 12 (13%), nosno-sinusna polipoza kod 11 (12%), trauma nosa kod 4 (4,4%) i rinitis izazvan hormonskim promenama kod 3 (3,3%). **Zaključak.** Rezultati su pokazali da su pored hroničnih inflamatornih i neinflamatornih oboljenja nosa, koja se klinički manifestuju permanentnom nazalnom opstrukcijom, i akutne infekcije gornjih respiratornih puteva značajan faktor koji dovodi do inicijalne upotrebe intranazalnih vazokonstriktornih lekova kod bolesnika s medikamentnim rinitisom.

### Uvod

U zavisnosti od načina upotrebe, odnosno mehanizma dejstva leka, u okviru rinitisa izazvanog upotrebom lekova razlikujemo tri podgrupe.

Prva podgrupa - rinitis izazvan prolongiranim upotrebom, odnosno zlorupotrebom intranazalnih vazokonstriktornih lekova i kokaina koji dovode do promena u normalnom funkcionisanju sluzokože nosa i nastanka klasičnog medikamentnog rinitisa.<sup>1</sup>

Druga podgrupa - rinitis koji nastaje kao neželjeni efekat sistemske primene lekova - antihipertenzivi i različite vrste antidepresiva.

Treća podgrupa - rinitis koji nastaje kao neželjena reakcija na nivou sluzokože nosa u okviru medikamentne i hemijske intolerancije nesteroidnih antiinflamatornih lekova, prehrambenih boja i konzervanasa.

Medikamentni rinitis zauzima značajno mesto u svakodnevnom radu i otorinolaringologa i lekara opšte medicine zbog specifične etiopatogeneze i zbog visoke učestalosti. Terminom medikamentni rinitis (*nose-drop-nose*) obuhvaćene

su patološke promene na nivou sluzokože nosa, koje su nastale kao posledica zlorupotrebe intranazalnih vazokonstriktornih lekova.<sup>1</sup> Danas se pod zlorupotrebom intranazalnih vazokonstriktornih lekova smatra njihovo korišćenje koje traje duže od 7-10 dana.<sup>2</sup> Medikamentni rinitis se klinički manifestuje sekundarnim edemom, odnosno nazalnom opstrukcijom, tahifilaksijom, hiperreaktivnošću i povišenom iritabilnošću.<sup>3</sup>

Prvi nagoveštaj o mogućim neželjenim efektima dugotrajne upotrebe intranazalnih vazokonstriktornih lekova pojavljuje se 1933. godine,<sup>4</sup> da bi nekoliko godina kasnije bile opisane grupe pacijenata koji su bili "zavisni" od nafazolina.<sup>5</sup> Sledi zapažanje o sekundarnoj kongestiji sluzokože i 1946. godine Lake uvodi termin medikamentni rinitis, a sledeće godine Ryan opisuje histopatološke promene u sluzokoži nosa.<sup>4</sup>

Iako je zlorupotreba intranazalnih vazokonstriktornih lekova česta pojava, malobrojne su studije koje se odnose na analizu učestalosti stanja i oboljenja gornjih respiratornih puteva, koja dovode do inicijalnog korišćenja ovih lekova.<sup>4</sup>

## Cilj rada

Cilj rada je da se ispita koja oboljenja nosa dovode do inicijalne upotrebe intranazalnih vazokonstriktornih lekova kod bolesnika s medikamentnim rinitisom i da se utvrdi učestalost njihovog javljanja.

## Metod

Prospektivno istraživanje je sprovedeno u Klinici za otorinolaringologiju Kliničko bolničkog centra "Zvezdara". Ispitivanje je obuhvatilo 92 bolesnika, 48 žena i 44 muškarca s medikamentnim rinitisom.

Osnovni kriterijum za izbor posmatrane grupe bolesnika je svakodnevna upotreba intranazalnih vazokonstriktornih lekova u trajanju od najmanje tri meseca.

Dijagnostički postupak je obuhvatao metode standardne dijagnostike (anamneza, otorinolaringološki, mikrobiološki i radiološki pregled), kožni prik test na standardne inhalacione i nutritivne alergene, kao i utvrđivanje prisustva eozinofila u razmazu nazalnog sekreta. U okviru anamneze, posebna pažnja je posvećena postojanju permanentne nazalne opstrukcije, hiperreaktivnosti i povećane iritabilnosti sa osećajem pečenja i suvoće u nosu, kao i vrsti i dužini korišćenja vazokonstriktornog agensa.

Statistička analiza podataka je obavljena računarskim programom za statističku obradu podataka iz biblioteke numeričkih algoritama IMSL (IMSL Inc., 1989).

## Rezultati

U ovo prospektivno istraživanje je bilo uključeno 92 bolesnika s medikamentnim rinitisom, 48 žena i 44 muškarca. Starost žena se kretala od 10-57 godina ( $\bar{X} \pm sd$ ;  $28 \pm 11$  god.) a muškaraca od 13-69 godina ( $\bar{X} \pm sd$ ;  $35 \pm 12$  god.). Razlika između broja  $p(=0.758) > 0.05$  i starosti  $p(=0.990) > 0.05$  ženskih i muških bolesnika u posmatranoj grupi nije bila statistički značajna. Distribucija bolesnika prema starosti i polu je prikazana u tabeli 1.

Tabela 1. Raspodela učestalosti bolesnika s medikamentnim rinitisom prema starosti i polu

| Starost bolesnika<br>(godine) | Pol bolesnika |       | Ukupno |
|-------------------------------|---------------|-------|--------|
|                               | Ženski        | Muški |        |
| 10-19                         | 15            | 4     | 19     |
| 20-29                         | 14            | 12    | 26     |
| 30-39                         | 14            | 18    | 32     |
| 40-49                         | 3             | 5     | 8      |
| 50-59                         | 2             | 6     | 5      |
| 60-69                         | 0             | 5     | 2      |
| Svega                         | 48            | 44    | 92     |

Trajanje korišćenja intranazalnih vazokonstriktornih lekova je prikazano u tabeli 2. Bolesnici s medikamentnim rinitisom su koristili intranazalne vazokonstriktorne lekove u trajanju od jednog do 48 meseci, prosečno  $13 \pm 8$  meseci, a samo jedan bolesnik ih je koristio 84 meseca.

Tabela 2. Raspodela učestalosti bolesnika s medikamentnim rinitisom prema trajanju korišćenja intranazalnih vazokonstriktornih lekova

| Trajanje korišćenja<br>(meseci) | Broj bolesnika |       |
|---------------------------------|----------------|-------|
|                                 | N°             | %     |
| 1-2                             | 30             | 32.61 |
| 3-6                             | 25             | 27.17 |
| 7-2                             | 17             | 18.48 |
| 13-24                           | 9              | 9.78  |
| 25-48                           | 10             | 10.87 |
| 49-84                           | 1              | 1.09  |

U našoj grupi bolesnika, najčešće korišćeni intranazalni vazokonstriktorni agensi su bili nafazolin (47), efedrin (28) i ksilometazolin (12), dok je pet bolesnika koristilo ostale vrste vazokonstriktornih agenasa.

Oboljenja nosa koja dovode do inicijalne upotrebe intranazalnih vazokonstriktornih lekova kod bolesnika s medikamentnim rinitisom su prikazani u tabeli 3.

Tabela 3. Raspodela učestalosti bolesnika s medikamentnim rinitisom prema etiološkim faktorima koji dovode do inicijalne upotrebe vazokonstriktornih lekova

| Etiološki faktor              | Broj bolesnika |       |
|-------------------------------|----------------|-------|
|                               | N°             | %     |
| Akutna respiratorna infekcija | 27             | 29.35 |
| Rinitis                       | 9              | 9.78  |
| Rinosinuzitis                 | 18             | 19.57 |
| Nealergijski rinitis          | 20             | 21.74 |
| Vazomotorni rinitis           | 14             | 15.22 |
| NARES                         | 6              | 6.52  |
| Alergijski rinitis            | 15             | 16.30 |
| Sezonski rinitis              | 5              | 5.43  |
| Perenijalni rinitis           | 10             | 10.87 |
| Devijacija septuma            | 12             | 13.04 |
| Nosnosinusna polipoza         | 11             | 11.97 |
| Jednostrana                   | 4              | 4.35  |
| Obostrana                     | 7              | 7.62  |
| Trauma                        | 4              | 4.35  |
| Hormonski disbalans           | 3              | 3.25  |

Najčešća oboljenja koja dovode do inicijalne upotrebe intranazalnih vazokonstriktornih agenasa su hronična oboljenja i stanja koja izazivaju permanentnu nazalnu opstrukciju (65). Akutne infekcije gornjih respiratornih puteva su dovele do zloupotrebe intranazalnih vazokonstriktora kod oko 30% (27) bolesnika. Rezultati poređenja pokazuju da je učestalost javljanja hroničnih oboljenja i stanja, koja dovode do inicijalne upotrebe intranazalnih vazokonstriktornih agenasa statistički visokoznačajno češća  $p=2,6(10^3) < 0.01$  od učestalosti akutnih oboljenja.

## Diskusija

Rezultati ovog rada su pokazali da su akutne infekcije gornjih respiratornih puteva i hronični, neinfektivni rinitis kako alergijske, tako i nealergijske etiologije oboljenja sluzokože nosa i paranazalnih šupljina, koja dovode do prolongirane upotrebe, odnosno zloupotrebe intranazalnih vazokonstriktornih lekova kod najvećeg broja bolesnika s medikamentnim rinitisom.

Značajan broj pacijenata počinje sa zloupotrebom lokalnih vazokonstriktornih lekova zbog hroničnih opstruktivnih tegoba izazvanih nealergijskim (21,7%) i alergijskim rinitisom (16,3%), deviranom nosnom pregradom (13,0%), nosnosinusnom polipozom (12,0%), traumom nosa (4,4%) i hormonskim disbalansom (3,3%). Preko 29% pacijenata počinje sa zloupotrebom lokalnih vazokonstriktornih lekova zbog nazalne opstrukcije nastale u toku akutnih virusnih infekcija gornjeg respiratornog puta iako prethodno nisu imali nazalnu opstrukciju. Ovi rezultati su u saglasnosti s rezultatima drugih autora.<sup>2,4</sup> Pacijenti s prolongiranom respiratornom infekcijom i naročito u slučaju bakterijske superinfekcije, nastavljaju da koriste intranazalne vazokonstriktorne lekove duže od deset dana i na kraju ih koriste samo noću, jer im nazalna opstrukcija remeti san a poznato je da se medikamentni rinitis razvija u istoj meri, nezavisno od toga da li se vazokonstriktorni lek koristi jednom ili tri puta dnevno.<sup>2</sup>

Primena intranazalnih vazokonstriktornih lekova izaziva smanjenje edema respiratorne sluzokože i povećanu prohodnost vazduha kroz nos i dovodi do smanjenog protoka krvi u sluzokoži nosa i lokalne anemije.<sup>6,7,8</sup> U edematoznoj sluzokoži nosa poželjna bi bila izolovana vazokonstrikcija kavernoznih sinusa, ali zbog vazokonstriktornog efekta na arterijske i venske krvne sudove ne dolazi do normalizovanja protoka krvi u sluzokoži.<sup>9</sup> Ove karakteristike krvnih sudova jasno ukazuju da do danas nije pronađen agens koji bi bio idealan intranazalni vazokonstriktor.

Patofiziologija medikamentnog rinitisa je još uvek nejasna, ali je poznato nekoliko mogućih patogenih faktora, kao što su sekundarni edem, tahifilaksija, hiperreaktivnost i povišena iritabilnost sluzokože nosa.<sup>10</sup> Sekundarni edem ili hiperemija (*rebound effect*) počinje nekoliko sati posle upotrebe lokalnih vazokonstriktornih lekova i najviše je izražen posle upotrebe adrenalina. Jedno od mogućih objašnjenja za sekundarni edem u slučaju adrenalina i efedrina je vazodilatacija, koja nastaje kao posledica  $\beta$ -adrenergičke stimulacije jer oni deluju i na  $\alpha$  i na  $\beta$ -adrenergičke receptore.<sup>6</sup> Derivati imidazolina (*oksimetazolin* i *ksilometazolin*) koji se danas najčešće koriste, prvenstveno su  $\alpha_2$ -adrenergički agonisti, tako da  $\beta$ -adrenergička stimulacija ne može da objasni sekundarni edem u ovom slučaju. Međutim, ukazano je na mogućnost da je intersticijalni edem u sluzokoži nosa odgovoran za nastanak sekundarnog edema.<sup>2</sup> U prilog ovog stava govori elektronsko-mikroskopska studija sluzokože nosa zeca, koja je pokazala da posle dve nedelje

upotrebe lokalnih vazokonstriktornih lekova, cilije počinju da gube normalnu strukturu mikrotubula, koji se pojavljuju u deformisanim, homogenim grupama. Nedelju dana kasnije, većina cilija je uništena. Epitel pokazuje karakterističnu edematoznu infiltraciju, koja nastaje zbog povećane permeabilnosti endotela i bazalne membrane krvnih sudova lamine propriae.<sup>11</sup> Pored toksičnog dejstva na cilije,<sup>12</sup> lokalni vazokonstriktorni lekovi dovode do suprimacije nazalnog ciklusa koja može da se zadrži i do šest meseci posle prestanka terapije.<sup>13</sup>

U bolesnika s medikamentnim rinitisom utvrđeno je i postojanje tolerancije ili tahifilaksije, što znači da se efikasnost date doze vazokonstriktornog leka smanjuje posle ponovljenog davanja. Manifestuje se smanjenim efektom i kraćim trajanjem dekongestije sluzokože.<sup>3</sup> Mehanizam tahifilaksije može biti objašnjen visokom koncentracijom agonista na receptorskim mestima, koja dovodi do nishodne regulacije adrenergičkih receptora krvnih sudova. Ovo može da izazove smanjeni odgovor  $\alpha$ -adrenergičkih receptora glatkih mišića krvnih sudova na egzogene  $\alpha$ -adrenergičke agoniste, ali i na endogene katecholamine koji učestvuju u normalnoj fiziološkoj regulaciji tonusa krvnih sudova. Ova tolerancija je reverzibilna, i nekoliko meseci po prekidu korišćenja lokalnih vazokonstriktornih lekova njihov dekongestivni efekat je ponovo prisutan.<sup>14</sup>

Ukazano je da se hiperreaktivno stanje sluzokože nosa kod korišćenja lokalnih vazokonstriktornih lekova razvija za relativno kratko vreme, tako da se blago povišena nazalna hiperreaktivnost na histamin zapaža već posle desetak dana korišćenja.<sup>15</sup> Interesantno je pomenuti da se nazalna hiperreaktivnost nastala u medikamentnom rinitisu održava na povišenom nivou i do šest meseci po prestanku korišćenja lokalnih vazokonstriktornih lekova.<sup>14</sup>

Povećana nazalna iritabilnost sa osećajem pečenja i suvoće u nosu su česte karakteristike dugotrajne upotrebe lokalnih vazokonstriktornih lekova. Smatra se da je za povišenu iritabilnost i reaktivnost sluzokože nosa odgovorna i prolongirana upotreba prezervansa benzalkonium hlorida,<sup>16</sup> čija je uloga u sprečavanju razmnožavanja bakterija i gljivica u rastvorima za intranazalnu primenu.

## Zaključak

Rezultati ovog rada su pokazali da najčešće hronična inflamatorna i neinflamatorna oboljenja nosa, koja se klinički manifestuju permanentnom nazalnom opstrukcijom, dovode do inicijalne upotrebe intranazalnih vazokonstriktornih lekova kod bolesnika s medikamentnim rinitisom.

Takođe, veliki broj bolesnika s medikamentnim rinitisom počinje sa zloupotrebom intranazalnih vazokonstriktornih lekova zbog opstrukcije nastale u toku akutnih infekcija gornjih respiratornih puteva iako prethodno nisu imali nazalnu opstrukciju.

Medikamentni rinitis predstavlja klasičan primer stanja koje zahteva da sva pažnja lekara bude usmerena ka

sprečavanju nastanka oboljenja. Za prevenciju ovog oblika rinitisa prvenstveno je važno racionalno propisivanje, adekvatan izbor vrste, oblika i načina aplikacije intranazalnih

vazokonstriktornih lekova, kao i stalna edukacija pacijenata da bi se iskorenili pojava nekritičnog samoinicijativnog korišćenja ovih lekova za sve vrste nazalne opstrukcije.

Dusanka Milosevic<sup>1</sup>

Zoran Ivankovic<sup>1</sup>

Lidija Burazer<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ENT Clinic, "Zvezdara" University Hospital Center, Belgrade

<sup>2</sup> Institute of immunology and virology Torlak, Belgrade

## Drug induced rhinitis

### Key words

Rhinitis medicamentosa

Intranasal vasoconstrictors

Abuse

### Abstract

Rhinitis medicamentosa (*nose-drop-nose*) is a term used for pathological condition of the nasal mucous membrane resulting from long-term abuse of intranasal vasoconstrictors. The aim of this work was to examine the nasal disorders leading the patients with rhinitis medicamentosa to the initial usage of intranasal vasoactive drugs. **Method.** 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. **Results** showed that the ethiological factors for initial use of intranasal vasoactive drugs were: acute upper respiratory infections in 27 (29.3%); vasomotor rhinitis in 20 (21.7%); allergic rhinitis in 15 (16.3%); deviated nasal septum in 12 (13%); nasal polyps in 11 (12%); rhinitis induced by mechanical trauma in 4 (4.4%); and hormonal rhinitis in 3 (3.3%) of patients with rhinitis medicamentosa. **Conclusion.** This study demonstrated that chronic inflammatory and structural diseases manifested by permanent nasal obstruction and acute upper respiratory tract infections are most common initial factors for developing rhinitis medicamentosa.

### Literatura

1. Blue JA. Rhinitis medicamentosa. *Ann. Allergy*, 1968;pp 226-425.
2. Graf P, Hallen 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 xylometazoline 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, Ånggård A. Vasoconstrictors. In *Allergic and non-allergic Rhinitis*. Eds. Mygind N, Naclerio RM. 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, Lotfi S. Vascular effects of topical oxymetazoline on human nasal mucosa. *J Laryngol Otol*, 1986;100:285-8.
9. Hamels K, Clement P.A.R. De congestiecapaciteit van twee frequent gebruikte topische nasale decongestiva bij gezonde proefpersonen: vergelijkende studie. *Acta oto-rhinolaryngol (Belg)*, 1994;48:265-9.
10. Graf P, Hallen H, Juto JE. The Pathophysiology and treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin Otolaryngol*, 1995;20(3):224-9.
11. Talaat M, Belal A, Aziz T, Mandour M, Maher A. Rhinitis medicamentosa: Electron microscopic study. *J. Laryngol. Otol.*, 1981;95:125-31.
12. Dudley J.P., Cherry J.D. Effects of topical nasal decongestants on the cilia of a chicken embryo tracheal organ culture system. *Laryngoscope*, 1978;88:110-6.
13. Maran A.G.D. Differential diagnosis of perennial rhinitis. *Rhinology*, 1991;11:13-9.
14. Graf P, Hallen H. One year follow up of patients with rhinitis medicamentosa after vasoconstrictor withdrawal. *Am. J. Rhinol*, 1997;11(1):67-72.
15. Graf P, Juto J.E. Histamine sensitivity in the nasal mucosa during four-week use of oxymetazoline. *Rhinology*, 1994;32(3):123-6.
16. Graf P, Hallen H. Effect on the nasal mucosa of long-term treatment with oxymetazoline, benzalkonium chloride and placebo nasal spreys. *Laryngoscope*, 1996;pp 605-9.