

**В.В. Шиленкова**

Ярославская государственная медицинская академия

## Что мы знаем о безопасности интраназальных кортикостероидов?

**Contacts:**

Shilenkova Viktoriya Viktorovna, PhD, professor of the Department of Otolaryngology of Yaroslavl' State Medical Academy

**Address:** 5, Revolyutsionnaya Street, Yaroslavl', RF, 150000, **Tel.:** (4852) 30-56-41, **e-mail:** vikt@rambler.ru

**Article received:** 13.03.2012, **Accepted for publication:** 12.04.2012

*Анализ 62 литературных источников и клинических исследований, основанных на принципах доказательной медицины, позволил авторам статьи заключить, что современные интраназальные глюкокортикостероиды обладают хорошим профилем безопасности и могут широко использоваться для лечения аллергических и воспалительных заболеваний носа и околоносовых пазух как у взрослых, так и у детей.*

**Ключевые слова:** интраназальные глюкокортикостероиды, мометазон, безопасность, эффективность.

122

Интраназальные (или топические) глюкокортикостероиды (ИнГКС) представляют собой группу синтетических гормонов, предназначенных для нанесения на слизистую оболочку полости носа, и оказывают противоаллергическое и противовоспалительное действие, что проявляется снижением клеточной инфильтрации в зоне воспаления, проницаемости стенок сосудов и секреции слизи [1–3].

В настоящее время в многочисленных исследованиях доказана высокая эффективность ИнГКС в терапии целого ряда болезней верхних дыхательных путей: аллергического ринита (АР), острого и хронического гнойного риносинусита, полипозного риносинусита [4–14]. Так, M. Benninger с соавт., проанализировав 54 рандомизированных, плацебоконтролируемых исследования, в которых участвовало более 14 тыс. взрослых пациентов и 1580 детей, страдающих АР, пришли к выводу, что интраназальные глюкокортикостероиды оказывают более выраженный эффект в отношении назальных симптомов ринита по сравнению с оральными и интраназальными антигистаминными препаратами [15]. Кроме того, в последнее время ИнГКС позиционируют не только как препараты, эффективно справляющиеся с назальными симптомами, но и как средства для

устранения глазных симптомов аллергического ринита. Во многих работах отмечается, что это класс-эффект ИнГКС [16, 17].

В настоящее время топические стероиды находят все большую популярность в практике педиатра, причем не только в лечении АР, но и распространенных ассоциированных с ним состояний. Имеются, например, исследования, которые демонстрируют эффективность ИнГКС при гипертрофии глоточной миндалины [18–20], секреторном отите на фоне аллергического ринита [21].

Первым топическим (назальным) стероидом был беклометазона дипропионат, прочно вошедший в практику лечения аллергического ринита в 70-х гг. прошлого века. В настоящее время в России зарегистрировано 5 интраназальных глюкокортикостероидов: беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказона дипропионат, флутиказона фуруат и мометазона фуруат. Их противовоспалительная активность зависит от ряда факторов, в частности от степени сродства к глюкокортикоидному рецептору; липофильности, обеспечивающей лучшее преодоление мембраны клетки; вязкости; комплаентности пациента; удобства дозирующего устройства и способности больного правильно им пользоваться. Вопрос

**V.V. Shilenkova**

State Budget Educational Institution of Higher Professional Education «Yaroslavl State Medical Academy of the Ministry of Health and Social Development» of Russia Federation

## What do we know about the safety of nasal corticosteroids?

*Analysis of articles and clinical studies conducted in accordance with the principles of evidence-based medicine allows making a conclusion that new nasal corticosteroids have a favorable of safety profile and they can be widely used for the management of allergy and inflammatory diseases of nose and paranasal sinuses in adults and childhood.*

**Key words:** intranasal corticosteroids, safety, efficacy.

о преимуществах того или иного ИнГКС в купировании воспалительных процессов в полости носа и околоносовых пазухах до сих пор остается весьма дискуссионным [22–24].

Помимо указанных выше различий, топические формы ГКС имеют разный уровень биодоступности, от которого непосредственно зависит наличие побочных эффектов. Самая высокая биодоступность у беклометазона дипропионата — 44%. На втором месте — будесонид (34%). Наиболее низкой биодоступностью характеризуются современные ИнГКС: флутиказона пропионат (< 2%), флутиказона фуруат (< 0,5%) и мометазона фуруат (< 0,1%). Несмотря на долгую историю применения топических стероидов, совершенствование структур молекул, направленное на повышение их противовоспалительной активности, исключение возможности неблагоприятного воздействия на гипоталамическую систему человека, внушительный опыт использования на практике, назначение их по-прежнему вызывает опасение как у пациентов (и родителей), так и у многих врачей.

В 2010 г. в официальном журнале Европейского общества оториноларингологов «European archives of otorhinolaryngology» была опубликована статья С. Cingi и М. Songu (Турция) «Перспективы назальных стероидов: знания и отношения», в которой авторы заметили, что, несмотря на широкое применение ИнГКС в клинической практике, частота их назначения растет непропорционально числу случаев аллергического ринита [25]. При анкетировании врачей и их пациентов, страдающих АР, авторы установили, что большинство опрошенных оказались недостаточно осведомлены о безопасности ИнГКС. Поэтому озабоченность по поводу возможных системных эффектов интраназальных глюкокортикостероидов привела к позиционированию их как препаратов второй линии выбора. Причем это в одинаковой мере касалось как больных, так и врачей. Хотя и те и другие признавали ведущую роль ИнГКС в терапии аллергического ринита, тем не менее, многие предпочитали использовать более безопасные, по их мнению, лекарственные средства.

Нами проанализировано более 50 литературных источников, которые содержат те или иные сведения об использовании ИнГКС, большинство из них свидетельствуют о хорошей переносимости топических стероидов [23, 26–29]. Еще в 1977 г. Н.М. Brown с соавт. представили пятилетний опыт длительного и многократного назначения беклометазона дипропионата у 315 больных с АР [26]. Авторы подсчитали, что в общей сложности терапия составила 534 пациенто-лет без каких-либо доказательств побочных эффектов. Через 20 лет R. J. Davies и H. S. Nelson обобщили результаты 20 клинических исследований эффективности мометазона фуруата в сравнении с другими ИнГКС [23]. Исследования проводились в различных странах мира, в них участвовало более 6000 пациентов с сезонной и круглогодичной формой аллергического ринита. Доказана хорошая переносимость мометазона фуруата в рекомендуемых дозировках, в т.ч. и при длительном применении, что крайне важно, поскольку во многих случаях больным требуется именно длительное назначение этой группы препаратов. Интересно, что на таком репрезентативном клиническом материале не было зафиксировано ни одного случая развития атрофических процессов в полости носа. Напротив, продемонстрировано восстановление слизистой оболочки до нормальной структуры.

В настоящее время бесспорным является факт отсутствия реального воздействия большинства ИнГКС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему человека [30, 31]. Причем это в равной мере касается не только современных лекарственных средств, таких как флутиказона пропионат, мометазона фуруат и флутиказона фуруат, но и так называемых «старых» топических стероидов, за исключением беклометазона. Результаты многочисленных исследований, проводившихся у детей, свидетельствуют, что применение ИнГКС в терапевтических дозах не влияет на рост ребенка. Достаточно упомянуть работы S. M. Gawchik и С. L. Saccar, а также S. Weinstein с соавт., посвященные ретроспективному анализу длительного, в течение 6–12 мес, использования триамцинолона ацетонида у детей младшего возраста [32, 33]. Авторами не было зафиксировано замедления роста детей, в равной степени как и снижения прибавки в весе. Не отмечено и подавления функции коры надпочечников, что подтверждено результатами измерения уровня кортизола в сыворотке крови.

Подобные исследования были выполнены в отношении других ИнГКС [4, 6, 24, 28, 34–38]. Доказано отсутствие влияния будесонида, мометазона фуруата, флутиказона пропионата и флутиказона фуруата не только на содержание кортизола в крови и моче, но и на уровень остеокальцина — информативного маркера формирования кости [16, 31, 39]. Лишь беклометазона дипропионат можно считать потенциально опасным для детского возраста. D. P. Skoner с соавт. на примере использования этого препарата у детей в возрасте 6–9 лет в течение 52 нед показали, что он достоверно замедляет рост ребенка [40]. Поэтому нужно регулярно следить за динамикой роста детей, длительно получавших ИнГКС, вне зависимости от того, какой препарат был выбран для терапии [41]. Соответствующее предупреждение вносят в инструкции препаратов, относящихся к классу ИнГКС.

M. Zitt с соавт. на примере мометазона фуруата попытались объяснить системную безопасность стероида изначально низкой растворимостью препарата в воде [42]. По мнению авторов, уникальное свойство мометазона фуруата позволяет лишь малой части действующего вещества проникнуть через слизистую оболочку полости носа в кровотоки. По-видимому, именно этот факт явился пусковым моментом в рекомендации добавлять ИнГКС в терапию первой линии АР у беременных в случаях тяжелого течения заболевания. Терапия триамцинолоном, флутиказоном и мометазоном оказалась эффективной в отношении улучшения симптомов аллергического ринита и не вызвала развития аномалий у родившихся младенцев [43]. Хотя в отношении большинства топических стероидов значимые научные исследования по изучению возможного тератогенного эффекта отсутствуют. Важно обратить внимание врачей на требования регулирующих инстанций разных стран к составлению инструкций по применению. Если какой-либо побочный эффект был зарегистрирован для одного представителя конкретного класса препаратов, то регулирующие инстанции обычно требуют включать предупреждение о возможности этого побочного эффекта в инструкции всех препаратов данного класса, даже если при применении других препаратов этот побочный эффект никогда не наблюдался.

Стандартным требованием к инструкции является также упоминание об отсутствии качественных клинических исследований или достоверных данных о применении

препарата у беременных и о действии на развивающийся плод. Естественно, что клинические исследования препаратов, не предназначенных для применения исключительно у беременных, не проводятся у этой категории лиц по этическим соображениям. Поэтому данные о тератогенности, репродуктивной токсичности и возможности применения у беременных ограничиваются исследованиями *in vitro* у животных, данными о женщинах, у которых во время клинического исследования случилась незапланированная беременность, и данными, полученными в результате отслеживания случаев беременности при применении препаратов в реальной клинической практике.

Частота возможных побочных эффектов в реальной клинической практике, а также в условиях применения на фармацевтическом рынке (так называемый опыт постмаркетингового применения) определяется следующим образом: возникновение побочных эффектов с частотой  $\geq 1/10$  (т.е.  $\geq 10\%$ ) классифицируется как «очень часто»; с частотой  $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$  (т.е.  $\geq 1\%$ , но  $< 10\%$ ) — как «часто»; с частотой  $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$  (т.е.  $\geq 0,1\%$ , но  $< 1\%$ ) — как «нечасто»;  $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$  (т.е.  $\geq 0,01\%$ , но  $< 0,1\%$ ) — как «редко», менее  $1/10000$  ( $< 0,01\%$ ) — «очень редко». Указываются также единичные случаи побочных эффектов, когда-либо зарегистрированные во время применения препарата. Важно помнить, что развитие во время применения препарата побочных эффектов не всегда отражает прямую причинную связь. Необходимо обращать внимание на сравнение частоты побочных эффектов при применении препарата с их частотой при применении плацебо, в качестве которого при изучении ИнГКС обычно используется физиологический раствор. При применении плацебо в таком же ингаляционном устройстве также возможны побочные эффекты за счет механического воздействия носика ингалятора и некоторого раздражающего действия вводимого неактивного раствора.

Как и при назначении практически любого лекарственного средства, побочные эффекты от применения ИнГКС все же возможны. Считается, что они возникают в 5–10% случаев и одинаковы для всех представителей этой группы препаратов [44]. Но частота их между разными препаратами может значительно варьировать. В большинстве случаев побочные эффекты носят характер нежелательных явлений, свойственных не только ИнГКС, но и другим лекарственным препаратам, применяемым интраназально. Наиболее распространенными являются чихание, кашель, зуд, жжение и сухость в полости носа, ощущение дискомфорта в глотке, головная боль [33, 45–47]. В большинстве случаев эти явления обусловлены индивидуальными особенностями пациента, слабо выражены и не требуют отмены препарата. Частота побочных эффектов может также зависеть от ингаляционного устройства (возможность механического травмирования слизистой оболочки) и неактивных составляющих препарата (эксципиентов). Предварительная беседа с больным или родителями о возможности возникновения неприятных ощущений в полости носа и глотке после ингаляции топического стероида позволяет в большинстве случаев избежать негативной реакции на прием препарата.

Среди осложнений ИнГКС в литературе упоминаются ларингит, носовые кровотечения, кандидоз полости носа [6, 48]. Однако их частота во многих случаях соизмерима с частотой этих нежелательных явлений при применении плацебо, а по данным некоторых исследований,

даже ниже, чем плацебо. Например, С.Е. Vaena-Cagnani и Р. Patel, наблюдая за детьми в возрасте 3–11 лет, страдающими круглогодичным аллергическим ринитом, установили, что по истечении 4 нед ежедневного применения мометазона фуруата носовое кровотечение имело место в 4% случаев, в то время как после приема плацебо — у 5% детей [49].

До настоящего времени возникают вопросы о действии ИнГКС, содержащих консервант бензалкония хлорид, на мерцательный эпителий [50]. Действительно, в нескольких исследованиях *in vitro*, т.е. в культурах клеток слизистой оболочки носа животных и человека, было показано некоторое уменьшение частоты биения ресничек при нанесении на клетки растворов препаратов, содержащих бензалкония хлорид (мометазона фуруат, флутиказона пропионат) [51, 52]. Экспериментальные данные важны для понимания потенциально возможных эффектов лекарственных средств. Однако следует учесть, что описанные эксперименты *in vitro* проводились в культуре клеток, т.е. в ситуации, когда клетки лишены такого важнейшего защитного фактора как слизь, и невозможно учесть действия других факторов — анатомических особенностей, действия различных медиаторов и т.д. В то же время в длительных исследованиях *in vivo* не было выявлено отрицательного воздействия ИнГКС на реснитчатый эпителий, поэтому совершенно обоснованно можно говорить об отсутствии отрицательного влияния ИнГКС при лечении этими препаратами. В частности, Е. Minshall с соавт. сравнили гистологическую картину слизистой оболочки полости носа до и после годичного применения мометазона фуруата у взрослых [53]. Анализ биоптатов показал отсутствие каких-либо атрофических изменений эпителия. Авторами доказано, что даже длительное использование препарата не вызывает формирования в слизистой оболочке воспалительных процессов. Более того, мометазона фуруат способствовал восстановлению целостности эпителиального покрова полости носа и редукции клеточных инфильтратов, в т.ч. и эозинофильных.

Одним из вызывающих наибольшее опасение у врача и пациента побочных эффектов ИнГКС является перфорация носовой перегородки [33, 54]. Механизм ее развития неизвестен и, к сожалению, это осложнение недостаточно описано в литературе. В связи с этим следует отметить статью шведских ученых А. Cervin и М. Andersson, которые, обследовав 32 пациента с перфорацией носовой перегородки, обратившихся в клинику в течение 5 лет, пришли к выводу, что только в 11 случаях заболевание можно было связать с терапией стероидами [55]. Преимущественно это были женщины (10 случаев из 11) молодого возраста (19–49 лет). По данным авторов, риск развития перфорации возрастает при длительном приеме ИнГКС, наличии деформации носовой перегородки, одновременном использовании вазоконстрикторов, а также при отсутствии контроля врача за пациентом. Большинство больных на фоне приема ИнГКС испытывали выраженную сухость в носу, у них наблюдались эпизоды носовых кровотечений. Однако они продолжали использовать препарат.

По мнению разных авторов, причиной перфораций носовой перегородки в большинстве случаев служит неправильное применение ингаляционного устройства: направление струи препарата не в сторону латеральной стенки полости носа, а на носовую перегородку. Избежать осложнения позволяет предварительное

обучение пациента или родителей технике нанесения спрея на слизистую оболочку полости носа и предпочтительное применение водных растворов топических стероидов [56].

Интересными также представляются работы, посвященные изучению влияния топических стероидов на орган зрения, в частности потенцирование развития глаукомы и катаракты. Приведем лишь некоторые из этих трудов. В 2001 г. J. Dibildox описал результаты длительного, в течение года, применения мометазона фууроата у детей с персистирующим АР и с достоверной точностью доказал отсутствие изменений на сетчатке глаза и влияния препарата на внутриглазное давление [57]. Впоследствии к тем же выводам пришел P. H. Ratner с соавт. в подобном исследовании [58]. Аналогичные данные были получены в отношении других, не менее популярных среди оториноларингологов топических стероидов — флутиказона пропионата и флутиказона фууроата [16, 59]. Таким образом, доказано, что современные ИнГКС не провоцируют развитие катаракты и глаукомы.

Часто пациентов интересует влияние лекарственных препаратов на общее состояние организма. В 1993 г. L. Agertoft соавт. доказали, что применение ИнГКС существенно не влияет на жизненно важные функции человека, о чем свидетельствуют данные электрокардиограммы и лабораторных исследований, выполненных у пациентов, длительно использовавших мометазона фууроат [37].

С недавнего времени Европейским консенсусом по риносинуситам и назальным полипам (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps, EPOS, 2007) интраназальные глюкокортикостероиды рекомендованы как препараты выбора для лечения острого риносинусита в качестве адьювантной терапии с системными антибиотиками (в России — с 12-летнего возраста). При легких формах заболевания, без признаков тяжелой бактериальной инфекции, топические стероиды (мометазона фууроат) могут применяться и в виде монотерапии, с большим успехом заменяя антибиотики [13]. Неизбежным является вопрос о возможной провокации развития инфекции в околоносовых пазухах (ОНП) в ответ на применение ИнГКС. Однако имеется достаточное число работ, указывающих на отсутствие каких-либо доказа-

тельств «вредного» воздействия топических стероидов, использующихся в терапевтических дозах, на микрофлору слизистых оболочек. Одним из ярких исследований в этом направлении явились работы Е. О. Meltzer с соавт. [13, 58]. В значительном (981 пациент с острым риносинуситом) рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании авторами доказано, что мометазона фууроат даже в удвоенной дозировке не вызывает суперинфекции и не провоцирует обострения воспалительного процесса в ОНП. Более того, в работе канадских ученых (M. Desrosiers с соавт.) показано, что мометазона фууроат способствует снижению бактериальной колонизации слизистой оболочки у больных, перенесших хирургические вмешательства на ОНП, что, по-видимому, связано с уменьшением отека и улучшением дренажной функции носа [60].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ИнГКС широко используются как у взрослых, так и у детей для лечения аллергического ринита и других заболеваний полости носа и околоносовых пазух. Широкое применение этого класса препаратов основано на сочетании их эффективности, хорошей переносимости и безопасности. При необходимости долгосрочного применения ИнГКС важным для врача становится обучение пациентов и/или родителей правильной технике ингаляций, а также обсуждение потенциальных побочных эффектов препаратов, разъяснение отсутствия действия ИнГКС на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, органы зрения и другие важные органы и функции организма, а также разъяснение безопасности использования ИнГКС одновременно с ингаляциями у больных бронхиальной астмой и преимуществ одновременного назначения этих препаратов для достижения контроля астмы. Каждый пациент должен знать о возможных побочных эффектах интраназальных глюкокортикостероидов. Рассматривать каждую клиническую ситуацию всегда необходимо индивидуально. В случае применения ИнГКС непосредственная польза от топического стероида в большинстве случаев превышает потенциальные риски, а сама терапия позволяет избежать возможных осложнений и последствий АР и риносинуситов у детей.

### REFERENCES

- Gushchin I. S. *Allergicheskoe vospalenie i ego farmakologicheskii kontrol'* [Allergic Inflammation and its Pharmacological Monitoring]. Moscow, Farmarus print, 1998. 252 p.
- Gushchin I. S., Il'ina N. I., Pol'ner S. A. *Allergicheskii rinit: metodicheskoe posobie* [Allergic Rhinitis: Guideline]. Moscow, 2002. 68 p.
- Karpova E. P. *Lechenie allergicheskogo rinita u detei* [Treatment of Allergic Rhinitis in Children]. Moscow, GEOTAR-Media, 2007. 192 p.
- Stjarne P. et al. A randomized controlled trial of mometasone furoate nasal spray for the treatment of nasal polyposis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2006; 132 (2): 179–185.
- Benninger M. S., Ahmad N., Marple B. F. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 129: 739–750.
- Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. *Am. J. Otolaryngol.* 2008; 29 (6): 403–413.
- Small C. B. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (6): 1275–1281.
- Penagos M. et al. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy.* 2008; 63 (10): 1280–1291.
- Given J. T. Fluticasone furoate nasal spray is effective and well tolerated for perennial allergic rhinitis in adolescents and adults. *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2010; 24 (6): 444–450.
- Klossek J. M. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of sinusitis or acute rhinosinusitis. *Rev. Laryngol. Otol. Rhinol.* 2007; 128 (3): 187–192.
- Jankowski R. et al. Long-term study of fluticasone propionate aqueous nasal spray in acute and maintenance therapy of nasal polyposis. *Allergy.* 2009; 64 (6): 944–950.
- Mabry R. L. Intranasal steroid injection during pregnancy. *South Med. J.* 1980; 73: 1176–1179.
- Meltzer E. O., Bachert C., Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116 (6): 1289–1295.
- Anolik R. Mometasone furoate improves nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis in adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (4): 406–412.
- Benninger M. et al. Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of

- efficacy for nasal symptoms by class. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104 (1): 13–29.
16. Rosenblut A. Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Allergy.* 2007; 62 (9): 1071–1077.
  17. Martin B.G. Optimal dose selection of fluticasone furoate nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2007; 28: 216–225.
  18. Garashchenko T.I. *Vestnik otorinolaringologii — Bulletin of Otolaryngology.* 2005; 3: 66–69.
  19. Berlucchi M., Tomenzoli D. Intranasal steroid therapy in inflammatory nasal-sinus pathology in pediatric age. *Minerva Pediatr.* 2009; 61 (3): 323–331.
  20. Demain J.C., Goetz D.W. Pediatric adenoidal hypertrophy and nasal airways obstruction: reduction with aqueous nasal beclomethasone. *Pediatrics.* 1995; 95 (3): 355–364.
  21. Cengel S., Akyol M.U. The role of nasal steroids in treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006; 70: 639–645.
  22. Small P. et al. A comparison of triamcinolone acetonide nasal aerosol spray and fluticasone propionate aqueous solution spray in the treatment of spring allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100 (5): 592–595.
  23. Davies R.J., Nelson H.S. Once-daily mometasone furoate nasal spray: efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin. Ther.* 1997; 19 (1): 27–38.
  24. Herman H. Once-daily administration of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: a comparative review of efficacy, safety, patient preference, and cost. *Am. J. Rhinol.* 2007; 21: 70–79.
  25. Cingi C., Songu M. Nasal steroid perspective: knowledge and attitudes. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2010; 267 (5): 725–730.
  26. Brown H.M., Storey G., Jackson F.A. Beclomethasone dipropionate aerosol in treatment of perennial and seasonal rhinitis: a review of five years' experience. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1977; 4 (Suppl. 3): 283–286.
  27. Jacobs R. et al. Effectiveness of fluticasone furoate 110 microg once daily in the treatment of nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents sensitized to mountain cedar pollen. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25 (6): 1393–1401.
  28. Toogood J.H. Efficacy of safety of concurrent use of intranasal flunisolide and oral beclomethasone aerosols in treatment of asthmatics with rhinitis. *Clin. Allergy.* 1982; 12 (1): 95–105.
  29. Luskin A.T. Is there a role for aerosol nasal sprays in the treatment of allergic rhinitis: a white paper? *Allergy Asthma Proc.* 2011; 32 (2): 168–177.
  30. Wilson A.M. Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1998; 102: 598–604.
  31. Zhuang H., Wen W. Clinical observation on intranasal budesonide in chronic nonallergic rhinitis. *Lin. Chuang Er. Bi. Yan. Hou. Ke. Za. Zhi.* 2006; 20 (2): 67–69.
  32. Weinstein S. et al. Efficacy and safety of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray in children aged 2 to 5 years with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (4): 339–347.
  33. Gawchik S.M., Saccar C.L. A risk-benefit assessment of intranasal triamcinolone acetonide in allergic rhinitis. *Drug Saf.* 2000; 23 (4): 309–322.
  34. Schenkel E.J. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000; 105: 22.
  35. Pitsios C. Efficacy and safety of mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylactic treatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2006; 96 (5): 673–678.
  36. Tripathy I. et al. HPA axis safety of fluticasone furoate nasal spray once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009; 20 (3): 287–294.
  37. Agertoft L. Nasal powder administration of budesonide for seasonal rhinitis in children and adolescents. *Ped. Allergy Immunol.* 1993; 4: 152–156.
  38. Vaidyanathan S., Barnes M., Lipworth B.J. Comparative safety and efficacy of 2 formulations of fluticasone aqueous nasal spray in persistent allergic rhinitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (1): 76–83.
  39. Galant S.P. Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in 2- and 3-year-old patients. *Pediatrics.* 2003; 112 (1): 96–100.
  40. Skoner D.A. et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics.* 2000; 105: 23.
  41. Baena-Cagnani C.E. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. *Drug Saf.* 2004; 27 (12): 883–898.
  42. Zitt M., Kosoglou T., Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. *Drug Saf.* 2007; 30 (4): 317–326.
  43. Keles N. Treatment of allergic rhinitis during pregnancy. *Am. J. Rhinol.* 2004; 18 (1): 23–28.
  44. Suissa S. et al. Inhaled and nasal corticosteroids use and the risk of fracture. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169: 83–88.
  45. Clissold S.P., Heel R.C. Budesonide. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs.* 1984; 28 (6): 485–518.
  46. Mosges R. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in the treatment of chronic rhinosinusitis. *Adv. Ther.* 2011; 28 (3): 238–249.
  47. Bekowitz R.B. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy and Asthma Proc.* 1999; 20: 167–172.
  48. Berlucchi M., Pedruzzi B. Intranasal Mometasone Furoate for treatment of allergic rhinitis. *Therapeutics.* 2010; 2: 761–769.
  49. Baena-Cagnani C.E., Patel P. Efficacy and long-term safety of mometasone furoate nasal spray in children with perennial allergic rhinitis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (9): 2047–2055.
  50. Jacobs R. et al. Weather/temperature-sensitive vasomotor rhinitis may be refractory to intranasal corticosteroid treatment. *Allergy Asthma Proc.* 2009; 30 (2): 120–127.
  51. Berg O., Lie K., Steinsvag S. The effect of decongestive nosedrops on human respiratory mucosa in vitro. *Laryngoscope.* 1994; 104: 1153–1158.
  52. Hofmann T., Wolf G., Koidl B. In vitro Untersuchungen über die Wirkung vasokonstriktorischer Nasentropfen auf das Flimmerepithel der menschlichen Nasenschleimhaut. *Laryngol. Rhinol. Otol.* 1995; 74: 564–567.
  53. Minshall E. et al. Assessment by nasal biopsy of long-term of mometasone furoate aqueous nasal spray (Nasonex) in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 1998; 118: 648–654.
  54. Devillier P. Pharmacology of glucocorticoids and ENT pathology. *Presse Med.* 2001; 30: 59–69.
  55. Cervin A., Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation — an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology.* 1998; 36: 128–132.
  56. Kurbacheva O.M., Il'ina N.I. *Ros. allergol. zhurnal — Russian allergological journal.* 2006; 2: 71–80.
  57. Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001; 108: 54–58.
  58. Ratner P.H., Meltzer E.O., Teper A. Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for 1-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009; 73 (5): 651–657.
  59. Schafer T. et al. Therapeutic Index (TI) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology.* 2011; 49: 1–9.
  60. Desrosiers M. et al. Intranasal corticosteroid use is associated with lower rates of bacterial recovery in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2007; 136 (4): 605–609.