

Donosowe glikokortykosteroidy w leczeniu alergicznego nieżytu nosa

Intranasal glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis

MAGDALENA ARCIMOWICZ

Katedra i Klinika Otolaryngologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
Zakład Alergologii i Immunologii Klinicznej SPCSK WUM, Warszawa

Streszczenie

Alergiczny nieżyt nosa jest niezwykle częstą, przewlekłą chorobą górnych dróg oddechowych, na którą chorują miliony ludzi na świecie, zarówno dorosłych, jak i dzieci, w istotny sposób wpływającą na jakość życia pacjentów, ich codzienną aktywność i choroby współistniejące, w tym astmę. Zgodnie z polskimi badaniami epidemiologicznymi ECAP, w Polsce na alergiczny nieżyt nosa cierpi prawie 9 milionów mieszkańców naszego kraju, co powoduje, że schorzenie to nie jest już tylko problemem medycznym, ale istotnym elementem szeroko pojętego zdrowia publicznego. Główne objawy tego IgE-zależnego zapalenia błony śluzowej nosa to: kichanie, wydzielina nosowa, świąd i niedrożność nosa. Większość pacjentów w sposób zadowalający odpowiada na farmakoterapię. Zgodnie z najnowszymi wytycznymi, przy wyborze leczenia należy uwzględnić nasilenie i czas trwania objawów, wiek pacjenta oraz choroby współistniejące. Należy zalecać ponadto, jeśli to możliwe, unikanie znanych alergenów i czynników drażniących. Z uwagi na przewlekły charakter schorzenia, leczenie farmakologiczne powinno cechować się bezpieczeństwem, skutecznością oraz łatwością stosowania. Glikokortykosteroidy donosowe wykazują największą skuteczność i dlatego powinny być zalecane jako leki pierwszego wyboru zarówno w okresowym ANN o nasileniu umiarkowanym/ciężkim, jak i w każdym przewlekłym alergicznym nieżycie nosa, szczególnie jeśli objawy są uporczywe, dominuje blokada nosa i wpływają one niekorzystnie na jakość życia pacjenta. U niektórych pacjentów nie udaje się osiągnąć całkowitego ustąpienia objawów, uzyskując jedynie częściową kontrolę choroby, co może wynikać m.in. z braku lub niedostatecznych zaleceń dotyczących odpowiedniego leczenia przeciwzapalnego, czyli za pomocą glikokortykosteroidów donosowych.

Słowa kluczowe: *alergiczny nieżyt nosa, leczenie, glikokortykosteroidy donosowe, jakość życia*

Summary

Allergic rhinitis is a common chronic respiratory disease that affects millions of individuals, both children and adults, their quality of life, productivity, and other comorbid conditions, including asthma. According to Polish epidemiological data, almost 9 million people suffer from allergic rhinitis in our country. Consequently, it becomes not only a medical, but also a public health problem. The main symptoms of this IgE-dependent inflammation of nasal mucosa are: sneezing, itchy nose, rhinorrhoea and nasal congestion (blockage). Most cases of allergic rhinitis successfully respond to pharmacotherapy. According to the latest guidelines, the allergic rhinitis treatment is based on the severity and duration of symptoms, on the patient's age and consideration of intercurrent diseases. Patients should be also advised to avoid known allergens and triggers (if it is possible) and be educated about their disease and environmental factors. Given the chronic nature of the condition the pharmacological treatment should be safe, effective and easily administered. Intranasal glucocorticosteroids are the most effective treatment and are recommended as the first-line therapy for mild to moderate disease, both intermittent and persistent, especially if the symptoms are troublesome, with predominantly nasal blockage and affect patient's quality of life. In meta-analyses, intranasal corticosteroids are superior to other treatments, have a good safety profile, and treat all symptoms of allergic rhinitis effectively. In some allergic patients, despite the treatment, the disease becomes only partly controlled. This may result from the lack of symptom-oriented treatment, especially the lack or inadequate anti-inflammatory treatment with intranasal glucocorticosteroids.

Keywords: *allergic rhinitis, treatment, intranasal glucocorticosteroids, quality of life*

© *Alergia Astma Immunologia* 2016, 21 (1): 33-43

www.alergia-astma-immunologia.pl

Przyjęto do druku: marzec 2016

Adres do korespondencji / Address for correspondence

Dr n. med. Magdalena Arcimowicz

Katedra i Klinika Otolaryngologii WUM

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

e-mail: magdalena.arcimowicz@wum.edu.pl

Alergiczny nieżyt nosa jest niezwykle częstą, przewlekłą chorobą górnych dróg oddechowych, na którą chorują miliony ludzi na świecie, zarówno dorosłych, jak i dzieci [1]. Zgodnie z polskimi badaniami epidemiologicznymi ECAP, w Polsce na alergiczny nieżyt nosa cierpi prawie 9 milionów mieszkańców naszego kraju, co powoduje, że schorzenie to nie jest już tylko problemem medycznym, ale istotnym elementem szeroko pojętego zdrowia publicznego [2,3]. Tym bardziej, iż ANN w istotny, negatywny sposób wpływa na jakość życia pacjentów, pogarszając, nie tylko codzienne życie, ale zmniejszając produktywność w pracy, wyniki w nauce. Może prowadzić do szeregu powikłań, czy przyczyniać się do roz-

woju innych chorób, a w szczególności astmy oskrzelowej, której to ryzyko pojawienia się zwiększa 9-krotnie, zwłaszcza, jeśli ANN pozostaje niezdiagnozowany, czy też nieodpowiednio leczony [4]. Aktualnie dysponujemy szeregiem wytycznych dotyczących diagnostyki i leczenia ANN, począwszy od dokumentu ARIA, poprzez wytyczne pediatryczne, polskie wytyczne PoSLeNN, czy amerykańskie rekomendacje, które ukazały się w ubiegłym roku [1,2,5,6]. Zasadniczo dokumenty te są zbieżne w podstawowych założeniach.

Alergiczny nieżyt nosa, czyli Ig-E zależne zapalenie błony śluzowej nosa, powstające w wyniku ekspozycji na uczulający alergen, należy do szerokiej grupy schorzeń zapalnych,

zwanych *rhinitis* – czyli nieżytami nosa, chorób, dla których charakterystyczne jest występowanie przynajmniej jednego z następujących objawów: wydzieliny nosowej, kichania, świądu lub blokady (niedrożności) nosa. Objawy te muszą trwać przez minimum godzinę dziennie, przez wiele dni w roku [1,2,5,6]. Podstawowym objawom mogą towarzyszyć inne dolegliwości: zapalenia spojówek, zwłaszcza w uczuleniu na alergeny sezonowe, kaszel, zespół alergii jamy ustnej, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, dolegliwości ze strony gardła i krtani, niedrożność trąbki słuchowej, zaburzenia węchu, zaburzenia snu, chrapania, przewlekłe zmęczenie, senność, rozdrażnienie, skłonność do depresji, trudności w pracy i nauce, u dzieci także skłonność do nawracających zapaleń uszu, wysięk w uchu środkowym, wady zgryzu i zaburzenia rozwoju twarzoczaszki (będące skutkiem oddychania ustami) [1,2].

Do podstawowych metod diagnostycznych, zbliżonych zarówno u dorosłych, jak i u dzieci w ANN zaliczamy [1,2,7]:

- wywiad (występowanie typowych dolegliwości ANN, związek między objawami a ekspozycją na potencjalnie uczulające alergeny);
- badanie przedmiotowe (rynoskopia przednia, oglądanie tylnej ściany gardła), ew. endoskopia;
- punktowe testy skórne (PTS) z alergenami wziewnymi (rzadziej pokarmowymi);
- oznaczanie swoistych IgE w surowicy (sIgE);
- donosowe próby prowokacyjne z alergenami (DPPA).

W przypadku, zwłaszcza przewlekłego ANN o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu zaleca się dodatkowo przeprowadzenie diagnostyki w kierunku astmy oskrzelowej (badanie przedmiotowe, spirometria), jako że ANN jest podstawowym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej. Wśród pacjentów z astmą oskrzelową 80% chorych ma objawy ANN [1].

Alergiczny nieżyt nosa może przybierać dwie formy [7-9]:

- 1) ANN – jako przejaw ogólnoustrojowej choroby uczuleniowej (systemowa atopia, obecne dodatnie PTS i/lub sIgE) – znacznie częstszy;
- 2) lokalny ANN (bez systemowej atopii, tzw. entopia – czyli lokalna reakcja alergiczna ograniczona do błony śluzowej nosa, bez wykładników ogólnoustrojowych alergii, czyli bez dodatnich wyników PTS, czy sIgE, diagnozowana w DPPA (lub w badaniach naukowych – oznaczaniem swoistych IgE w błonie śluzowej nosa) – stanowi niewielki odsetek ANN, ale należy pamiętać o tej formie schorzenia.

Zaproponowany przez dokument ARIA podział alergicznego nieżytu nosa [1,5] (tab. I).

Nadal funkcjonuje również tradycyjna klasyfikacja, związana ściśle z rodzajem uczulającego alergenu, na:

- **sezonowy** alergiczny nieżyt nosa (SANN) – pacjenci z uczuleniem na alergeny sezonowe – pyłki kwitnących roślin,
- **całoroczny** alergiczny nieżyt nosa (CANN) – pacjenci z uczuleniem na alergeny całoroczne – roztocze, pleśnie, alergeny pochodzenia zwierzęcego.

Jako jedno z narzędzi, które powinno wejść do kanonu diagnostyki rynolaryngologicznej, a także wspomagać zalecenia terapeutyczne proponuje się ostatnio skalę VAS (*visual analogue scale*), czyli 10-centymetrową skalę, na której zarówno pacjent, jak i lekarz, zaznaczaliby nasilenie objawów (od zera – brak objawów do 10 – objawy bardzo nasilone). Skala VAS - zalety: prosta, szybka, intuicyjna; wysoka czułość i powtarzalność; możliwość oceny wielu parametrów (objawów) i chorób towarzyszących. VAS jest czułym i precyzyjnym narzędziem, które uwzględni zarówno objawy, jak koreluje z jakością życia [10,11].

Skala VAS stała się podstawą do zaproponowania podziału ANN ze względu na stopień kontroli objawów; określono

Tabela I. Podział ANN zgodnie z ARIA

Ze względu na długość trwania objawów

Okresowy

Objawy <4 dni w tygodniu lub <4 tygodni (z reguły wywołany alergenami pyłków roślin, krótko pylących, lub okresową ekspozycją na alergeny pochodzenia zwierzęcego czy pleśnie)

Przewlekły

Objawy > 4 dni w tygodniu i/ lub trwające > 4 tygodni (z reguły wywołany alergenami wewnątrzdomowymi, jak roztocze, pleśnie, pierze, alergeny pochodzenia zwierzęcego)

Ze względu na nasilenie objawów

Łagodny

Objawy niewielkie, nie wpływają w istotny sposób na jakość życia i codziennego funkcjonowanie
Pacjent z reguły nie sięga po pomoc medyczną

Umiarkowany

Objawy umiarkowane, pogarszają w stopniu umiarkowanym jakość życia i codzienne funkcjonowanie (praca, nauka, aktywności sportowe, życie socjalne) oraz mają niekorzystny wpływ na sen
Chory jest zdecydowany na leczenie

Ciężki

Objawy w sposób istotny uniemożliwiają codzienne funkcjonowanie, ograniczając produktywność w pracy, wyniki w nauce, znacznie obniżają jakość życia, zaburzają istotnie sen
Chory jest bezwzględnie zdecydowany / zmuszony do leczenia

także jaka wartość w skali VAS odpowiada dotychczasowym podziałom ANN wg dokumentu ARIA [11] (tab. II).

Większość pacjentów z ANN ma przewlekłe objawy, co potwierdzają także polskie badania epidemiologiczne, wskazujące, iż wśród najczęściej uczulających alergenów w naszym kraju dominują roztocza kurzu domowego i alergeny traw (pylenie traw trwa kilka miesięcy: od połowy maja do września!); co przekłada się na dominację przewlekłego ANN w polskiej populacji. Nierzadko pacjenci uczuleni są zarówno na alergeny sezonowe, jak i całoroczne, a objawy u takich chorych występują przez cały rok [2,3,12]. Pacjenci z objawami przewlekłego ANN istotnie gorzej radzą sobie z wykonywaniem codziennych czynności, co w istotny sposób upośledza ich jakość życia [13]. Zwłaszcza w przypadku uczulenia na alergeny całoroczne, gdzie dominującym objawem jest blokada nosa, jednym z kluczowych elementów są problemy ze snem: uczucie zmęczenia po przebudzeniu, przerywany sen, trudności z zasypianiem: 50% pacjentów z przewlekłym ANN nie wysypia się lub wybudza się w nocy [14]. To z kolei generuje nie tylko brak dobrego samopoczucia ale także problemy natury praktycznej (konieczność przyjmowania leków, próby unikania czynników wyzwalających objawy) [15].

Astma częściej współistnieje z przewlekłym niż okresowym NN, a NN jest najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju astmy. Nieżyt nosa towarzyszy astmie w >80% przypadków, a 20-60% chorych na NN ma astmę [1-4,16-21]. Istotny, niekorzystny wpływ nieżytu nosa na możliwość kontroli astmy oskrzelowej, obserwujemy w codziennej praktyce klinicznej. Okazuje się, iż jest co najmniej porównywalny, do palenia tytoniu [22].

Wśród licznych powikłań i konsekwencji, zwłaszcza niezdiagnozowanego lub nieodpowiednio leczonego ANN, należy także wymienić: zapalenia zatok przynosowych i ucha środkowego (w tym wysiękowe zapalenie uszu, z wtórnym niedosłuchem), czy objawy obwodowego zespołu bezdechów podczas snu, co wynika z oczywistych związków anatomicznych i patofizjologicznych tego regionu [1,2,23-25].

Ale okazuje się, iż ANN może być również istotnym czynnikiem ryzyka niekorzystnych zdarzeń w ruchu drogowym [26], czy wpływać negatywnie na kondycję seksualną pacjentów [24,27].

Do podstawowych schorzeń, które należy różnicować z ANN, należą [1,2,23,28,29]:

- infekcyjne nieżyty nosa, a w szczególności infekcje wirusowe górnych dróg oddechowych,
- zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (*rhinosinusitis*), w tym polipy nosa,

- niealergiczne nieżyty nosa (zróznicowana grupa schorzeń, o różnorodnej etiologii),
- niealergiczna rynopatia,
- płynotok nosowy,
- zaburzenia strukturalne (skrzywiona przegroda nosa, przrost małżowin nosowych, odmienności anatomiczne bocznej ściany nosa, przrost tkanki chłonnej nosogardła),
- choroby ogólnoustrojowe (np.: mukowiscydoza, dyskinetyzy rzęskowe, układowe zapalenia naczyń, sarkoidoza).

Leczenie alergicznego nieżytu nosa, wymaga nierzadko zindywidualizowanego podejścia do pacjenta, uwzględniającego charakter i nasilenie objawów, wiek pacjenta, jak również choroby współistniejące, zarówno o podłożu alergicznym (astma, atopowe zapalenie skóry), jak i inne schorzenia, zwłaszcza o charakterze przewlekłym.

Podstawowe zasady leczenia ANN, zgodnie z ARIA, wyznaczają następujące elementy [1]:

1. **unikanie alergenu i czynników drażniących** zalecane, kiedy możliwe,
2. **farmakoterapia:** bezpieczna, skuteczna, „łatwa w użyciu”,
3. **SIT** – skuteczna metoda zarówno leczenia, jak i profilaktyki ANN (może zmienić naturalny przebieg choroby), prowadzona zawsze przez specjalistę,
4. **edukacja pacjenta** - zawsze zalecana.

Zgodnie z istniejącymi wytycznymi schemat postępowania winien być następujący [1,2,5,6]:

1. ustalić przyczynę, określić nasilenie objawów,
2. zidentyfikować i ograniczyć/eliminować czynniki nasilające dolegliwości,
3. leczyć zapalenie – cel: dobra kontrola choroby,
4. cofnąć/zapobiegać dalszemu rozwojowi choroby alergicznej: SIT.

Podsumowując opublikowane zalecenia (ARIA 2010, PoSLeNN 2013, wytyczne amerykańskie), ogólne zasady leczenia ANN przedstawiają się w sposób prezentowany w tabeli III [1,2,5,6].

- Poprawa – kontynuacja leczenia przez kolejne tygodnie; ew. zmniejszenie intensywności leczenia.
- Brak poprawy – intensyfikacja leczenia plus konieczna ocena braku odpowiedzi na leczenie (nieodpowiednie dawki leków; nieprawidłowa aplikacja leków; brak współpracy pacjenta; współistnienie innych schorzeń nosa czy ogólnoustrojowych).

Tabela II. Skala VAS w ANN

Podział ANN ze względu na stopień kontroli objawów
Dobrze kontrolowany ANN VAS <20 mm
Częściowo kontrolowany ANN VAS 20-50 mm
Niekontrolowany ANN VAS >50 mm
Powiązanie skali VAS z podziałami ANN, zgodnie z ARIA: VAS w ANN
3,5 cm (2,4-5,0): łagodny okresowy ANN
4,5 cm (3,2-5,6): umiarkowany/ciężki okresowy ANN
6,7 cm (5,3-7,7): łagodny przewlekły ANN
7,2 cm (6,1-8,2): umiarkowany/ciężki przewlekły ANN

Tabela III. Ogólne zasady leczenia ANN

Łagodny okresowy ANN	Umiarkowany → ciężki okresowy ANN każdy przewlekły ANN łagodny-umiarkowany-ciężki
Opcje (bez preferencji kolejności)	Terapia stopniowa: w zalecanej kolejności
<ul style="list-style-type: none"> - doustne lub donosowe leki p/histaminowe - dnGKS - donosowe I. obkurczające - doustne I. obkurczające (dzieci: nie) <p>(leczenie z reguły konieczne, tylko gdy obecne objawy)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - dnGKS jako leczenie 1. wyboru - jeśli duża blokada: dodaj na krótko lek obkurczający (w szczególnych przypadkach GKS p.o.) ocień po 2-4 tygodniach jeśli nadal obecne objawy dodaj: - lek p/histaminowy (± I. obkurczający) - ew. lek antyleukotrienowy (gdy ANN współistnieje z astmą) - bromek ipratropium

Tabela IV. Podstawowe grupy leków stosowane w leczeniu ANN [1,2,5,6,10,30,31]

Terapia podstawowa	Terapia uzupełniająca
<ul style="list-style-type: none"> • Glikokortykosteroidy donosowe (polecane u dorosłych i dzieci, zwłaszcza w ciężkim i przewlekłym ANN), najskuteczniejsze w leczeniu wszystkich objawów ANN; • Leki przeciwhistaminowe w tabletkach (lub roztworze dla dzieci) – zalecane wyłącznie preparaty drugiej generacji, bez komponenty sedatywnej; redukują tylko objawy histaminozależne: wydzielinę nosową, świąd, kichanie, objawy oczne; nie wpływają w istotny sposób na kontrolę zapalenia (nie zmniejszają blokady nosa); mogą być stosowane doraźnie; działają stosunkowo szybko, większość w pierwszej godzinie po podaniu; • Leki przeciwhistaminowe donosowe (polecane głównie w okresowym ANN). 	<ul style="list-style-type: none"> • Leki antyleukotrienowe (głównie w ANN współistniejącym z astmą); • Alfa-mimetyki (przeznaczone do krótkiego stosowania u chorych z dużym obrzękiem błony śluzowej nosa): donosowe, doustne; • Bromek ipratropium (nieodstępny na polskim rynku w postaci donosowej), gdy dominuje niekontrolowana wydzielina; • Płukanie nosa roztworami soli fizjologicznej.

Na podstawie wstępnych doniesień, dotyczących prac nad znowelizowanym dokumentem ARIA, planuje się, aby decyzje terapeutyczne w dużej mierze oparte były na skali VAS, i uzależnione od [10,32]:

- stopnia nasilenia objawów w skali VAS;
- stopnia kontroli objawów, co spowoduje powstanie zaleceń dedykowanych do dwóch grup pacjentów: nieleczonych i już leczonych (ta ostatnia grupa w przypadku braku satysfakcjonującej kontroli objawów na dotychczasowym leczeniu będzie wymagała modyfikacji zaleceń).

Zgodnie z powyższym ocena skuteczności leczenia w oparciu o skalę VAS (redukcja VAS w wyniku leczenia), będzie przedstawiała się następująco [9,11,32]:

Redukcja VAS w ANN – wpływ na objawy i jakość życia:

- 5,0 cm – poprawa zarówno w zakresie objawów, jak i jakości życia
- 2,2 cm – poprawa w zakresie jakości życia
- 2,5 cm – poprawa w zakresie objawów
- 0,5 cm – brak poprawy

Szczególne zalecenia, dotyczące leczenia ANN u dzieci, zgodnie z wytycznymi Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej z 2013 roku, opierają się na trzech

opcjach terapeutycznych, której wybór uzależniony jest od ciężkości schorzenia [33] (ryc. 1):

1. leki przeciwhistaminowe doustne lub donosowe
 2. donosowe glikokortykosteroidy
 3. do dnGKS dołączyć lek przeciwhistaminowy ± lek antyleukotrienowy
- 1., 2. i 3. – to potencjalne punkty startowe przy rozpoczynaniu terapii ANN – zależą od nasilenia objawów; w przypadku nasilonych/źle kontrolowanych objawów ANN u dzieci – terapia *step up* – intensyfikacja leczenia (1. → 3.); po uzyskaniu kontroli – terapia *step down* (3. → 1.). Równolegle można stosować płukanie nosa roztworami soli fizjologicznej. Rozważać immunoterapię swoistą w nasilonych postaciach ANN.

Autorzy konsensusu pediatrycznego zwracają uwagę na kilka istotnych kwestii:

- w sezonowym ANN – regularna terapia powinna być rozpoczęta dwa tygodnie przed początkiem objawów;
- leki przeciwhistaminowe doustne mogą być lepiej tolerowalne, podczas gdy donosowe mają szybszy początek działania;
- zweryfikować diagnozę, jeśli w ciągu 1-2 tygodni nie ma kontroli objawów;

- jeśli u dziecka poniżej 2 r.ż. nie ma odpowiedzi na leczenie lekiem przeciwhistaminowym w ciągu tygodnia – rozważyć rozpoznanie przed intensyfikacją terapii;
- jeśli objawy źle kontrolowane – dołączyć na kilka dni lek obkurczający błonę śluzową nosa i/lub niską dawkę GKS p.o. (dzieci szkolne);
- bromek ipratropium – w przypadku uciążliwej wodnistej wydzieliny.

Glikokortykosteroidy donosowe w leczeniu ANN

Glikokortykosteroidy donosowe (dnGKS) są podstawową, najskuteczniejszą grupą leków w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, jak również mają korzystne działanie na objawy alergicznego zapalenia spojówek [34]. Jako jedyna grupa terapeutyczna poprawiają drożność nosa i redukują wszystkie objawy zapalenia alergicznego. Wysoką skuteczność dnGKS w kontrolowaniu objawów ANN, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci wykazano w szeregu badań klinicznych [1,2,5,6,30,31,34,35].

Nowoczesne formy glikokortykosteroidów donosowych, zostały wprowadzone do lecznictwa w 1973 roku. Pierwszym lekiem z tej grupy był dwupropanian beklometazonu, następnie: flunizolid, budezonid, propionian flutikazonu, triamcynolon, furoinian mometazonu, furoinian flutikazonu i cyklezonid.

Na polskim rynku dostępne są następujące glikokortykosteroidy donosowe:

- beklometazon, budezonid, furoinian flutikazonu – zarejestrowane po 6. r.ż.
- propionian flutikazonu – zarejestrowany po 4. r.ż.
- furoinian mometazonu – zarejestrowany po 3. r.ż.
- oraz preparat złożony: propionian flutikazonu z azelastyną – zarejestrowany po 12. r.ż.

Biodostępność tych leków, odpowiednie stężenie w obrębie tkanki efektorowej, daje im znaczną przewagę nad preparatami doustnymi. Aplikacja preparatu bezpośrednio na błonę śluzową nosa oznacza zwiększenie skuteczności miejscowej. Dzięki dużemu powinowactwu do receptora w miejscu podania, działanie przeciwzapalne nie wiąże się z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi. Przedostająca się zaś do przewodu pokarmowego (połknięta po podaniu miejscowym) część dawki leku przed osiągnięciem krążenia sys-

temowego ulega biotransformacji w wątrobie już w czasie pierwszego przejścia [35-37].

Działanie GKS inicjowane jest poprzez przyłączenie się do cytoplazmatycznego receptora glikokortykosteroidowego, który obecny jest w większości komórek organizmu. Kompleks lek-receptor przeniesiony zostaje następnie na teren jądra komórkowego, łączy się z sekwencją GRE znajdującą się w promotorach wielu genów, wpływając na ich ekspresję i w ciągu kilku godzin modyfikuje transkrypcję genową i indukuje zmiany w syntezie białek produkowanych przez komórkę [35-40]. Molekularny mechanizm działania GKS polega na:

- bezpośredniej aktywacji transkrypcji genów o działaniu przeciwzapalnym (transaktywacja);
- bezpośredniej represji transkrypcji genów o właściwościach zapalnych (transrepresja);
- pośredniej represji transkrypcji genów (przez konkurencyjne wiązanie z czynnikami transkrypcyjnymi);
- indukcji transkrypcji inhibitorów czynników transkrypcyjnych;
- destabilizacji mRNA wybranych genów, co zwiększa szybkość jego degradacji [37-40].

Glikokortykosteroidy swoje wieloczynnikowe działanie osiągają za pomocą zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich mechanizmów. Wpływają na rekrutację i aktywację komórek, uwalnianie mediatorów i cytokin, regulację enzymów, ekspresję molekuł adhezyjnych oraz długość życia komórek zapalnych. Do zmniejszenia uwalniania mediatorów dochodzi zarówno w komórkach strukturalnych tkanki (komórki epithelialne, endotelialne, fibroblasty), jak i w napływowych komórkach zapalnych. Modulacja sterydowa może dawać rezultaty zarówno w pobudzaniu, jak i hamowaniu ekspresji genów, co wywołuje bezpośrednie efekty w komórkowej aktywacji i produkcji mediatorów, albo w wyniku zróżnicowanych mechanizmów, wpływa na hamowanie akumulacji komórek zapalnych w tkance poddanej kuracji sterydowej [35,37,41,42]. Glikokortykosteroidy hamują więc zapalenie na różnorodnych jego etapach. Stopień hamowania reakcji zapalnych jest różny dla różnych preparatów GKS, jednak klinicznie nie obserwuje się różnic pomiędzy poszczególnymi lekami w blokowaniu reakcji zapalnych. Różnice występują przede wszystkim na poziomie analizy działań niepożądanych, skutecznych dawek leków, tolerancji preparatu przez pacjenta [43].



Ryc. 1. Zasady leczenia ANN u dzieci (na podstawie [33])

Szerokie spektrum działań przeciwzapalnych GKS donosowych - wpływ na poszczególne elementy zapalenia

Eozynofile

Glikokortykosteroidy bardzo wyraźnie wpływają na hamowanie procesu zapalenia eozynofilowego. Obecność komórek kwasochłonnych w naciekach zapalnych jest wskazaniem do zastosowania glikokortykosteroidoterapii. Sterydy miejscowe redukują całkowitą liczbę eozynofilów, a także co ważniejsze, liczbę zaaktywowanych komórek kwasochłonnych (EG2). Podawanie GKS zmniejsza uwalnianie mediatorów produkowanych przez eozynofile oraz produktów ich degranulacji, w tym cytokin i toksycznych białek. Glikokortykosteroidy nie tylko wpływają na liczbę eozynofilów w drogach oddechowych, ale także skracają czas ich przeżycia, nasilając apoptozę. Zmniejszają (wtórnie, przez hamowanie powstawania IL-5, GM-CSF) uwalnianie eozynofilów przez szpik kostny. Donosowa aplikacja sterydów wydaje się być logicznym, podstawowym kierunkiem leczenia przeciwzapalnego. Obecność komórki eozynofilowej zarówno determinuje skuteczność terapii, jak również pozwala na rokowanie co od poprawy samopoczucia chorego, a dynamika zmian ilościowych komórek kwasochłonnych, szczególnie eozynofilii miejscowej, koreluje z dynamiką nasilenia bądź ustępowania dolegliwości [35-37,44,45].

Mastocyty i bazofile

Glikokortykosteroidy zmniejszają napływ bazofilów i mastocytów do błony śluzowej nosa. Przedłużona miejscowa terapia sterydowa redukuje liczbę mastocytów w tkance efektorowej, nie hamuje jednak degranulacji komórek tucz-

nych, ale w istotny sposób zmniejsza produkcję mediatorów uwalnianych przez te komórki [35,36,38,39,46].

Limfocyty T

W wyniku stosowania glikokortykosteroidów dochodzi do zmniejszenia liczby limfocytów T oraz ich podklas w błonie śluzowej nosa, poprzez indukcję programowej śmierci komórek i/lub apoptozy. Miejscowe sterydy hamują aktywację limfocytów T, zapobiegają wzrostowi IL-4, IL-5 a tym samym lokalnej produkcji IgE oraz napływowi i aktywacji eozynofilów oraz produkcji IL-2 [35-40].

Komórki prezentujące antygen (komórki Langerhansa)

W wyniku działania glikokortykosteroidów dochodzi do hamowania wychwytu i przetwarzania antygeny przez komórki Langerhansa (APC), ale leki te nie mają wpływu na prezentację antygenów. Znamienne zmniejszenie liczby komórek Langerhansa w czasie miejscowego stosowania GKS może wyjaśniać zaobserwowane zjawisko hamowania wtórnej odpowiedzi immunologicznej oraz zmniejszenie nasilenia objawów zapalenia [36,47].

Makrofagi i monocyty

GKS redukują liczbę tkankowych makrofagów i hamują uwalnianie przez te komórki cytokin: IL-1, IFN- γ , TNF- α , GM-CSF [35,39].

Neutrofile

GKS hamują akumulację neutrofilów, prawdopodobnie w mechanizmie zapobiegania adherencji neutrofilów do en-

Tabela V. Efekt działania glikokortykosteroidów na komórki zapalne na podstawie [35]

Komórki zapalne	Efekt działania GKS
Eozynofile	<ul style="list-style-type: none"> redukcja krążących eozynofilów, napływających do miejsca zapalenia, apoptoza redukcja eozynofilów w śluzówce i epithelium oraz napływu komórek kwasochłonnych do miejsca zapalenia hamowanie IL4 i IL5 odpowiedzialnych za prolongowanie przeżycia eozynofilów
Limfocyty T	<ul style="list-style-type: none"> redukcja krążących limfocytów, napływających do miejsca zapalenia, apoptoza hamowanie: <ul style="list-style-type: none"> aktywacji limfocytów T produkcji IL 2 i IL 4 ekspresji receptorów dla IL 2 prolifercji zależnej od stymulacji antygenem
Mastocyty/bazofile	<ul style="list-style-type: none"> redukcja krążących komórek i komórek napływających do miejsca zapalenia redukcja mediatorów uwalnianych z mastocytów → redukcja uwalniania histaminy
Neutrofile	<ul style="list-style-type: none"> redukcja neutrofilów, napływających do miejsca zapalenia
Makrofagi/monocyty	<ul style="list-style-type: none"> redukcja krążących komórek, napływających do miejsca zapalenia hamowanie uwalniania: IL-1, interferonu gamma, TNF-alfa, GM-CSF

dothelium naczyniowego (hamujący wpływ na cytokiny aktywujące endothelium, m.in.: IL-1, IL-4 i TNF- α) i przecho-
dzenia przez barierę naczyniową (hamowanie uwalniania
czynników indukujących migrację przez barierę endothelial-
ną, np.: IL-8, TNF- α ; PAF i LTB4) [35].

Wpływ na działanie i wytwarzanie cytokin

GKS donosowe mają wpływ przede wszystkim na cytokiny związane z limfocytami Th2 oraz cytokiny wydzielane przez eozynofile. Polega on na zmniejszaniu stężenia mRNA dla transkrypcji cytokin, zmniejszeniu stężenia tych białek oraz liczby ich receptorów.

Wśród cytokin i chemokin, których transkrypcja jest hamowana w wyniku działania glikokortykosteroidów należy wymienić przede wszystkim: IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, IL-16, GM-CSF, TNF- α , IFN- γ , CSF RANTES, MIP-1 α , MCP-1, GRO- α /CXCL1, eotaksyny, TARC/CCL17.

Pod wpływem leczenia GKS donosowymi dochodzi do zmniejszenia ekspresji cząstek adhezyjnych na powierzchni komórek nabłonka błony śluzowej nosa. Ekspresja molekuł adhezyjnych: VCAM-1, ICAM-1 oraz selektyn jest zmniejszona pod wpływem glikokortykosteroidów, zarówno w mechanizmach bezpośrednich, jak również poprzez inhibicję produkcji cytokin, pobudzających tę ekspresję [35-39,42,48].

Enzymy hamowane przez glikokortykosteroidy to między innymi: cyklooksigenaza i fosfolipaza A2 oraz indukowana syntetaza tlenu azotu [35-39].

Inne działania przeciwzapalne

GKS stosowane donosowo mogą zmniejszać uwalnianie mediatorów preformowanych i syntetyzowanych *de novo*: histaminy, tryptazy, prostanoidów i leukotrienów. Nie można wykluczyć, że działanie to jest częściowo spowodowane poprzez zmniejszenie liczby komórek zapalnych w błonie śluzowej nosa. Leki te hamują także sezonowy wzrostu swoistych IgE w wydzielinie z nosa w okresie pylenia [36].

Stosowanie GKS donosowych prowadzi w wyniku złożonych mechanizmów do zmniejszenia przepuszczalności naczyń krwionośnych. Nadmierny przesiek z naczyń krwionośnych może odgrywać ważną rolę w patogenezie rozwoju i nasilania się zapalenia. W przypadku procesu zapalnego terapia sterydowa nie wpływa bezpośrednio na naczynia krwionośne, ale w sposób pośredni redukuje mikrowaskularny przeciek poprzez zmniejszanie produkcji cytokin, toksycznych białek i mediatorów oraz ograniczanie procesu zapalnego. Jednym z podstawowych mechanizmów jest redukcja metabolitów cyklooksigenazy, hamowanie fosfolipazy A2, a w dalszym etapie produkcji leukotrienów i PAF, jak również wzmocnienie skurczu naczyń błony śluzowej w wyniku α -adrenergicznej stymulacji. Obserwowany jest również wpływ na zakończenia nerwowe i hamowanie mechanizmów neurogennych odpowiedzialnych za przesiek z naczyń krwionośnych [35,38,39]. Za proces uszczelniania naczyń pod wpływem GKS odpowiada także wzrost ekspresji białek śródbłonka: ZO-1, β -kateniny i F-aktyny. Proces blokowania wytwarzania śluzu jest związany natomiast z hamowaniem przez GKS ekspresji genów MUC-2 i MUC-5a [38].

O ile powszechnie uważa się, że pełne kliniczne działanie przeciwzapalne dnGKS związane z wpływem na ekspresję genów rozwija się w ciągu kilku-kilkunastu dni od momentu rozpoczęcia stosowania leku, to działanie na naczynia krwionośne zwykle pojawia się już w pierwszej godzinie od momentu przyjęcia steroidu donosowego [38]. Glikokortykosteroidy podawane miejscowo zmniejszają również swoistą i nieswoistą nadreaktywność błony śluzowej nosa [49].

Pomimo, iż zauważono, że liczba receptorów glikokortykosteroidowych zmniejsza się w trakcie kuracji preparatami sterydowymi, to jednak żadne badania nie wykazały rozwoju procesu tachyfilaksji podczas leczenia chorób dróg oddechowych [50].

Należy pamiętać, że działanie GKS donosowych rozpoczyna się najczęściej później niż innych leków stosowanych miejscowo oraz leków przeciwhistaminowych, co wynika z mechanizmów ich działania. Ich działanie na ogół obserwuje się po upływie 3-7 do 36 godzin od pierwszego podania, jednak maksymalną skuteczność stwierdza się po upływie kilku dni, o czym należy poinformować pacjenta [2,6,35,36].

GKS donosowe powinny być stosowane regularnie, przez dłuższy czas, jedynie wówczas wykazują optymalne działanie przeciwzapalne. Nie są to więc leki do stosowania doraźnego – na żądanie. Leczenie dnGKS powinno być rozpoczęte co najmniej 10-14 dni przed przewidywaną ekspozycją na uczulający alergen i kontynuowane przez cały okres ekspozycji (nawet wiele miesięcy) [2,5,6]. Systematyczne stosowanie dnGKS jest rekomendowane i istotnie skuteczniejsze niż terapia przerywana lub doraźna [1,6], jednakże badania wykazały, że stosowanie tych leków na żądanie jest lepsze niż placebo [51].

GKS donosowe powinny być stosowane w najmniejszej skutecznej dawce. Z reguły przyjmowane są dwa razy dziennie, dla nowoczesnych preparatów często wystarczające jest podawanie leku raz na dobę. Przy braku dostatecznej poprawy, można rozważyć zwiększenie dawki dnGKS [1,2,6,33,35].

W przypadku dużej blokady nosa (brak możliwości mechanicznego dotarcia preparatu GKS w głąb jamy nosa) – celem poprawy efektywności terapii, w początkowym okresie można dołączyć leki obkurczające błonę śluzową nosa. W bardzo nasilonych objawach rozważamy także krótkotrwałe podanie GKS doustnie [1,2,5].

Ciekawą i istotną cechą najnowszych dnGKS jest ich również korzystny wpływ na redukowanie objawów alergicznego zapalenia spojówek. Mechanizm działania donosowo podawanych leków przeciwzapalnych na zmniejszanie się objawów ocznych jest dosyć złożony i nie do końca precyzyjnie wyjaśniony, związany głównie z odruchem nosowo-ocznym. Zapalenie błony śluzowej nosa wywołuje torowanie (nadwrażliwość, obniżenie progu pobudzenia), które zwiększa odpowiedź nosowo-oczną na drodze odruchowej. Zmniejszenie odczynu zapalnego w nosie przy dnGKS, ogranicza odruch i jest mechanizmem, w którym te leki zmniejszają objawy oczne podczas leczenia sezonowego nieżytu nosa. Ponadto zmniejszenie obrzęku ujścia kanału nosowo – łzowego ułatwia odpływ łez z worka spojówkowego i jego oczyszczanie, ograniczając względny nadmiar łez [34,52,53].

To co bardzo istotne, mając na uwadze wzajemne związki pomiędzy ANN a astmą oskrzelową, jak wykazała przede wszystkim metaanaliza Lohia'ego i wsp. dnGKS mają korzystny wpływ na lepszą kontrolę astmy oskrzelowej, parametrów spirometrycznych i testów prowokacji u pacjentów, u których astma współistnieje z ANN [54]. Leczenie nieżytu nosa u pacjentów chorych na astmę zmniejsza ryzyko ciężkiego zaostrzenia astmy o połowę [55]. U dzieci dnGKS wpływają również korzystnie na przebieg astmy, dodatkowo redukując objawy skurczu oskrzeli indukowanego wysiłkiem [56,57]. Zmniejszają również nadreaktywność oskrzeli [58].

Biorąc pod uwagę spektrum objawów ANN i ich wpływ na jakość życia pacjentów, a zwłaszcza na istotne zaburzenia snu i ich konsekwencje, warto podkreślić, że dnGKS działają bardzo korzystnie, redukując opisywane dolegliwości, nawet wówczas, gdy prowadzą one do pełnoobjawowego

obwodowego zespołu bezdechów sennych. Jest to bezpośrednim efektem poprawy drożności nosa w wyniku terapii dnGKS. Co udokumentowane zostało zarówno w grupie pacjentów dorosłych [25], jak i dzieci [59]. Terapia dnGKS jest jedynym, tak wysoce skutecznym leczeniem ANN, wpływającym na poprawę wszystkich istotnych parametrów jakości życia [6,60].

ARIA 2010 jednoznacznie wskazuje na wyższość dnGKS nad lekami przeciwhistaminowymi w leczeniu ANN [5]. GKS donosowe są skuteczniejsze niż doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe, czy leki antyleukotrienowe. Analiza skuteczności różnych grup leków stosowanych w terapii ANN, opublikowana przez Greiner'a i wsp. wykazała, iż dnGKS są najbardziej efektywnym leczeniem tego schorzenia, co przekłada się zarówno na najwyższy współczynnik korzyści (0,23), jak i najniższy współczynnik NNT (4,4). NNT (*number needed to treat* - określa liczbę chorych, których trzeba leczyć, aby 1 pacjent odczuł poprawę). Oba te parametry są ponad trzykrotnie korzystniejsze w porównaniu z powszechnie stosowanymi doustnymi lekami przeciwhistaminowymi [30]. W przypadkach ANN, w których objawy wpływają na jakość życia pacjenta dnGKS są lekami z wyboru. U takich chorych miejscowe lub doustne leki przeciwhistaminowe, mogą być stosowane jako uzupełnienie terapii, nie zawsze jednak przekłada się to na poprawę efektów leczenia [2,5,6].

Są stosowane donosowo co w połączeniu z niską biodostępnością dnGKS zapewnia im wysokie bezpieczeństwo [1,2,5]. GKS donosowe używane są już od ponad 30 lat, i jak dotąd nie było żadnych doniesień na temat poważnych działań ubocznych tej grupy preparatów. Bezpieczeństwo nowoczesnych dnGKS jest bardzo wysokie i potwierdzone wieloma badaniami klinicznymi. Wynika to z bardzo niskiej biodostępności tych leków, wysokiej siły wiązania z receptorem dla glikokortykosteroidów i podania miejscowego – bezpośrednio na błonę śluzową nosa – czyli w miejscu działania preparatu. Najnowocześniejsze, jak mometazon, czy propionian i furoininan flutikazonu mają biodostępność systemową poniżej 0,5% (dla porównania dla donosowego budesonidu kształtuje się ona na poziomie 33%, a dla beklometazonu – 44%) [61].

To bezpieczeństwo jest niezwykle istotne, zwłaszcza w grupie najmłodszych pacjentów leczonych dnGKS. W badaniach klinicznych, wykazano, iż nie mają one wpływu na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza; podobnie nie wpływają na metabolizm kostny (gęstość mineralną kości), nie zaburzają tempa wzrostu u dzieci. Nie powodują wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego [33,62-68]. Bardzo istotne, iż nawet przy długotrwałym leczeniu, co wykazano dla rocznej obserwacji dzieci leczonych mometazonem, objawy uboczne takiej terapii nie są obserwowane [62,64]. Bezpieczeństwo stosowania standardowych dawek dnGKS w aspekcie ich po-

tencjalnego współdziałania w rozwoju chorób oczu, zostało potwierdzone opublikowaną ostatnio metaanalizą Ahmadi'ego i wsp., gdzie autorzy wykazali, iż pozostają one bez wpływu na: ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskrę, zmętnienie soczewki, czy powstawanie zaćmy [69].

Są to również leki bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów. Prawdłowo aplikowane – nie uszkadzają nabłonka, nie powodują atrofii błony śluzowej nosa, nawet w wieloletniej obserwacji, wpływają natomiast korzystnie na mechanizmy reparacyjne w obrębie błony śluzowej nosa, przywracając jej prawidłową strukturę i skład komórkowy oraz poprawiając klirens śluzowo-rzęskowy [70]. Miejscowe objawy niepożądane z reguły ograniczają się do nieprzyjemnych reakcji takich jak podrażnienie, kichanie, podkrwawianie, uczucie pieczenia w nosie, suchości w przedniej części jamy nosa, drapania w gardle. Częstość występowania opisanych objawów niepożądanych jest porównywalna z placebo [1,2,35,61]. Jeśli dochodzi do uszkodzenia błony śluzowej nosa (najczęściej w obrębie przegrody nosa), z reguły związane jest to z nieprawidłową aplikacją leku – kierowaniem strumienia preparatu na przegrodę. Sporadycznie może wystąpić alergia kontaktowa skóry, czy błon śluzowych [1].

Pomimo, iż brak jest bezpośrednich badań, które porównywałyby skuteczność i bezpieczeństwo różnych preparatów z grupy dnGKS, to warto przytoczyć pracę Schafera'a i wsp., którzy na podstawie analizy dostępnych publikacji, opracowali indeks terapeutyczny dla dnGKS, będący parametrem opisującym stosunek skuteczności do działań niepożądanych (wpływających na bezpieczeństwo). Na podstawie tej analizy do najskuteczniejszych preparatów należy mometazon, który jest również najbezpieczniejszym preparatem w tej grupie, z najwyższym TIX (Therapeutic Index) (tab. VI) [71].

Nie ma udokumentowanych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania GKS donosowych w okresie ciąży. Glikokortykosteroidów podawanych dooskrzelowo w leczeniu astmy (np. beklometazonu i budesonidu) nie uważa się za leki teratogenne i powszechnie stosuje się je u kobiet w ciąży chorych na astmę. Wydają się więc, że nie ma przeciwwskazań do używania GKS donosowych, zwłaszcza po zakończeniu pierwszego trymestru. Należy je stosować jednak tylko wtedy, gdy korzyści terapeutyczne przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami dla płodu [2,36,72].

Podawanie GKS donosowych jest przeciwwskazane u chorych z chorobami nowotworowymi w obrębie nosa i zatok przynosowych. Preparatów tych nie należy również stosować u pacjentów z zanikowym nieżytem nosa, z towarzyszącą atrofią błony śluzowej. Ostrożnie należy je stosować w przypadku chorych ze skłonnością do krwawienia z błony śluzowej nosa, czy z perforacją przegrody [35,45]. Leki te nie powinny być również zalecane bezpośrednio po operacjach rynologicznych (operacje przegrody nosa, konchoplastyki,

Tabela VI. Indeks terapeutyczny (TIX) dla dnGKS [71]

dnGKS	Beklometazon	Budesonid	Furoininan flutikazonu	Propionian flutikazonu	Triamcynolon	Furoininan mometazonu
skuteczność	4	8	1	4	5	7
działania niepożądane	7	4	3	2	1	1
TIX (indeks terapeutyczny): skuteczność/działania niepożądane	0,57	2	0,33	2	5	7

operacje endoskopowe zatok przynosowych), gdyż mogą negatywnie wpływać na proces gojenia się tkanek.

Wiele kontrowersji budzi stosowanie GKS donosowych w trakcie ostrej infekcji górnych dróg oddechowych. GKS nie wpływają na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej wrodzonej. Leki te nie mają działania immunosupresyjnego. Nie zwiększają więc częstości ani ciężkości zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Prowadzone obserwacje nie wykazały niekorzystnego wpływu tych preparatów na przebieg schorzenia, wydaje się więc, że nie ma potrzeby przerywania leczenia GKS donosowymi w przypadku pojawienia się objawów ostrej infekcji. Warto podkreślić natomiast, że włączenie GKS donosowych w ostry zapalenie zatok powirusowym ma działanie korzystne i jest standardem postępowania określonym przez najnowsze wytyczne dokumentu EPOS [23].

Warto również wspomnieć, opisując tę grupę terapeutyczną, że pewne istotne różnice możemy dostrzec, analizując właściwości reologiczne dnGKS, takie jak tiksotropia i lepkość.

Tiskoptropia, zwana też pamięcią cieczy (podczas przechożenia z żelu w zol i zolu w żelu, co ma miejsce np. podczas wstrząsania przy podawaniu donosowym) oraz lepkość, nie zmniejszająca się po podaniu donosowym, determinują czas przylegania cząsteczki leku do błony śluzowej nosa; zwiększając czas i skuteczność działania, powodując, że lek pozostaje przez dłuższy czas w miejscu podania, nie spływając po tylnej ścianie gardła [73,74]. Doskonała formuła dnGKS powinna się charakteryzować wysoką tiksotropią i lepkością. Badania Sharpe'a i wsp. porównujące różne dnGKS, wykazały, pewne różnice pomiędzy poszczególnymi preparatami, wykazując, że roztwór mometazonu cechował się najwyższą tiksotropią oraz największą wyjściową i końcową lepkością [73].

Piśmiennictwo

- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: 8-160.
- Samoliński B, Arcimowicz M. (red.). Polskie Standardy leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN). Stanowisko Panelu Ekspertów PTA. *Alergologia Polska* 2013; 1: 1-167.
- Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F i wsp. Prevalence of rhinitis in Polish population according to ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol* 2009; 63: 324-30.
- Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F i wsp. Występowanie astmy oskrzelowej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w Polsce w świetle badania ECAP. *Alerg Astma Immun* 2009; 14: 27-34.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *Allergy Clin Immunol* 2010; 126: 466-76.
- Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY. Clinical practice guideline: Allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 152: S1-43.
- Scadding G, Hellings P, Alobid I i wsp. Diagnostic tools in Rhinology EAACI position paper. *Clin Transl Allergy* 2011; 1: 1-39.
- Rodón C, Campo P, Galindo L i wsp. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy* 2012; 67: 1282-8.
- Klimek L. Local allergic rhinitis: Differences in prevalence throughout Europe. EAACI, 6-10 June, 2015, Barcelona.
- Bousquet J. A new frontier in allergic rhinitis management: meeting the challenge: Guideline challenge: time for the next generation? EAACI, 6-10 June, 2015, Barcelona.
- Hellings P. Visual analogue scale: The common communication platform. EAACI, 6-10 June, 2015, Barcelona.
- Bousquet J, Annesi-Maesano I, Caratz F i wsp. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 728-32.
- Canonica GW, Bousquet J, Mullol J i wsp. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007; 62: 17-25.
- Valovirta E, Myrseth SE, Palkonen S. The voice of the patients: allergic rhinitis is not a trivial disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 1-9.
- Stull DE, Schaefer M, Crespi S, Sandor DW. Relative strength of relationships of nasal congestion and ocular symptoms with sleep, mood and productivity. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1785-92.
- Guerra S, Sherrill D, Martinez F, Barbee R. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-25.
- Boulay ME, Morin A, Laprise C, Boulet LP. Asthma and rhinitis: what is the relationship? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12: 449-54.
- Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:86-93.
- Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frolund L i wsp. The link between AR and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002; 57: 1048-52.
- Braunstaal GJ, Hellings PW. Allergic rhinitis and asthma: the link further unraveled. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 46-51.

Donosowe glikokortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi, zawartymi w charakterystykach produktu leczniczego, przeznaczone są do leczenia:

- alergicznego nieżytu nosa,
- polipów nosa – przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (jako leczenie podstawowe oraz w prewencji nawrotów polipów nosa po operacjach).

Do wskazań pozarejestracyjnych „out of label”, mających jednak swoje uzasadnienie w badaniach klinicznych i międzynarodowych rekomendacjach należą także [1,2,23,28,29,35,75]:

- ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych powirusowe,
- przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych bez polipów nosa,
- niealergiczne, nieinfekcyjne przewlekłe nieżyty nosa (niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią, nieżyt nosa wywołany nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych, polekowy nieżyt nosa – rhinitis medicamentosa),
- zespół kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi (UACS, upper airway cough syndrome),
- niealergiczna rynopatia (zw. wcześniej naczynioruchowym nieżytem nosa).

*W zakresie prezentowanego artykułu autor nie zgłasza konfliktu interesów.

21. Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G i wsp. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010; 6: 413-23.
22. Clatworthy J, Price D, Ryan D i wsp. The value of self-report assessment of adherence, rhinitis and smoking in relation to asthma control. *Prim Care Respir J* 2009; 18: 300-5.
23. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J i wsp. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS) 2012. *Rhinology* 2012; 23: 1-298.
24. Benninger MS, Benninger RM. The impact of allergic rhinitis on sexual activity, sleep, and fatigue. *Allergy Asthma Proc* 2009; 30: 358-65.
25. Acar M, Cingi C, Sakallioğlu O i wsp. The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2013; 27: e113-6.
26. Vuurman EFPM, Vuurman LL, Lutgens I, Kremer B. Allergic rhinitis is a risk factor for traffic safety. *Allergy* 2014; 69: 906-12.
27. Su VYF, Liu CJ, Lan MY. Allergic rhinitis and risk of erectile dysfunction – a nationwide population-based study. *Allergy* 2013; 68: 440-5.
28. Scarupa MD, Kaliner MA. Nonallergic rhinitis, with a focus on vasomotor rhinitis: clinical importance, differential diagnosis, and effective treatment recommendations. *WAO J* 2009; 2: 20-5.
29. Arcimowicz M. Rynopatie. *Alergologia Polska – Pol J Allergol* 2015; 2: 5-14.
30. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet* 2011; 17: 2112-22.
31. Greiner AN, Meltzer EO. Overview of the treatment of allergic rhinitis and nonallergic rhinopathy. *Proc Am Thorac Soc* 2011; 8: 121-31.
32. Bousquet J. Updated MACVIA-ARIA ICPs: the next step in allergic rhinitis management. *EAACI* 2015, 6-10 June, 2015, Barcelona
33. Roberts P, Xatzipsalti M, Bornego LM i wsp. Paediatric rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2013; 68: 1102-16.
34. Nacleiro R. Intranasal corticosteroids reduced ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 138: 129-39.
35. Meltzer EO. The Role of Nasal Corticosteroids in the Treatment of Rhinitis. *Immunol Allergy Clin Immunol N Am* 2011; 31: 545-60.
36. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *ARIA workshop report. J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 147-336.
37. Barnes PJ. Glucocorticosteroids. (w) *Allergy and allergic disease*. Wyd. 1. Kay AB (red.). Blackwell Science, Oxford, London, Edinburgh, 1997; 619-41.
38. Pawliczak R. Glikokortykosteroidy w leczeniu nieżytów nosa – czy wszystkie preparaty są takie same? *Terapia* 2014; 22: 25-30.
39. Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticoids in the treatment of allergic rhinitis. *Clin Exp Immunol* 2009; 158: 164-73.
40. Makihara S, Okano M, Fujiwara T i wsp. Early interventional treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo – controlled trial. *Allergol Int* 2012; 61: 295-304.
41. Denburg JA. Cytokines and inflammatory cells. (w) *Nasal Polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. Mygind N, Lildholdt T (red.). Munksgaard, Copenhagen 1997; 78-87.
42. Hamilos DL, Thawley SE, Kramper MA i wsp. Effect of intranasal fluticasone on cellular infiltration, endothelial adhesion molecule expression, and proinflammatory cytokine mRNA in nasal polyp disease. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 79-87.
43. Juniper EF. Rhinitis management: the patient's perspective. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 34-8.
44. Klemi PJ, Virolainen E, Puhakka H. The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the nasal mucosa. *Rhinology* 1980; 18: 19-24.
45. Samoliński B, Krzeski A, Chęciński P, Pierchała K. Wskazania i przeciwwskazania do miejscowej kortykosteroidoterapii. *Otolaryngol Pol* 1994; 17: 33-40.
46. Juliusson S, Holmberg K, Karlsson G i wsp. Mast cells and mediators in the nasal mucosa after allergen challenge. Effects of four weeks' treatment with topical glucocorticoid. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 591-9.
47. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T i wsp. Effects of 3 months' nasal steroid therapy on nasal T cells and Langerhans cells in patients suffering from allergic rhinitis. *Allergy* 1995; 50: 204-9.
48. Wright ED, Christodoulou P, Small P i wsp. Th-2 type cytokine receptors in allergic rhinitis and in response to topical steroids. *Laryngoscope* 1999; 109: 551-6.
49. Schwiebert LA, Beck LA, Stellato C i wsp. Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: Relevance to anti-allergic action. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 143-52.
50. Lildholdt T, Dahl R, Mygind N. Effect of corticosteroids on polyps. Evidence from controlled trials. (w) *Nasal Polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. Mygind N, Lildholdt T (red.). Munksgaard, Copenhagen 1997; 160-9.
51. Dykewicz MS, Kaiser HB, Nathan RA i wsp. Fluticasone propionate aqueous nasal spray improves nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis when used as needed (prn). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 91: 44-8.
52. DeWester J, Philpot EE, Westlund RE i wsp. The efficacy of intranasal fluticasone propionate in the relief of ocular symptoms associated with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 331-7.
53. Bielory L, Chun Y, Bielory BP i wsp. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2011; 66: 686-93.
54. Lohia S, Schlosser RJ, Soler ZM. Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013; 68: 569-79.
55. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA i wsp. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 636-42.
56. de Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PLP. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax* 2012; 67: 582-7.
57. Kersten ET, van Leeuwen JC, Brand PL i wsp. Effect of an intranasal corticosteroid on exercise induced bronchoconstriction in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47: 27-35.
58. Agondi RC, Machado ML, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Intranasal corticosteroid administration reduces nonspecific bronchial hyperresponsiveness and improves asthma symptoms. *J Asthma* 2008; 45: 754-7.
59. Jung YG, Kim HY, Min J-Y i wsp. Role of intranasal topical steroid in pediatric sleep disordered breathing and influence of allergy, sinusitis, and obesity on treatment outcome. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2011; 4: 27-32.
60. Craig TJ, Sherkat A, Safaee S. Congestion and sleep impairment in allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010; 10: 113-21.
61. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids and therapeutic implications. *Allergy* 2008; 63: 1292-300.
62. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA i wsp. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000; 105: e22.

63. Meltzer EO. Allergic rhinitis: Managing the pediatric spectrum. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: 2-8.
64. Ratner PH, Meltzer EO, 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: 651-7.
65. Tripathy I, Levy A, Ratner P i wsp. HPA axis safety of fluticasone furoate nasal spray once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatric Allergy Immunol* 2009; 20: 287-94.
66. Baena-Cagnani CE, Patel P. Efficacy and long-term safety of mometasone furoate nasal spray in children with perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 2047-55.
67. Emin O, Fatih M, Emre D, Nedim S. Lack of bone metabolism side effects after 3 years of nasal topical steroids in children with allergic rhinitis. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 582-7.
68. Scadding GK. Optimal management of allergic rhinitis. *Arch Dis Child* 2015; 100: 576-82.
69. Ahmadi N, Snidvongs K, Kalish L i wsp. Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systemic review of controlled trials. *Rhinology* 2015; 53: 290-302.
70. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L i wsp. Assessment by Nasal Biopsy of Long-Term Use of Mometasone Furoate Aqueous Nasal Spray (Nasonex) in the Treatment of Perennial Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998; 118: 648-54.
71. Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M i wsp. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology* 2011; 49: 272-80.
72. Mygind N. Rola glikokortykosteroidów podawanych donosowo w leczeniu nieżyty nosa. (w) *Nieżyty nosa*. Samoliński B, Jan-czewski G (red.). Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2000; 95-110.
73. Sharpe SA, Sandweiss V, Tuazon J i wsp. Comparison of the flow properties of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays under differing sampling conditions. *Drug Dev Ind Pharm* 2003; 29: 1005-12.
74. Koźmiński M, Kupczyk M. Tikсотropia leków donosowych – znaczenie w praktyce klinicznej. *Pneumon Alergol Pol* 2015; 83: 157-63.
75. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. *Allergy Asthma Immunol Res* 2011; 3: 148-56.