

10 powodów, dla których połączenie azelastyny z flutykazonem to zgrany duet

10 reasons why the combination of azelastine and fluticasone is a perfect duo

Adam J. Sybilski^{1,2}

¹ Klinika Pediatrii i Alergologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

² II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Kierownik Kliniki: dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP

Streszczenie:

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest jedną z najczęstszych przewlekłych chorób, która ma olbrzymi wpływ na codzienne życie pacjentów, zaburzając jego jakość, wpływając na zdolności intelektualne, jakość snu i funkcjonowania, wydajność pracy i nauki, jak również wpływa na równowagę psychiczną. Skuteczne leczenie jest kluczowym elementem w postępowaniu z pacjentem z ANN. Lekiem, który może w znacznym stopniu pomóc naszym pacjentom, jest połączenie w jednym aplikatorze glikokortykosterydu (flutykazonu) z lekiem przeciwalergicznym II generacji (azelastyną) – AzeFlu. To połączenie stanowi nowatorskie podejście do leczenia ANN.

Oto powody, dla których warto zastosować ten preparat: skuteczność i bezpieczeństwo tego leku, gwarancja leczenia zgodnie z rekomendacjami, AzeFlu stanowi optymalne połączenie, szybkie łagodzenie objawów, efektywność w przewlekłym ANN, łatwość w aplikacji leku, co przekłada się na lepszy *compliance*, poprawia jakości snu, skuteczność w przeroście migdałka gardłowego, alergicznym zapaleniu spojówek, astmie. W artykule uzasadniono wszystkie te argumenty, przytaczając wiele badań i metaanaliz, przeprowadzonych zgodnie z zasadami *evidence-based medicine* (EBM). Tak więc lekarz rodzinny i pediatra mają do dyspozycji skuteczny i bezpieczny lek, który szczególnie powinien być zastosowany u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim ANN oraz u osób oczekujących szybkiego ustąpienia objawów.

Abstract:

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common chronic diseases that has a huge impact on the everyday life of patients, disturbing their quality of life, affecting intellectual abilities, the quality of their sleep and functioning, work and study efficiency, as well as affecting their mental balance. Effective treatment is a key element in the management of a patient with AR. A drug that can significantly help our patients is a combination of a glucocorticosteroid (fluticasone) and a second-generation antiallergic drug (azelastine) – AzeFlu – in one applicator. This combination is an innovative approach to the treatment of AR.

Here are reasons why it is worth using this drug: effectiveness and safety of this drug, guarantee of treatment in accordance with recommendations, AzeFlu is an optimal combination, quick relief of symptoms, effectiveness in chronic AR, ease of application of the drug, which makes better compliance, improves quality sleep, is effective in adenoid hypertrophy, allergic conjunctivitis, and asthma. The article justifies all these arguments, citing numerous studies and meta-analyses conducted in accordance with the principles of evidence-based medicine (EBM).

Therefore, the family doctor and pediatrician have at their disposal an effective and safe drug, which should be especially used in patients with moderate/severe AR and in people expecting a quick resolution of symptoms.

Słowa kluczowe: alergiczny nieżyt nosa, flutykazon, azelastyna, leczenie, AzeFlu

Key words: allergic rhinitis, fluticasone, azelastine, treatment, AzeFlu

Wstęp

Choroby alergiczne, w tym alergiczny nieżyt nosa (ANN), są ogólnosiątkowym problemem zdrowotnym generującym znaczne obciążenie opieki zdrowotnej. Zwłaszcza w krajach rozwiniętych i wysoko uprzemysłowionych ANN stanowi istotny problem. W Polsce szacuje się, że ok. 40% populacji cierpi na jakiś fenotyp nieżytku nosa, a ok. 25% na ANN [1]. Choć nie jest to z reguły schorzenie zagrażające życiu i nie jest związane z wysoką śmiertelnością, to jednak występuje on głównie u osób będących w okresie intensywnego życia zawodowego lub nauki, co ma ogromne znaczenie socjoekonomiczne. Objawy ANN, takie jak katar, obrzęk i kichanie, w wysokim stopniu wpływają na codzienną aktywność chorych, jakość ich snu i funkcjonowania, wydajność pracy i nauki, jak również wpływają na równowagę psychiczną pacjenta [2–4].

By poprawić skuteczność i jakość opieki nad pacjentami z alergicznym nieżytkiem nosa, należy postępować zgodnie z przyjętymi standardami i konsensusami, które wytyczają 3 podstawowe zadania lekarza opiekującego się pacjentem z ANN [2–6]. Należą do nich: ustalenie precyzyjnego rozpoznania, zalecenie profilaktyki oraz prowadzenie odpowiedniej farmakoterapii.

W ostatnich kilku latach szczególnie miejsce zajął preparat, który łączy glikokortykosteroid (GKS) z lekiem przeciwhistaminowym II generacji (LH1) w jednym donosowym aplikatorze. Wszystkie światowe rekomendacje leczenia ANN wysoko cenią i pozycjonują ten preparat. Czy słusznie? Dlaczego warto zastosować połączenie donosowego GKS (nGKS) (flutykazonu) z donosowym lekiem przeciwhistaminowym II generacji (azelastyny)?

Oto 10 powodów:

1. Skuteczność

ANN definiowany jest jako zapalenie błony śluzowej nosa, najczęściej przewlekłe, zazwyczaj IgE-zależne, wywołane działaniem alergenów środowiskowych. Z procesem zapalnym związane są co najmniej dwa z czterech objawów: blokada nosa, wydzielina z nosa (również ściekanie po tylnej ścianie gardła), kichanie, świąd. Właśnie mechanizm patofizjologiczny determinuje postępowanie. Podstawowymi grupami leków, które stosowane są w leczeniu ANN, są GKS i LH1. Wynika to z ich działania i łagodzenia prawie wszystkich objawów ANN (tab. 1) [7]. Skuteczność tych leków była wielokrotnie potwierdzona. Dodatkowo wiemy, że stosowanie leków miejscowo, w miejscu, gdzie toczy się proces chorobowy (w tym wypadku zapalenie alergiczne), jest najbardziej efektywny i bezpieczny.

A zatem połączenie dwóch podstawowych leków w aplikatorze donosowym zwiastuje wysoką skuteczność – i tak jest w rzeczywistości. W niedawno opublikowanej metaanalizie przedstawiono wyniki z 12 recenzowanych badań klinicznych oceniających skuteczność preparatu azelastyny i flutykazonu (AzeFlu) w pojedynczym urządzeniu do podawania u dorosłych, młodzieży i dzieci (w wieku < 12 lat – 3 badania). Skuteczność preparatu oceniana była za pomocą całkowitej punktacji objawów nosa (TNSS, *Total Nasal Symptom Score*) przez okres od 2 tygodni do 1 roku w zależności od projektu. Wszystkie badania wykazały dużą skuteczność leku w łagodzeniu objawów nosowych (wydzielina, blokada, świąd) [8].

Skuteczność AzeFlu była również oceniana w tzw. badaniach real-life, czyli ocena pacjentów przy

Tabela 1. Wpływ terapii na objawy alergicznego nieżytku błony śluzowej nosa [7].

	Kichanie	Wydzielina	Blokada	Świąd nosa	Objawy oczne
Leki przeciwhistaminowe					
• doustne	++	++	+	+++	++
• donosowe	++	++	+	++	0
• dospójówkowe	0	0	0	0	+++
Glikokortykosteroidy					
• donosowe	+++	+++	+++	++	++
Leki antyleukotrienowe	++	++	++	++	++
Kromony					
• donosowe	+	+	+	+	0
• dospójówkowe	0	0	0	0	++
Leki wpływające na blokadę					
• donosowe	0	0	++++	0	0
• doustne	0	0	+	0	0
Leki antycholinergiczne	0	++	0	0	0

normalnym, codziennym stosowaniu preparatu w warunkach domowych na podstawie skali VAS (wizualna skala analogowa). Marth i wsp. dowiedli, że AzeFlu zapewnia skuteczną i szybką kontrolę przewlekłego ANN (PANN) w rzeczywistych warunkach. Poprawę objawów odnotowano od 1. dnia i utrzymywała się ona przez 42 dni [9]. Podobne wyniki uzyskano również w badaniu w Szwecji [9].

2. Bezpieczeństwo

Od wielu lat prowadzone są badania oceniające bezpieczeństwo nGKS i LH1 (nLH1). Również ukazało się wiele doniesień potwierdzających bezpieczeństwo stosowania połączenia tych substancji w jednym preparacie – AzeFlu.

Jako potwierdzenie tego faktu niech posłuży metaanaliza przedstawiona w 2022 roku obejmująca ponad 10 000 pacjentów [10]. Zdarzenia niepożądane były niezbyt częste i z reguły łagodne i samoustępujące. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi były zaburzenia smaku, krwawienie z nosa i ból głowy zarówno w grupach otrzymujących AzeFlu, azelastynę w monoterapii, jak i placebo. We włączonych do analizy badaniach nie zgłoszono reakcji anafilaktycznych i przerwania leczenia przez pacjentów z ANN. Wyniki badania rynoskopowego nosa były podobne we wszystkich grupach. To skłoniło autorów do wniosku, iż kombinacja AzeFlu jest wysoce bezpieczna i idealna dla pacjentów z ANN.

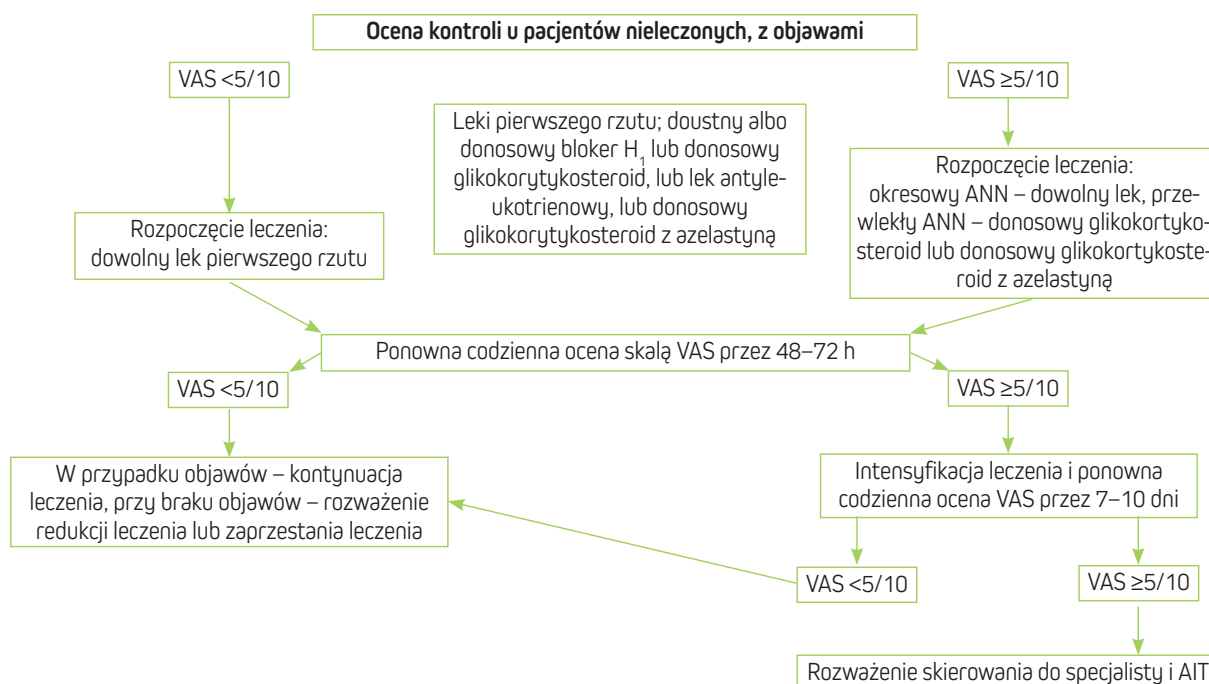
Dodatkowym potwierdzeniem bezpieczeństwa Aze-Flu jest metaanaliza badań przeprowadzonych wśród dzieci od 4. do 17. roku życia ($n = 3212$) [8]. Również tu wyniki jednoznacznie pokazują, że jest to lek bezpieczny, dobrze tolerowany przez dzieci, z niewielką liczbą działań niepożądanych (9,4%), mniejszą niż liczba działań niepożądanych w przypadku monoterapii flutykazonem (11,1%).

W jednym z badań włączonych do tej analizy przeprowadzono również badanie przedmiotowe nosa. Nie wykazało żadnych oznak owrzodzeń błony śluzowej nosa ani perforacji przegrody podczas stosowania produktu złożonego, a w miarę postępu badania częstość występowania niepożądanych zdarzeń malała. Również w badaniu oczu nie zaobserwowano żadnych niezwykłych lub nieoczekiwanych objawów. W wynikach laboratoryjnych nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych odchyień. Porównanie stężeń kortyzolu w surowicy na czczo po 12 miesiącach leczenia nie wykazało klinicznie istotnych różnic pomiędzy grupami [11].

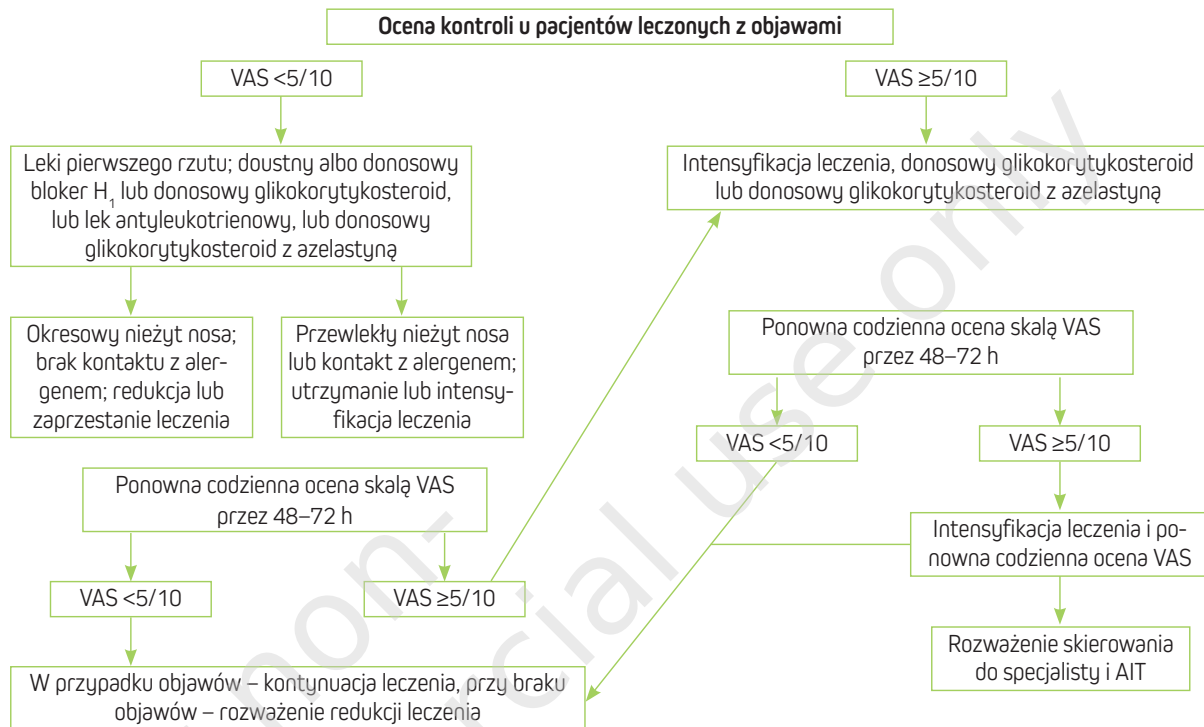
3. Leczenie zgodne z wytycznymi

Aktualne zalecenia ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) oraz EUFOREA (*European Forum for Research and Education in Allergy and Airway Diseases*) dotyczące leczenia opierają się na dostosowywaniu leku i jego dawki w zależności od ciężkości choroby [2–4]. Nasilenie choroby oceniamy na podstawie wizualnej skali analogowej (VAS).

Rycina 1. Miejsce połączenia flutykazonu z azelastyną w algorytmie leczenia pacjentów z uprzednio leczonym ANN wg ARIA Polska [3].



Rycina 2. Miejsce połączenia flutykazonu z azelastyną w algorytmie leczenia pacjentów z uprzednio leczonym ANN wg ARIA Polska [3].



Pacjent (lub rodzic dziecka) odznacza na skali 10 cm (dzieci wskazują na emotikonkach), jak aktualnie się czuje i jak nasilone są objawy. Wartością graniczną jest 5 pkt (5 cm) i w zależności od nasilenia objawów modyfikujemy leczenie (intensyfikacja lub redukcja). Celem jest całkowite lub prawie całkowite wyeliminowanie objawów. Może to pozwolić na przerwanie leczenia po zakończeniu sezonu alergicznego u pacjentów z sezonowym/okresowym ANN. Jednakże pacjenci z całorocznym/przewlekłym ANN mogą wymagać leczenia całorocznego. Wszystkie wytyczne i algorytmy leczenia uwzględniają podawanie połączenia GKS z LHI w jednym donosowym aplikatorze (ryc. 1, 2). W niektórych postaciach ANN (przewlekły, umiarkowany/ciężki) może to być leczenie pierwszego rzutu, od tych preparatów możemy rozpocząć leczenie.

4. Skuteczniejsze działanie niż monoterapia – optymalne połączenie

Wydaje się, że połączenie GKS z LHI w jednym donosowym aplikatorze jest optymalnym połączeniem. Działanie na fazę wczesną zapalenia alergicznego (LHI) oraz na fazę późną (GKS) daje pacjentowi szybką ulgę i długotrwałe łagodzenie objawów. Znalazło to potwierdzenie w badaniach porównujących monoterapię (samym nGKS lub LHI) z AzeFlu.

Opublikowana 2022 roku metaanaliza [10] na ponad 10 000 pacjentów pokazuje, że AzeFlu zapewnia bardziej zadowalającą skuteczność, redukując TNSS,

niż azelastyna w monoterapii (-1,27 [95% CI: -1,57 do -0,97], $P < 0,00001$). Zwłaszcza u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego lub opornym na leczenie ANN, leczenie AzeFlu miało znakomity efekt i zapewniło doskonałą kontrolę choroby. Potwierdza to również kolejna metaanaliza obejmująca 6 badań i ponad 5000 pacjentów z ANN [12]. Metaanalizę przeprowadzono, porównując 3 kombinacje: AzeFlu z azelastyną, AzeFlu z flutykazonem i AzeFlu z placebo. We wszystkich tych kombinacjach stwierdzono znacznie szybsze i skuteczniejsze łagodzenie objawów przez preparat złożony w porównaniu z monoterapią.

Wszystkie opracowania i konsensusy jednoznacznie uznają AzeFlu za optymalne połączenie i lek, który powinien być stosowany zwłaszcza u pacjentów, u których monoterapia nie przynosi zadowalających efektów.

5. Szybkość działania

Oczywiste jest, że pacjenci z ANN często przerywają leczenie, gdy mają niewiele objawów lub nie mają ich wcale, i wznawiają leczenie, gdy objawy zaczynają wpływać na ich tryb i komfort życia. Z tego powodu potrzebują skutecznego leczenia o szybkim początku działania. Preparaty nGKS są skuteczne, ale ich początek jest powolny, szczyt działania może być po 7 dniach. Nawet po dodaniu do nGKS doustnego leku przeciwhistaminowego H₁ początek nie ulega znacznej poprawie. Obecność w preparacie AzeFlu

miejscowo działającego leku przeciwhistaminowego skutkuje bardzo szybkim działaniem leku. Badania pokazują, że efekty zastosowania takiego leku odczuwalne są dla pacjenta już po kilkunastu minutach. W pracy Bousqueta i wsp. [13] stwierdzono, że początek działania AzeFlu był już po 5 min i utrzymywał się do końca oceny (4 h). Łączony preparat był porównywany z placebo i połączeniem nGKS z doustnym LH1 (loratadyna + flutykazon – LORA/INFP). Początek działania LORA/INFP przypada na 150. min. Bezpośrednie porównanie AzeFlu i LORA/INFP pokazuje, że od 5. do 90. min wpływ AzeFlu na TNSS jest znacząco wyższy w każdym punkcie czasowym ($P < 0,05$). W porównaniu całego okresu oceny (0–4 h) AzeFlu wykazuje lepszy efekt niż LORA/INFP ($P = 0,005$) i placebo ($P < 0,001$). Autorzy konkludują, że AzeFlu wydaje się przydatnym lekiem u pacjentów, którzy pragną szybkiego złagodzenia objawów.

6. Efektywny w przewlekłym alergicznym nieżycie nosa

Szybkość działania ma szczególne znaczenie w okresowym/sezonowym ANN. Często pacjenci przy kontakcie z alergenem, zwłaszcza przy dużym jego stężeniu, reagują szybkimi nasilonymi objawami (np. kichanie salwami, świąd nosa, wodnista lejąca wydzielina). W takich przypadkach natychmiastowe osłabienie objawów jest wysoce cenione przez pacjentów. Z drugiej strony długo trwające objawy ANN w przewlekłej postaci choroby (PANN) znacząco wpływają na jakość życia pacjentów. Niedawno przeprowadzone przez badaczy z Austrii badanie wykazało [9], że leczenie AzeFlu było związane z szybką i systematyczną istotną redukcją objawów na podstawie wizualnej skali analogowej od 1. do 42. dnia badania. Średni wynik w skali VAS wyniósł 53,5 mm na początku badania, 25,3 mm w 28. dniu i 19,6 mm w 42. dniu, co oznacza średnie całkowite zmniejszenie w porównaniu z wartością wyjściową o 41,4 mm. Wyniki były podobne niezależnie od wieku pacjenta, płci, ciężkości lub fenotypu AR. Autorzy jednoznacznie stwierdzili, że wielu pacjentów z PANN żyje z niekontrolowanymi objawami pomimo leczenia monoterapią i powtarzanymi terapiami. Bardziej skuteczne jest stosowanie AzeFlu, co może znacząco poprawić kontrolę PANN.

7. Lepsze przestrzeganie zaleceń przez pacjentów (compliance) – łatwość aplikacji

Udowodnione jest, że im prostszy sposób i schemat podawania leków, tym compliance, czyli przestrzeganie zaleceń lekarskich przez pacjentów, jest lepsze. Leczenie ANN w większości przypadków wymaga sto-

sowania dwóch leków: GKS i LH1. Takie połączenie daje największe prawdopodobieństwo kontrolowania choroby (minimalizacja lub brak objawów). Podawanie dwóch leków w jednym, prostym aplikatorze w znacznym stopniu ułatwia leczenie i może skłonić nawet najbardziej niesubordynowanych pacjentów do regularnego stosowania preparatu [14].

8. Poprawa jakości snu u pacjentów z ANN

PANN ma ogromny wpływ na jakość życia, codzienne funkcjonowanie pacjentów oraz zdolności poznawcze i psychomotoryczne. Zaburzenia snu odgrywają tu kluczową rolę, są bardzo uciążliwymi dolegliwościami, a ANN go upośledza. Długotrwałe skuteczne działanie AzeFlu ma również swoje pozytywne konsekwencje na sen. Ostatnio badacze z Karolinska University stwierdzili, że odsetek pacjentów leczonych AzeFlu charakteryzujących się bardzo dobrą/dobłą jakością snu wzrósł z 3,7%/28,6% w dniu 0 do 16,5%/51,5% w dniu 42. Wykazano statystycznie istotną poprawę od wartości początkowej od dnia 7. do dnia 42. ($p < 0,001$). Podobne wzorce poprawy jakości snu znalazły odzwierciedlenie w obu podgrupach fenotypu ANN – okresowym/sezonowym i przewlekłym/całorocznym. Jakość snu oceniana przez pacjenta stale poprawiała się od wartości wyjściowych do 42. dnia [15].

9. Skuteczny w innych wskazaniach

Choć AzeFlu jest lekiem zarejestrowanym do leczenia ANN i tam jest jego główne miejsce terapeutyczne, to w literaturze medycznej pokazuje się wiele doniesień wskazujących, że może on również działać w walce z innymi schorzeniami. Może on być skuteczny w leczeniu przerostu migdałka gardłowego (AH) u dzieci. W badaniu 65 dzieci w wieku 4-13 lat z przerostem III migdałka podawano AzeFlu przez 3 miesiące. Pod koniec 24 tygodni stosowania preparatu zaobserwowano statystycznie istotne zmniejszenie zarówno stosunku migdałka/nozdrza tylne (A/C), jak i oceny nasilenia objawów. Początkowo stosunek A/C wyniósł 3,57 ($\pm 0,58$), po leczeniu spadł do 1,74 ($\pm 0,61$). Zaobserwowano dramatyczny spadek łącznej objawów: z 15,63 ($\pm 1,28$) do 2,31 ($\pm 1,4$) ($P < 0,01$) po leczeniu. Choć było to pierwsze tego typu badanie, to autorzy sugerują, że leczenie to stanowi skuteczną alternatywę dla leczenia operacyjnego u dzieci z niepowikłanym przerostem migdałka gardłowego. Stosując ten protokół, 92% pacjentów uniknęło operacji [16]. Potwierdzeniem tego mogą być wyniki badania tych samych autorów oceniające skuteczność AzeFlu u dzieci z zaburzeniami snu, chrapaniem i bezdechami nocnymi [17]. Stwierdzono, że 3-miesięczne stoso-

wanie AzeFlu było skuteczne w leczeniu dysfunkcji trąbki Eustachiusza (ETD), a takie leczenie może być zastosowane jako terapia początkowa u dzieci z AH i towarzyszącym ETD.

Wiadomo, że ANN mogą towarzyszyć inne manifestacje choroby alergicznej, takie jak alergiczne zapalenie spojówek, astma. To skłoniło lekarzy do zbadania skuteczności tego nowego leku w tych schorzeniach. Bousquet i wsp. [13] stwierdzili, że Aze-Flu już po 10 min łagodzi objawy oczne, oceniane za pomocą TOSS (*Total Ocular Symptom Score*) oraz T7SS (*Total 7 Nasal and Ocular Symptoms*). Obserwacje te potwierdzają również kolejne badania [18].

W pierwszym badaniu oceniającym wpływ AzeFlu na astmę autorzy brytyjscy dostarczyli pierwszego bezpośredniego dowodu na korzystny wpływ tego leku na wyniki leczenia astmy u pacjentów ze współistniejącym ANN [19]. Spośród 1188 pacjentów z ANN i astmą włączonych do badania u wielu stwierdzono nieodwracalną obturację dróg oddechowych (67%) i niekontrolowaną astmę (70,4%), pomimo wysokich lub średnich dziennych dawek leków doraźnych i kontrolujących chorobę. Rozpoczęcie stosowania AzeFlu było związane z mniejszą liczbą ostrych zdarzeń oddechowych i zmniejszeniem codziennego stosowania krótko działających agonistów receptora β_2 , przy czym mniejsza liczba pacjentów wymagała

> 2 wdechów SABA/tydzień. Więcej pacjentów miało dobrze kontrolowaną astmę po roku od rozpoczęcia leczenia, pomimo zmniejszenia dawki wziewnych GKS.

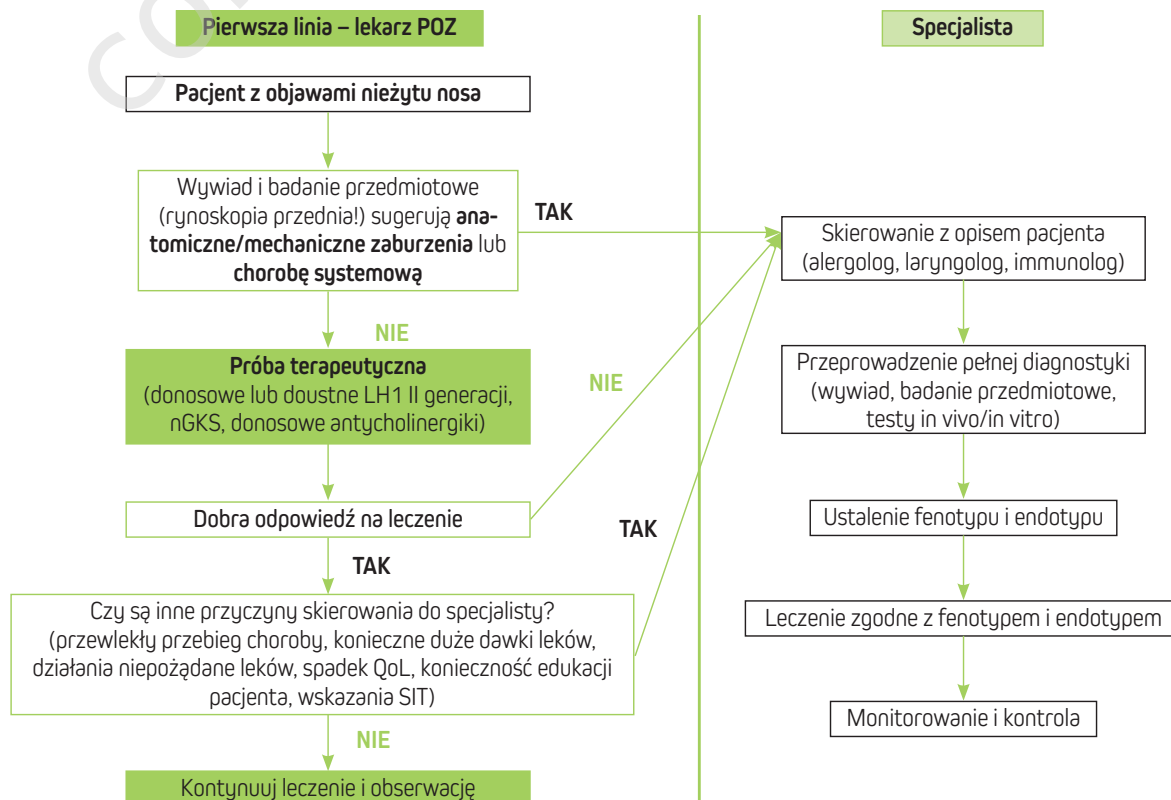
10. Lekarz POZ rozpoczyna leczenie ANN – powinien mieć skuteczny lek

Od kilku lat proponowana jest nowa strategia leczenia ANN [4, 6]. W tzw. koncepcji opieki zintegrowanej podstawową rolę w rozpoczynaniu leczenia ANN, jego kontynuowaniu i monitorowaniu odgrywa lekarz rodzinny lub pediatra. Ci lekarze stanowią pierwszą linię leczenia i opieki nad pacjentem (ryc. 3) [20]. Ważne jest, by mieli oni sprawdzony, skuteczny, bezpieczny i prosty do przyjmowania lek. Wydaje się, że takim lekiem jest właśnie AzeFlu. Może on być stosowany już na początku terapii, zwłaszcza u pacjentów z umiarkowanym/ciężkim ANN lub osób pragnących szybkiej poprawy – ustąpienia objawów.

Podsumowanie

Postęp medycyny, kolejne badania kliniczne nad lekami sprawiają, że niemal co roku powiększa się nasz zasób preparatów. Stają się one coraz skuteczniejsze, bezpieczniejsze, łatwiejsze w przyjmowaniu. Tak dzieje się też z podstawowymi lekami w leczeniu ANN. W naszym arsenale mamy do dyspozycji po-

Rycina 3. Algorytm opieki nad pacjentem z ANN [20].



łączenie dwóch podstawowych leków: GKS i LH1. Ich połączenie w jednym aplikatorze donosowym daje ogromną szansę na skuteczne, szybkie i bezpieczne leczenie wszystkich chorych ANN i chorobami współistniejącymi.

Piśmiennictwo

1. Samoliński B, Sybilski AJ, Raciborski F et al. Prevalence of rhinitis in Polish population according to the ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol Pol.* 2009; 63(4): 324-30.
2. Bernstein JA, Bernstein JS, Makol R et al. Allergic Rhinitis: A Review. *JAMA.* 2024; 331(10): 866-877.
3. Wise SK, Damask C, Roland LT et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023; 13(4): 293-859.
4. Samoliński B, Krzych-Falta E, Piekarska B et al. ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym niezycie nosa – Polska. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology* 2019; 6, 4: 111–126.
5. Brożek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(4): 950-958.
6. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(1): 70-80.e3.
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA et al. 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 (Suppl 86): 8-160.
8. Berger WE, Mustakov TB, Kralimarkova TZ et al. Treatment with azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in a single delivery device of young children and adolescents with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2020; 41(4): 232-239.
9. Marth K, Renner A, Langmayr G et al. An Observational Study to Determine the Real-Life Effectiveness of MP-AzeFlu® in Austrian Patients with Persistent Allergic Rhinitis. *Drugs Real World Outcomes.* 2024; 11(2): 231-240.
10. Zhong Z, Xun Y, Shi X et al. Clinical efficacy and safety of MP-AzeFlu for the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022; 279(5): 2457-2464.
11. Berger WE, Shah S, Lieberman P et al. Long-term, randomized safety study of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) in subjects with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2:179–185.
12. Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK et al. Intranasal Azelastine and Fluticasone as Combination Therapy for Allergic Rhinitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 161(3): 412-418.
13. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5): 1726-1732.
14. Klimek L, Mullol J, Hellings P et al. Recent pharmacological developments in the treatment of perennial and persistent allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016; 17(5): 657-69.
15. Stjärne P, Nguyen DT, Kuhl HC. Real-Life Effectiveness of MP-AzeFlu (Dymista®) in Swedish Patients with Persistent Allergic Rhinitis, Assessed by the Visual Analogue Scale. *Pragmat Obs Res.* 2023; 14: 1-11.
16. Bilgili AM, Durmaz HÖ, Dilber M. Efficacy of Topical Azelastine and Fluticasone Dipropionate Combination in Children With Adenoid Hypertrophy. *Ear Nose Throat J.* 2023; 102(1): 28-34.
17. Bilgili AM, Durmaz HÖ, Dilber M. Eustachian Tube Dysfunction in Children with Adenoid Hypertrophy: The Effect of Intranasal Azelastine-Fluticasone Spray Treatment on Middle Ear Ventilation and Adenoid Tissue. *Ear Nose Throat J.* 2023; 102(3): 198-203.
18. Zhou B, Cheng L, Pan J et al. A Clinical Study to Assess the Efficacy and Safety of MP-AzeFlu Nasal Spray in Comparison to Commercially Available Azelastine Hydrochloride and Fluticasone Propionate Nasal Sprays in Chinese Volunteers with Allergic Rhinitis. *Pulm Ther.* 2023; 9(3): 411-427.
19. De Jong HJI, Voorham J, Scadding GK et al. Evaluating the real-life effect of MP-AzeFlu on asthma outcomes in patients with allergic rhinitis and asthma in UK primary care. *World Allergy Organ J.* 2020; 13(12): 100490.
20. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy.* 2015; 70(5): 474-94.

ORCID

A.J. Sybilski – ID – <http://orcid.org/0000-0003-2389-277X>

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. Adam J. Sybilski, prof. CMKP
II Klinika Pediatrii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie
Klinika Pediatrii i Alergologii, Państwowy Instytut Medyczny MSWiA w Warszawie
02-507 Warszawa, ul. Wołoska 137