

Glikokortykosteroidy donosowe u dzieci

Intranasal glucocorticosteroids in children

dr n. med. Magdalena Arcimowicz

Katedra i Klinika Otolaryngologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Kazimierz Niemczyk

Zakład Alergologii i Immunologii Klinicznej SP CSK w Warszawie

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

Abstract: Allergic rhinitis is the most frequent chronic inflammatory, noninfectious disease in children, with the prevalence increased in pediatric population. The impact of poorly controlled allergic rhinitis on quality of life, psychologic well-being and capacity to function in activities of daily living and school performance can be significant. As well as these psychosocial difficulties, if left untreated, allergic rhinitis appears to increase the risk of developing potentially problematic co-morbid conditions, including asthma, sinusitis, and otitis media. The introduction of modern local intranasal glucocorticosteroids in the beginning of seventies last century was the most important therapeutic progress in the management of inflammatory disorders of the nasal mucosa. A series of studies have shown their multiple effects on the immune inflammatory reaction. Intranasal glucocorticosteroids are highly effective therapeutic modality for long-term therapy of allergic rhinitis, perennial nonallergic rhinitis and nasal polyposis as well as concomitant treatment of chronic rhinosinusitis and acute rhinosinusitis becoming the first-line therapeutic option in most cases. Intranasal preparations eliminate the systemic side effects and equal or exceed the efficacy of their systemic counterparts. The major disadvantage of this treatment is rather slow onset of action. But on the other hand, the main signs and symptoms of rhinitis, such as rhinorrhea, sneezing, obstruction and congestion are very well controlled. This treatment was found not only to reduce nasal symptoms but also to diminished ocular symptoms and improve quality of life of rhinitis patients. The latest studies in children, which evaluated potential systemic effects of newer agents of intranasal glucocorticosteroids have generally found no adverse effects on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function or growth. They have a high degree of glucocorticoid receptor affinity, potency and specificity; low systemic availability; high rate of hepatic first-pass clearance and rapid systemic elimination, and what is very important for the compliance – once-daily dosing.

Słowa kluczowe: alergiczny nieżyt nosa, dzieci, glikokortykosteroidy donosowe, leczenie, zapalenie spojówek, nieżyt nosa, zapalenie zatok przynosowych, bezpieczeństwo, przerost migdałka nosowo-gardłowego

Key words: allergic rhinitis, children, intranasal glucocorticosteroids, management, conjunctivitis, rhinitis, rhinosinusitis, safety, adenoid hypertrophy

Wykaz najczęściej używanych skrótów:

ANN – alergiczny nieżyt nosa; ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma; BDP – dwuproponian beklometazonu; BUD – budezonid; CANN – całoroczny alergiczny nieżyt nosa; CIC – cyklezonid; FF – furoinian flutikazonu; FLU – flunizolid; GKS – glikokortykosteroidy (nGKS – GKS donosowe); HPA – podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (oś); MF – furoinian mometazonu; NN – nieżyt nosa; OMS – wysiękowe zapalenie uszu; PF – propionian flutikazonu; TRIA – acetonid triamcynolonu; SANN – sezonowy alergiczny nieżyt nosa; VA – przerost migdałka nosowo-gardłowego.

Alergiczny nieżyt nosa jest najczęstszym, nieinfekcyjnym przewlekłym schorzeniem zapalnym u dzieci. Zgodnie z przyjętą definicją jest określany jako zespół objawów klinicznych wywołanych IgE-zależną reakcją zapalną błony śluzowej nosa na alergen, która to reakcja klinicznie manifestuje się: wyciekami wodnistej wydzieliny z nosa, uczuciem blokady nosa, świądem i kichaniem. Zgodnie z zaleceniami dokumentu ARIA, alergiczny nieżyt nosa dzielimy na okresowy i przewlekły (ze względu na czas trwania objawów klinicznych) oraz na łagodny i umiarkowany/ciężki (ze względu na stopień nasilenia objawów), aczkolwiek w najnowszej nowelizacji dokumentu są wyraźne odniesienia do wcześniejszego tradycyjnego podziału na sezonowy i całoroczny ANN [11–13, 15]. Objawy oczne występują u około 70% pacjentów z sezonowym ANN (łzawienie oczu, świąd, podrażnienie, pieczenie, zaczerwienienie i przekrwienie spojówek); w związku z tym właściwsze wydaje się używanie określenia dla SANN – alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa i spojówek. W Europie 71% chorych skarży się zarówno na objawy nosowe, jak i oczne, a u co trzeciego pacjenta dolegliwości te mają umiarkowane lub bardzo duże nasilenie [17].

Ze względu na specyficzną, nie zawsze typową symptomatologię w wieku dziecięcym ANN często pozostaje nierozpoznany w najmłodszej populacji lub bywa nieprawidłowo diagnozowany (np. jako infekcyjny nieżyt nosa), a to skutkuje brakiem leczenia lub nieprawidłowym leczeniem. Istniejące ponadto przekonania zarówno wśród opiekunów, jak i lekarzy dotyczące pewnych grup leków używanych w nowoczesnej terapii ANN dodatkowo skutkują limitowaniem prawidłowych schematów leczenia przydzielanych do tej grupy patologii. Stąd tak ważna znajomość zarówno wytycznych dotyczących terapii zapaleń błony śluzowej nosa, jak i poszczególnych grup leków, zwłaszcza w aspekcie bezpieczeństwa ich stosowania, co w szczególności dotyczy GKS donosowych [4, 5, 14, 23, 26, 30].

ANN w istotny sposób pogarsza jakość życia dzieci i młodzieży, a determinującym objawem jest przede wszystkim przewlekła blokada nosa. Dzieci z ANN opuszczają więcej zajęć szkolnych niż ich zdrowi rówieśnicy, wykazują cechy przewlekłego zmęczenia, mają zaburzenia poznawcze, dość często stwierdza się u nich zaburzenia koncentracji i nastroju (niepokój, depresja, chwiejność emocjonalna). U najmłodszych pacjentów z niekontrolowanym ANN występują zaburzenia snu oraz – w postaciach przewlekłych – zaburzenie funkcjonowania społecznego. Choroba ta, szczególnie gdy jest nierozpoznana i/lub źle leczona, wpływa także niekorzystnie na wyniki nauki i egzaminów dzieci

i młodzieży. Ponadto jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju lub nasilenia innych chorób, takich jak astma oskrzelowa, zapalenie zatok przynosowych czy wysiękowe zapalenie uszu [23, 30, 53].

Częstość występowania ANN w niektórych rejonach dochodzi u dzieci do 40% [8]. Wyniki przeprowadzonych w Polsce badań epidemiologicznych ECAP (*Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce*) pokazują, że alergiczny nieżyt nosa to choroba, którą dotknięte jest prawie 25% populacji dzieci; przedstawia to tabela 1.

Tabela 1. Występowanie ANN u dzieci w Polsce w badaniach ECAP [60].

ECAP	Alergiczny nieżyt nosa Rozpoznanie lekarskie	
	Przedział	Średnio
Grupa wiekowa		
Dzieci młodsze 6–7-letnie	14–37%	23,6%
Dzieci starsze 13–14-letnie	18–42%	24,6%

W większości regionów kraju objętych badaniem ECAP ANN okazał się częstszy u dzieci niż w grupie dorosłych. Jest to niepokojące zjawisko, świadczące o zwiększającej się częstości alergii górnych dróg oddechowych, która jest głównym czynnikiem rozwoju astmy oskrzelowej [60].

Dokument ARIA zaleca podobny schemat leczenia ANN u dzieci jak u dorosłych, z uwzględnieniem odpowiednich dawek pediatrycznych stosowanych leków i ich kryteriów rejestracyjnych dotyczących wieku. Podstawą leczenia ANN u dzieci jest maksymalizacja skuteczności leczenia, a jednocześnie minimalizacja ryzyka działań niepożądanych w przypadku każdej interwencji terapeutycznej oraz zapobieganie rozwojowi innych schorzeń współtowarzyszących ANN [11–13, 15, 26, 30].

Podstawy leczenia ANN wyznaczają cztery zasadnicze elementy (ryc. 1):

- 1) unikanie alergenów (karencja alergenowa) – o ile możliwe (zgodnie z ARIA 2010 uzasadniona i zalecana zwłaszcza w stosunku do alergenów pochodzenia zwierzęcego i pleśni);
- 2) farmakoterapia (bezpieczna, skuteczna, łatwa w użyciu);
- 3) immunoterapia swoista – jako jedyna metoda przyczynowego leczenia ANN;
- 4) edukacja pacjenta i jego opiekunów – ważna na każdym etapie procesu terapeutycznego [11–13, 15].

Rycina 1. Podstawowe zasady leczenia ANN wg ARIA.



Na rycinie 2 przedstawiono prosty schemat leczenia alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa u dzieci, a w tabeli 2 zebrano podstawowe grupy leków, które znalazły zastosowanie w terapii ANN, z uwzględnieniem ich wpływu na poszczególne objawy.

Rycina 2. Schemat leczenia ANN u dzieci.



Zgodnie z najnowszymi zaleceniami zawartymi przede wszystkim w znowelizowanym dokumencie ARIA [11, 15]:

- 1) u chorych na ANN zalecane jest stosowanie doustnych leków przeciwhistaminowych nowej generacji, które nie powodują sedacji;
- 2) zalecane jest stosowanie GKS donosowych w leczeniu ANN u dorosłych i sugerowane w leczeniu dzieci;
- 3) sugerowane jest stosowanie GKS donosowych zamiast doustnych leków przeciwhistaminowych w leczeniu zarówno sezonowego, jak i całorocznego ANN u dorosłych i dzieci;
- 4) zalecane jest stosowanie GKS donosowych zamiast leków przeciwhistaminowych donosowych.

Podsumowując zalecenia dotyczące leczenia ANN: **podstawą leczenia powinny być miejscowo działające glikokortykosteroidy**, zwłaszcza w przypadkach o charakterze umiarkowanym/ciężkim i przewlekłym.

Są to najsilniejsze i najbardziej skuteczne leki przeciwzapalne stosowane w terapii ANN, a jednocześnie bardzo bezpieczne, dobrze kontrolujące wszystkie objawy choroby, w tym także objawy oczne. GKS donosowe są skuteczniejsze niż doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe czy leki antyleukotrienowe. Leczenie powinno być rozpoczęte co najmniej 10–14 dni przed przewidywaną ekspozycją na uczulający alergen i kontynuowane przez cały okres ekspozycji (nawet wiele miesięcy). W przypadkach umiarkowanego/ciężkiego ANN GKS są lekami z wyboru. U takich chorych miejscowe lub doustne leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane jako uzupełnienie terapii, ale nie ma dowodów, które wskazują, że taka kombinacja jest skuteczniejsza od zastosowania samych GKS donosowych [15, 26].

Bardzo istotne jest również to, że u pacjentów z ANN i współwystępującą astmą oskrzelową (co wykazali m.in. Price i wsp., którzy porównywali wpływ MF z wpływem doustnych leków przeciwhistaminowych) rozpoczynanie terapii alergicznego nieżytu nosa od sterydów donosowych lepiej wpływa na wyniki leczenia zarówno górnych, jak i dolnych dróg oddechowych (tj. stopień kontroli NN i astmy), niż u pacjentów z ANN i astmą, u których objawy nosowe leczono doustnymi antyhistaminikami [54]. Ze względu na często współtowarzyszące ANN zapalenie spojówek niezwykle cennym działaniem jest stwierdzone w przypadku nowoczesnych GKS donosowych (MF i FF) łagodzenie również objawów ocznych. Ten efekt jest uzyskiwany prawdopodobnie w wyniku zmniejszenia powstawania mediatorów zapalnych, które uwrażliwiają neurogenne tkanki nosa i zapoczątkowują odruch nosowo-oczny, przebiegający za pośrednictwem nerwu trójdzielnego. Donosowe GKS są równie skuteczne w znoszeniu objawów spojówkowych jak doustne leki przeciwhistaminowe [1, 7, 23, 35].

Pomimo powszechnie przyjętego stwierdzenia, że nGKS nie są preparatami, które działają stosunkowo szybko, zwłaszcza w porównaniu z doustnymi lekami przeciwhistaminowymi, to również w tym zakresie obserwuje się pewne różnice między poszczególnymi molekułami. Jak wykazali Salapatek i wsp. w opublikowanej w 2010 r. pracy, MF już po 6 godzinach od podania powodował istotne statystycznie zmniejszenie obrzęku błony śluzowej nosa i wpływał korzystnie na jego drożność, a efekt ten utrzymywał się przez

Tabela 2. Najważniejsze grupy leków w leczeniu ANN [11–13, 15, 23, 26].

Najważniejsze grupy leków stosowane w leczeniu

Grupa leków	Kichanie	Świąd	Wodnista wydzielin	Blokada nosa	Objawy oczne	Zapalenie
antyH1 po	++	+++	++	+/-	++	+/-
antyH1 in	++	+++	++	+	-	+/-
GKS in	+++	++	+++	++	++	+++
GKS po	+++	++	+++	++	+++	+++
Br. ipratropium in	-	-	+++	-	-	-
alfa-mimetyki in	-	-	-	++	-	-
alfa-mimetyki po	-	-	-	+	-	-
antyLT	+	+	++	++	++	+
antyIgE	++	++	++	++	++	++
kromony	+/-	+/-	+/-	+/-	-	+/-
0,9% NaCl	+/-	+/-	+/-	-	-	-

24 godziny. Autorzy uzyskali efekt terapeutyczny monitorowali zarówno za pomocą subiektywnej oceny pacjenta, jak również w badaniach obiektywnych rymetrią akustyczną [58].

Nowoczesne formy glikokortykosteroidów donosowych zostały wprowadzone do lecznictwa w pierwszej połowie lat 70. ubiegłego wieku. Pierwszym lekiem z tej grupy był dwuproponian beklometazonu (BDP), nieco później wprowadzono: flunizolid (FLU), budezonid (BUD), propionian flutikazonu (PF), furoinian mometazonu (MF), acetonid triamcynolonu (TRIA), cyklozonid (CIC) oraz furoinian flutikazonu (FF) [22, 23, 51].

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 przeciwapalne nie wiąże się z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi. Przedostając się zaś do przewodu pokarmowego (połknięta po podaniu miejscowym) część dawki leku przed osiągnięciem krążenia systemowego ulega biotransformacji w wątrobie już w czasie pierwszego przejścia [12, 13, 22, 23].

Donosowe sterydy są jak dotąd najbezpieczniejszą i jednocześnie bardzo efektywną formą terapii

pacjentów ze stanami zapalnymi błony śluzowej nosa. Ich skuteczność udokumentowano w wielu badaniach klinicznych, które wykazały wpływ tych preparatów na szereg aspektów reakcji zapalnej toczącej się w obrębie błony śluzowej dróg oddechowych. GKS donosowe hamują mobilizację i napływ komórek zapalnych i wydzielanie prozapalnych mediatorów związanych zarówno z wczesną (w mniejszym stopniu), jak i z późną (w znacznym stopniu) fazą reakcji alergicznej.

Działanie GKS, choć nie do końca jeszcze wyjaśnione, jest inicjowane poprzez przyłączenie się do cytoplazmatycznego receptora glikokortykosteroidowego, który jest obecny w większości komórek organizmu. Kompleks lek-receptor zostaje następnie przeniesiony z cytoplazmy na teren jądra komórkowego, gdzie w ciągu kilku godzin modyfikuje transkrypcję genową i indukuje zmiany w syntezie białek produkowanych przez komórkę, oddziałując m.in. hamująco na jądrowy czynnik NF- κ B (mechanizmy transaktywacji lub transpresji) [5, 6, 13, 22, 38]. 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 [2, 5, 13, 22].

Do zmniejszenia uwalniania mediatorów dochodzi zarówno w komórkach strukturalnych tkanki (komórki epithelialne, endotelialne, fibroblasty), jak i w napływowych komórkach zapalnych [21]. 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 [2, 13, 22, 28]. GKS hamują więc zapalenie na różnorodnych jego etapach. Stopień hamowania reakcji zapalnych jest różny dla różnych preparatów GKS, co jest związane m.in. ze stopniem powinowactwa do receptora glikokortykosteroidowego, jednak klinicznie nie zawsze obserwuje się wynikające z tego faktu w sposób bezpośredni różnice pomiędzy poszczególnymi lekami w blokowaniu reakcji zapalnych. Pojawiają się one przede wszystkim na poziomie analizy działań niepożądanych, skutecznych dawek leków, tolerancji preparatu przez pacjenta [33, 63].

Przeciwpalny wpływ na komórki

Glikokortykosteroidy bardzo wyraźnie wpływają na hamowanie procesu zapalenia eozynofilowego. Obecność komórek kwasochłonnych w naciekach zapalnych jest podstawowym wskazaniem do zastosowania glikokortykosteroidoterapii. Sterydy miejscowe redukują całkowitą liczbę eozynofilów, a także, co ważniejsze, liczbę zaktywowanych komórek kwasochłonnych (EG2). Podawanie GKS zmniejsza uwalnianie mediatorów produkowanych przez eozynofile oraz produktów ich degranulacji, w tym cytokin i toksycznych białek. GKS nie tylko wpływają na liczbę eozynofilów w drogach oddechowych, ale także skracają czas ich przeżycia, nasilając apoptozę. Donosowa aplikacja sterydów wydaje się logicznym, podstawowym kierunkiem leczenia przeciwpalnego. Obecność komórki eozynofilowej zarówno determinuje skuteczność terapii, jak również pozwala na rokowanie co do poprawy samopoczucia chorego. Wszystkie typy zapaleń eozynofilowych błony śluzowej nosa: nieżyty nosa alergiczne, niealergiczne eozynofilowe nieżyty nosa, polipy nosa – są wskazaniem do włączenia GKS donosowych, a dynamika zmian ilościowych komórek kwasochłonnych, szczególnie eozynofilii miejscowej, koreluje z dynamiką nasilenia bądź ustępowania dolegliwości [13, 25, 34, 36, 59, 69]. GKS zmniejszają napływ bazofilów i mastocytów do błony śluzowej nosa. Przedłużona miejscowa terapia sterydowa redukuje liczbę mastocytów w tkance efektorowej, nie hamuje jednak degranulacji komórek tucznych [5, 13,

31]. W wyniku stosowania GKS dochodzi do zmniejszenia liczby limfocytów T oraz ich podklas w nabłonku błony śluzowej. Wpływają one także na czynność limfocytów T. Istnieją pewne dowody, że reakcja zapalna w astmie, alergicznym nieżycie nosa i polipach nosa jest w znacznej mierze uzależniona od limfocytów T i ich produktów humoralnych – cytokin, które mają m.in. wpływ na powstawanie lokalnej eozynofilii. Tak więc akumulacja i pobudzenie eozynofilów są przynajmniej częściowo sterowane przez limfocyty T. Jako że zarówno T-komórkowa kinetyka, aktywacja i produkcja cytokin są wysoce czułe na działanie sterydów, wydaje się więc prawdopodobne, że istotna część klinicznych korzyści takiego leczenia jest wynikiem wpływu na limfocyty T [28, 29, 34, 38].

W wyniku działania GKS 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 [13, 22, 29].

Stosowanie donosowo GKS nie wpływa prawdopodobnie na makrofagi i neutrofile, co może wyjaśniać, dlaczego leki te nie upośledzają odpowiedzi immunologicznej na zakażenia bakteryjne [11, 13].

GKS donosowe mają wpływ przede wszystkim na cytokiny związane z limfocytami Th2 oraz cytokiny wydzielane przez eozynofile. Polega on na zmniejszeniu 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, GM-CSF, TNF- α , RANTES, MIP-1 α , eotaksynę. 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 [2, 6, 11, 13, 28, 47, 73]. Enzymy hamowane przez glikokortykosteroidy to m.in. cyklooksygenaza i fosfolipaza A2 oraz indukowana syntetaza tlenu azotu [47]. 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 spo-

wodowane zmniejszeniem liczby komórek zapalnych w błonie śluzowej nosa. Leki te hamują także sezonowy wzrost swoistych IgE w wydzielinie z nosa w okresie pylenia [11, 13].

Stosowanie GKS donosowych prowadzi, w wyniku złożonych mechanizmów, do zmniejszenia przepuszczalności naczyń krwionośnych. Nadmierne przezięk 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.

GKS podawane miejscowo zmniejszają również swoistą i nieswoistą nadreaktywność błony śluzowej nosa [65, 71].

Mimo że zauważono, iż liczba receptorów glikokortykosteroidowych zmniejsza się w trakcie kuracji preparatami sterydowymi, to jednak żadne badania nie wykazały rozwoju procesu tachyfilaksji podczas leczenia chorób dróg oddechowych [38].

Przedstawione powyżej mechanizmy są odpowiedzialne za efekty kliniczne, które obserwujemy u pacjentów poddanych terapii sterydami donosowymi. Z reguły pierwsze korzystne działania widoczne są już kilkanaście godzin po zaaplikowaniu tych preparatów, ale pełen efekt terapeutyczny jest osiągany dopiero po kilku lub nawet kilkunastu dniach od rozpoczęcia leczenia [5, 11–13, 15, 22]. Regularne stosowanie GKS donosowych skutecznie zmniejsza wydzielinę nosową, poprawia drożność nosa, redukuje obrzęk, ogranicza kichanie oraz świąd, zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Należy podkreślić, że wśród preparatów stosowanych w leczeniu stanów zapalnych błony śluzowej nosa GKS donosowe są lekiem z wyboru w likwidowaniu objawów niedrożności nosa spowodowanej przewlekłym zapaleniem, której towarzyszy miejscowa eozynofilia. Na tym polega ich podstawowa przewaga nad innymi preparatami stosowanymi w leczeniu tych schorzeń (wykazują korzystniejsze działanie niż leki przeciwhistaminowe ogólnie i miejscowo stosowane, leki antyleukotrienowe, kromony). Są one najsilniejszymi i najskuteczniejszymi preparatami w leczeniu alergicznych i niealergicznych nieżytów nosa [11–13, 15, 20, 51]. Glikokortykosteroidy donosowe poprawiają również w znacznym stopniu jakość życia pacjentów – *quality of life*. Zmniejszenie albo likwidacja objawów bezpośrednio związanych z chorobą wpływa na zwiększenie aktywności tych pacjentów, pełniejsze uczestniczenie w codziennym życiu, lepsze radzenie sobie z problemami emocjonalnymi.

Wykazano, że leczenie GKS donosowymi istotnie lepiej wpływa na podnoszenie jakości życia u chorych z alergicznym nieżytem nosa niż leczenie lekami przeciwhistaminowymi [33, 55].

GKS donosowe są zalecane nie tylko w alergicznych nieżytach nosa o umiarkowanym i ciężkim nasileniu objawów i/lub z objawami utrzymującymi się przez dłuższy czas, ale mają także inne szerokie wskazania: przewlekłe niealergiczne nieżyty nosa, zwłaszcza o charakterze eozynofilowym (m.in. NARES – niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią, nieżyt nosa towarzyszący nietolerancji niesteroidowych leków przeciwzapalnych), polipy nosa oraz ostre i przewlekłe zapalenie zatok przynosowych – gdzie z reguły są stosowane jako element złożonej terapii [13, 15, 25, 41, 42, 51, 52, 68]. W innych typach niealergicznych nieżytów nosa, tam gdzie w naciekach zapalnych nie ma wyraźnej dominacji komórek kwasochłonnych, można również rozważać zastosowanie GKS donosowych, ze względu na ich szerokie spektrum działań przeciwzapalnych, ale z reguły w takich przypadkach ich skuteczność jest wyraźnie mniejsza. W polekowym nieżycie nosa wywołanym nadużywaniem leków obkurczających błonę śluzową nosa, gdzie nasilony obrzęk błony śluzowej nosa jest objawem dominującym, zastosowanie GKS donosowych jest jedynym skutecznym leczeniem, ale efekt terapeutyczny widoczny jest z reguły dopiero po kilkutygodniowym, systematycznym stosowaniu preparatów sterydowych [5, 22, 27].

Należy pamiętać, że działanie GKS donosowych rozpoczyna się najczęściej później niż działanie innych leków stosowanych miejscowo oraz leków przeciwhistaminowych, co wynika z mechanizmów ich działania. W przypadku dużej blokady nosa (brak możliwości mechanicznego dotarcia preparatu GKS w głąb jamy nosa), w celu poprawy efektywności terapii, w początkowym okresie można dołączyć leki obkurczające błonę śluzową nosa. W bardzo nasilonych objawach rozważamy także krótkotrwałe podanie GKS doustnie [11, 13].

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. W przypadku leczenia alergicznych nieżytów nosa o charakterze sezonowym leczenie GKS donosowymi należy rozpocząć przed rozpoczęciem okresu pylenia [11–13, 15]. W stosunku do leków przeciwhistaminowych wykazują one zdecydowaną przewagę w zakresie hamowania reakcji zapalnych, a zwłaszcza zmniejszania blokady nosa, kontrolując, jak wspomniano, jednocześnie objawy spojówkowe.

GKS donosowe są również zalecane w leczeniu przewlekłych zapaleń zatok przynosowych oraz w ostrych i nawracających zapaleniach zatok przynosowych – w tych przypadkach, z reguły jako leczenie uzupełniające antybiotykoterapię. W wielu badaniach wykazano korzystny wpływ podawania GKS donosowych na ustępowanie objawów *rhinosinusitis* oraz skrócenie czasu osiągnięcia efektu poprawy klinicznej pacjentów [25, 39, 41, 42, 52, 67]. Wydaje się, że leczenie to jest związane przede wszystkim z korzystnym wpływem GKS donosowych na zmniejszanie obrzęku błony śluzowej nosa, który jest jednym z istotnych elementów rozwoju zapalenia zatok przynosowych [67].

GKS donosowe powinny być stosowane w najmniejszej skutecznej dawce. Dla nowoczesnych preparatów wystarczające jest podawanie leku raz na dobę [5, 11, 13, 15, 22, 25, 39, 44, 67].

GKS donosowe używane są już prawie 40 lat i jak dotąd nie było żadnych doniesień na temat poważnych działań ubocznych tej grupy preparatów. Bezpieczeństwo tego rodzaju terapii zostało potwierdzone wieloma badaniami klinicznymi. Są to również leki bardzo dobrze tolerowane przez pacjentów. Analizując stan błony śluzowej nosa poddanej wieloletniemu, systematycznemu działaniu sterydów miejscowych, nie znaleziono zmian atroficznych ani cech uszkodzenia nabłonka. Objawy niepożądane z reguły ograniczają się do nieprzyjemnych reakcji miejscowych takich jak podrażnienie, kichanie, podkrwawianie, uczucie pieczenia w nosie, suchości w przedniej części jamy nosa, drapania w gardle. Częstość występowania opisywanych objawów niepożądanych jest porównywalna z placebo [5, 11–13, 36, 43, 48–50]. Niezwykle rzadko dochodzi do perforacji przegrody nosa, co z reguły jest związane z nieprawidłową aplikacją leku – kierowaniem strumienia preparatu na przegrodę [13]. Sporadycznie może wystąpić alergia kontaktowa skóry czy błon śluzowych [12]. Wpływ GKS donosowych na rozwój jaskry i zaćmy, podobnie jak wpływ na metabolizm kości i wzrost dzieci, jest dyskutowany, aczkolwiek nie wydaje się, żeby mogły one powodować takie zaburzenia, o ile są stosowane wyłącznie w postaci donosowej [13, 44]. W opublikowanych w 2011 r. badaniach Emina i wsp., którzy dokonali retrospektywnej analizy 230 dzieci (w wieku 7–11 lat) leczonych GKS donosowymi z powodu CANN przez co najmniej trzy lata, z okresowymi przerwami, nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w takich parametrach jak stężenie wapnia, fosforu i fosfatazy alkalicznej oraz kortyzolu i osteokalcyny, jak również w BMD (*bone mineral density* – mineralna gęstość kości; mierzona w odcinku lędźwiowym kręgosłupa) w stosunku do grupy kon-

trojnej, która nie otrzymywała GKS donosowych [24]. W przypadku jednoczesowego stosowania dooskrzelowego ryzyko tego typu powikłań potencjalnie wzrasta. Podobnie przedmiotem kontrowersji pozostaje wpływ GKS donosowych na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową. Na podstawie dostępnych badań wiemy, że stosowanie nowoczesnych GKS donosowych nie powoduje supresji kory nadnerczy, co jest istotne, zwłaszcza w najmłodszej populacji [3–5, 9, 12, 13, 40, 57]. Liczne prace wykazały brak takiego wpływu nawet u dzieci tak małych jak w wieku 2 lat z ANN – udokumentowali to Tripathy i wsp. Terapia GKS donosowymi pozostawała bez wpływu na stężenie kortyzolu w surowicy krwi i w moczu [70].

Stosowanie GKS donosowych u dzieci jest zalecane w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, zwłaszcza jeśli dominującym objawem jest niedrożność nosa, a stosowanie leków przeciwhistaminowych czy kromonów nie przynosi dostatecznej poprawy [11, 13, 15, 23]. Prowadzone badania kliniczne udowodniły, że nawet kilkuletnie dzieci można leczyć bezpiecznie GKS donosowymi. Zawsze trzeba jednak pamiętać o potencjalnym ryzyku wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Leki te należy stosować w najmniejszej skutecznej dawce, najlepiej raz dziennie, rano [10, 23, 44].

Właściwości farmakologiczne GKS donosowych wpływające na ich efektywność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania to:

- powinowactwo do receptora dla GKS – stopień wiązania z białkami osocza,
- całkowity klirens systemowy,
- objętość dystrybucji,
- lipofilność,
- biodostępność systemowa,
- tiksotropia i lepkość (ułatwia równomierne rozłożenie cząstek w zawiesinie i na błonie śluzowej nosa).

Powinowactwo i selektywność wobec receptora dla GKS donosowych, potencjalnie wskazujące na siłę działania leku, kształtują się dla nGKS następująco: FF > MF > PF > BMD > CIC > BUD > TA > FLU (względne powinowactwo do receptora, przy założeniu, że dla deksametazonu = 100). Nie wykazano jednakże liniowej zależności między siłą działania a powinowactwem do receptora.

Kolejnym istotnym parametrem jest lipofilność. Związki o większej lipofilności szybciej przenikają przez błonę śluzową i pozostają dłużej w tkankach śluzówki nosa, co sprzyja ich lepszemu efektowi klinicznemu. Jednakże wyłącznie duża lipofilność mogłaby

powodować zwiększone ryzyko miejscowych działań niepożądanych, dlatego optymalny jest preparat o dużej lipofilności, małej absorpcji systemowej i dużym klirensie systemowym. Spośród dostępnych GKS donosowych największą lipofilnością cechuje się MF, w dalszej kolejności FF i FP oraz CIC. Część preparatu, jeśli przedostaje się do krwi, wiąże się z białkami osocza (albuminy, transkorytyna), a powstały kompleks nie może być przeniesiony do komórki, nie wiąże się z receptorem dla GKS, nie wykazuje więc ani skutków terapeutycznych, ani działań niepożądanych. W grupie GKS donosowych najwyższy odsetek wiązania z białkami osocza wykazują MF i FF (99%) oraz PF (90%). Niezwykle istotnym elementem w aspekcie bezpieczeństwa systemowego, tak bardzo ważnym zwłaszcza u dzieci, jest biodostępność systemowa. Najmniejszą biodostępność systemową (poniżej 0,1%) wykazują MF i CIC, następnie FF (0,55%) oraz PF (1–2%). Wszystkie pozostałe cechują się znacznie większą biodostępnością przy podaniu donosowym (30–50%) [4–6, 22, 23, 68].

Tiksotropia – definiowana jako pamięć cieczy, to zjawisko fizyczne polegające na tymczasowym przejściu substancji z żelu w zol pod wpływem oddziaływania mechanicznego. Roztwory tiksotropowe po przekroczeniu granicy „płynięcia” stają się bardziej płynne, by po pewnym czasie wrócić do stanu wyjściowego. GKS są nierozpuszczalne w wodzie, wodne roztwory tych preparatów stanowią zawiesinę leku z licznymi dodatkami (celuloza mikrokrystaliczna, karboksymetyloceluloza), które odpowiadają za ich swoiste właściwości reologiczne. Idealny GKS donosowy powinien się cechować dużą lepkością i tiksotropią (ułatwia równomierne rozłożenie cząstek w zawiesinie i na błonie śluzowej nosa) oraz być łatwy do podania za pomocą atomizera. Wysoka tiksotropia i jednocześnie duża lepkość oznaczają lepszą depozycję preparatu w jamie nosowej, lepsze przyleganie do śluzówki i zmniejszone ryzyko wypłynięcia preparatu z jamy nosowej. Sharpe i wsp. porównali właściwości reologiczne GKS donosowych dostępnych na amerykańskim rynku farmaceutycznym: roztwór mometazonu cechował się największą wyjściową i końcową lepkością i najwyższą tiksotropią (3–21 razy wyższa tiksotropia oraz 3–17

razy wyższa lepkość mometazonu w stosunku do pozostałych leków). Co istotne, lepkość MF znacznie się zmniejsza w wyniku wstrząsania (zalecane przed aplikacją; ułatwia podanie w atomizerze), by po podaniu na błonę śluzową wrócić do stanu wyjściowego [66].

Scadding i wsp. (2010), porównując wyniki badań dotyczących GKS donosowych, z realnym ich działaniem w praktyce codziennej, stwierdzili, że pod względem efektywności i zdarzeń niepożądanych nie ma istotnych różnic między warunkami badań klinicznych a praktyką. Liczba pacjentów, których należy leczyć GKS donosowymi, aby uzyskać korzyść w zakresie redukcji objawu, wynosi 1,26 (*number needed to treat to obtain symptomatic benefit*), by natomiast zredukować wszystkie objawy – 4. Liczba pacjentów, których trzeba leczyć, aby wystąpiły objawy niepożądane (przede wszystkim pokrwawienie z nosa), to 11 [62].

Schäfer i wsp. w 2011 r. przeanalizowali opublikowane od 1966 r. do 2009 r. badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa GKS donosowych. Na podstawie tej analizy stworzyli **TIX** (*therapeutic index*, indeks terapeutyczny) dla GKS donosowych, definiowany jako stosunek skuteczności do bezpieczeństwa (tab. 3). **SKUTECZNOŚĆ** (ES) określili jako sumę: **TNSS** (*total nasal symptom score*) (ocena pacjenta) plus **TOSS** (*total ocular symptom score*) (ocena pacjenta) plus **PGA** (*patients/physician global assessment*).

BEZPIECZEŃSTWO (AES, *adverse event score*): stanowiło zestawienie takich działań niepożądanych jak: 1) krwawienia z nosa, 2) długoterminowe działania niepożądane – wpływ na wzrost i stężenie kortyzolu w surowicy (obserwacja min. 6 miesięcy), 3) systemowe działania niepożądane oczne (jaskra, podwyższone ciśnienie śródgałkowe).

We wnioskach autorzy podkreślili, że pomimo iż bezpieczeństwo i skuteczność zostały udowodnione w licznych badaniach naukowych dla wszystkich GKS donosowych, to jednak w wyniku podsumowania i analizy dostępnych opracowań widoczne są pewne istotne różnice kliniczne pomiędzy poszczególnymi molekułami GKS donosowych [63].

Podawanie GKS donosowych jest przeciwwskazane u chorych z chorobami nowotworowymi

Tabela 3. TIX – Indeks terapeutyczny dla GKS donosowych, na podstawie Schäfer i wsp. [63].

Parametr	BDP	BUD	FF	PF	TRIAM	MF
ES: skuteczność (sumarycznie)	4	8	1	4	5	7
AES: Efekty uboczne/działania niepożądane (sumarycznie)	7	4	3	2	1	1
TIX = ES/AES	0,57	2	0,33	2	5	7

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. Aczkolwiek, co należy bardzo wyraźnie podkreślić, terapia GKS donosowymi, jeśli jest prowadzona we właściwy sposób (bardzo ważna jest prawidłowa aplikacja preparatu na śluzówkę!), nie powoduje atrofii ani innych uszkodzeń błony śluzowej nosa, wręcz przeciwnie, doprowadza do jej normalizacji, w wyniku ograniczania stanu zapalnego [36, 45, 48–50, 59].

Pomimo szeregu podobieństw, jak widać, GKS donosowe prezentują pewne różnice. Mogą się one okazać istotne zwłaszcza w praktyce pediatrycznej. Wśród dostępnych na polskim rynku preparatów jedynie furoinian mometazonu (MF) został zarejestrowany do leczenia dzieci, które ukończyły 3. r.ż. Możliwość zastosowania tego leku u najmłodszych pacjentów została poparta szeregiem badań dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa w tej grupie chorych.

Pierwsze doniesienia dotyczące bezpieczeństwa stosowania MF i dobrej tolerancji preparatu w leczeniu ANN u dzieci pochodzą już z 1997 r., są autorstwa Brannana i wsp. Przebadali oni grupę 96 pacjentów w wieku 3–12 lat, leczonych MF w dawce 50–200 µg/dobę, przez 7 do 14 dni. W stosunku do grupy placebo nie obserwowano wzrostu stężenia kortyzolu w surowicy krwi, a preparat był dobrze tolerowany [14]. Trzy lata później ukazała się praca Schenkela i wsp., którzy nie stwierdzili niekorzystnego wpływu MF na wzrost, jak również supresji osi HPA u dzieci w wieku 3–9 lat z CANN, leczonych MF przez rok w dawce 100 µg/dobę [64].

Baena-Cagnani i Patel (2010) wykazali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania MF w znacznie większej grupie (381 dzieci w wieku 3–11 lat, z całorocznym ANN, leczonych przez 6 miesięcy). MF wpływał korzystnie na redukcję objawów nosowych i ocznych oraz na całkowitą ocenę samopoczucia, był dobrze tolerowany w dawce 100 µg/dobę, z profilem bezpieczeństwa porównywalnym z placebo [4]. Tym samym potwierdzili opublikowane rok wcześniej wielośrodkowe badania Ratnera i wsp., w których autorzy w rocznej obserwacji wykazali bezpieczeństwo leczenia CANN w grupie 166 dzieci w wieku 6–11 lat, leczonych również dawką 100 µg/dobę MF. W obserwowanej grupie wykazano wysoką skuteczność w redukcji objawów CANN, nie stwierdzono supresji osi HPA ani żadnych powikłań ocznych, obserwowane były niewielkie objawy niepożądane w trakcie leczenia,

takie jak pokrwawienie z nosa, bóle głowy, podrażnienie gardła [56].

Również w 2010 r. Wandalsen i wsp. opublikowali wyniki pracy, w której wykazali w grupie dzieci i nastolatków (6–18 lat), z wykorzystaniem także obiektywnych technik (rynometria akustyczna, badanie nadreaktywności błony śluzowej nosa w teście nieswoistej prowokacji donosowej z histaminą), korzystny wpływ MF na redukcję obrzęku błony śluzowej nosa i nadreaktywności śluzówki nosa u młodych pacjentów z przewlekłym ANN [71].

Korzystny wpływ MF na objawy zarówno nosowe, jak i oczne w grupie młodych ludzi (12–17 lat) cierpiących na SANN opublikowali Anolik i wsp. w 2009 r. Pacjenci byli leczeni dawką MF 200 µg/dobę, która była bardzo dobrze tolerowana, a wyraźna poprawa była stwierdzana każdego pełnego dnia leczenia w stosunku do placebo, nie tylko w stosunku do objawów nosowych, ale i ocznych, takich jak świąd, zaczerwienienie, łzawienie [1].

Jak podkreślają Bruni i wsp. w pracy podsumowującej wpływ GKS donosowych na supresję kory nadnerczy, badania nad bezpieczeństwem MF, z punktu widzenia wpływu na oś HPA, były do 2009 r. analizowane w oparciu o ponad 20 badań klinicznych u dzieci i dorosłych: w żadnym przypadku nie stwierdzono niekorzystnych działań MF w poszczególnych grupach wiekowych. Do badań tych włączono ponad 6 tysięcy pacjentów, a stosowane dawki w niektórych badaniach 20-krotnie przekraczały zalecane w terapii NN. Autorzy tej pracy podkreślają jednak, że o ile nie ma wskazań do monitorowania funkcji nadnerczy u dzieci wyłącznie leczonych GKS donosowymi, to jednak w przypadku jednoczesnego stosowania GKS wziewnych lub w postaci maści w atopowym zapaleniu skóry należy zachować szczególną ostrożność [16].

Zgodnie z zaleceniami EPOS, nGKS są podstawą leczenia przewlekłych stanów zapalnych zatok przynosowych. Powinny być również włączane do terapii ostrych zapaleń zatok, o ile po pierwszych pięciu dniach leczenia nie jest stwierdzana poprawa. MF ma taką rejestrację dla pacjentów, którzy ukończyli 12. r.ż. Skuteczność MF w terapii ostrych zapaleń zatok w grupie dzieci i dorosłych (8–78 lat) wykazali Nayak i wsp. [52], a w grupie młodzieży i dorosłych (12–73 lata oraz 12–76 lat), w dwóch kolejnych badaniach, Meltzer i wsp. [41, 42]. Autorzy udowodnili, że włączanie nGKS do leczenia ostrych zapaleń zatok, także w uzupełnieniu antybiotykoterapii, w wyraźny sposób poprawia i skraca to leczenie.

Glikokortykosteroidy donosowe a przerost migdałka nosowo-gardłowego i wysiękowe zapale-

nie uszu. Bezsporny pozostaje fakt, że dwie powiązane ze sobą patologie, takie jak przerost migdałka nosowo-gardłowego (VA) i wysiękowe zapalenie ucha (OMS), jeśli występują w swej pełnej postaci klinicznej, wymagają leczenia operacyjnego. Wydaje się jednak, że jeśli objawy nie są bardzo nasilone lub jeśli rodzice pacjenta nie wyrażają zgody na leczenie chirurgiczne, postępowanie zachowawcze może przynosić pewne korzyści, zwłaszcza u pacjentów z współtowarzyszącą atopią. W świetle dostępnego piśmiennictwa jedynie dla nowocześniejszych GKS donosowych udało się wykazać istotne klinicznie działanie w przypadkach wyżej wymienionych patologii, co oczywiście nie zwalnia nas z decyzji leczenia chirurgicznego, jeśli stan pacjenta tego wymaga.

Lack i wsp. w swoim przeglądowym artykule z 2011 r. przedstawili przeglądową analizę dotyczącą związków etiopatogenetycznych i epidemiologicznych między OMS i atopią, ze szczególnym uwzględnieniem potencjalnej roli GKS donosowych w terapii. Współwystępowanie tych dwóch schorzeń w najmłodszej populacji jest wyraźne i dlatego zastosowanie GKS donosowych w leczeniu OMS jest uzasadnione, pokazują to ostatnie badania z wykorzystaniem mometazonu. Wydają się usprawiedliwione w takich przypadkach odsuwanie w czasie decyzji o leczeniu chirurgicznym (drenaż), zastosowanie leczenia przeciwzapalnego (glikokortykosteroidy donosowe) i obserwacja pacjenta [37, 72].

Zang i wsp. w 2008 r. w dużej metaanalizie [74] oraz Scadding dwa lata później [61] przeanalizowali niechirurgiczne leczenie przerostu migdałka nosowo-gardłowego. Scadding szczególną uwagę poświęciła aspektowi leczenia współwystępującego zapalenia, mediowanego przez IgE. Jak wiadomo, VA jest niezwykle częstą chorobą w populacji dziecięcej, prowadzącą do zmiany toru oddechowego z nosowego na ustny, blokady nosa i trąbki Eustachiusza, mowy nosowej, chrapania i zespołu bezdechów, a także *rhinosinusitis* i OMS, skutkującą w efekcie zaburzeniami neuropoznawczymi, mającą wpływ na rozwój dziecka, powikłania z układu krążenia, zaburzenia wzrostu. W wielu przypadkach stwierdza się ewidentne patofizjologiczne związki pomiędzy VA i alergią – zapaleniem IgE-zależnym, a w szczególności ANN. Badania wykazały, że VA występuje częściej u dzieci z alergią, zwłaszcza uczulonych na pleśń. Modrzyński i wsp. wykazali związek między ekspozycją na alergeny sezonowe a objętością jamy nosowo-gardłowej [46]. W tkance limfoidalnej pierścienia Waldeyera u dzieci z atopią stwierdza się produkcję swoistych IgE, wykazano obecność komórek IgE-pozytywnych oraz komórek

FcεRI⁺, wzrost liczby eozynofiliów, CD1⁺ komórek Langerhansa oraz komórek IL-4 i IL-5 mRNA⁺. Obecność zarówno komórek zaangażowanych w prezentację antygeny (alergenu) (np. komórek Langerhansa), jak i komórek efektorowych w tkance adenooidalnej u dzieci z atopią potwierdza, że w samym migdałku nosowo-gardłowym dochodzi do reakcji nadwrażliwości alergicznej. Usunięcie chirurgiczne migdałka nosowo-gardłowego jest powszechnie akceptowaną metodą z wyboru leczenia jego pełnoobjawowego przerostu, z nasilonymi objawami. Niechirurgiczne techniki, których celem jest redukcja wielkości migdałka nosowo-gardłowego, są bardzo ograniczone, ale zwraca się uwagę na to, że współwystępowanie zapalenia alergicznego stwarza pewne opcje leczenia farmakologicznego. Leczenie ANN u dzieci z VA powoduje zmniejszenie objawów związanych z VA, wynikające z redukcji wielkości przerostniętej tkanki chłonnej w nosogardle. Wydaje się, że zastosowanie glikokortykosteroidów, poza samym wpływem na ograniczanie zapalenia alergicznego, ma bezpośrednie działanie limfolityczne i przeciwzapalne w mechanizmie zmiany w zakresie flory bakteryjnej adenoidu [61, 74]. Cengel i Akyol wykazali skuteczność leczenia mometazonem w grupie dzieci oczekujących na zabieg drenażu i/lub adenoidektomii z powodu OMS i/lub VA, co pozwoliło u części z nich uniknąć leczenia chirurgicznego. Jung i wsp. (2010) wykazali z kolei korzystne działanie 4-tygodniowego leczenia MF w dawce 100 µg/dobę u dzieci (2–11 lat) z VA i zaburzeniami oddychania podczas snu. Jednocześnie autorzy podkreślali, że efekt leczenia był niezależny od współwystępowania alergii, zapalen zatok czy nadwagi w grupie dzieci poddanych leczeniu. Autorzy jednak podkreślają, badania te miały charakter wstępny i wymagają kontynuacji z grupą placebo [18]. Jednakże, co podkreślają zarówno Scadding, jak i Zang w swoich metaanalizach, zastosowanie GKS donosowych w tej grupie patologii wymaga dalszych szczegółowych badań na szerszą skalę i opracowania ewentualnego schematu leczenia.

Wprowadzenie glikokortykosteroidów donosowych było bardzo istotnym postępowaniem w terapii stanów zapalnych błony śluzowej nosa. Dzisiaj GKS nosowe są uważane za najlepszy, najbardziej efektywny sposób leczenia większości tych chorób. W istotny sposób zmniejszają objawy towarzyszące alergicznemu i niealergicznemu nieżytowi nosa, są skuteczne w leczeniu ostrych i przewlekłych zapaleń zatok przynosowych. Nie wywołują niepożądanych efektów ogólnoustrojowych i dlatego są preparatami bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi, które można przyjmować przewlekłe. Skutecznie kontrolują nie tylko dolegliwości i objawy

zapalenia (zarówno nosowe, jak i oczne), ale w korzystny sposób wpływają również na poprawę jakości życia pacjentów. Ze względu na swój szeroki profil bezpieczeństwa, poparty licznymi badaniami klinicznymi, znalazły zastosowanie również w najmłodszej grupie pacjentów, u których po ukończeniu 3. r.ż. możemy wykorzystać w terapii preparat furoinianu mometazonu, po ukończeniu 4. r.ż. – propionian flutikazonu, a budezonid i furoinian flutikazonu – po 6. r.ż.

Piśmiennictwo:

1. Anolik R., Pearlman D., Teper A., Gates D.: Mometasone furoate improves nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis in adolescents. *Allergy Asthma Proc.* 2009, 30: 406-412.
2. Bachert C., Gevaert P., van Cauwenberge P.: Nasal polyposis – a new concept on the formation of polyps. *ACI International* 1999, 11: 130-135.
3. Backhouse C.I.: Intra-nasal flunisolide in the treatment of allergic rhinitis in general practice. *Curr. Med. Res. Opin.* 1979, 6: 14-19.
4. 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: 2047-2055.
5. Baldwin C.M., Scott L.J.: Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 2008, 68: 1723-1739.
6. Barnes P.J.: Glucocorticosteroids. W: *Allergy and allergic disease*. Kay A.B. (red.). Wyd. 1. Blackwell Science, Oxford, London, Edinburgh 1997: 619-641.
7. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P., Canonica G.W.: Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2011, 66: 686-693.
8. Bjorksten B., Clayton T., Ellwood P., Stewart A., Strachan D., the ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2008, 19: 110-124.
9. Bloom F.L., Cohan R.H., Leifer K.N. et al.: Flunisolide aerosol in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann. Allergy* 1977, 38: 408-412.
10. Boner A.L., Sette L.: Rhinitis in children: efficacy and safety of a new intranasal corticosteroid. *Eur. Respir. Rev.* 1994, 20: 271-273.
11. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A.A. 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.
12. Bousquet J., van Cauwenberge P., Ait Khaled N. et al.: Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA2LEN). *Allergy* 2006, 61: 1086-1096.
13. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N., ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 108(5 Suppl.): S147-S336.
14. Brannan M.D., Herron J.M., Affrime M.B.: Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin. Therapeutics* 1997, 19: 1330-1339.
15. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010, 3: 466-476.
16. Bruni F.M., De Luca G., Venturoli V., Boner A.L.: Intranasal corticosteroids and adrenal suppression. *Neuroimmunomodulation* 2009, 16: 353-362.
17. Canonica G.W., Bousquet J., Mullol J. et al.: A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007, 62(Suppl. 85): 17-25.
18. Cengel S., Akyol M.U.: The role of topical nasal steroids in the treatment of children with otitis media with effusion and/or adenoid hypertrophy. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2006, 70: 639-645.
19. Cruz Á.A.: The 'united airways' require an holistic approach to management. *Allergy* 2005, 60: 871-874.
20. Dahl R., Nielsen L.P., Kips J. et al.: Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005, 60: 875-881.
21. Denburg J.A.: Cytokines and inflammatory cells. W: *Nasal Polyposis. An inflammatory disease and its treatment*. Mygind N., Lildholdt T., Munksgaard. (red.). Wyd. 1. Copenhagen 1997: 78-87.
22. Derendorf H., Meltzer E.O.: Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroid: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008, 63: 1292-1300.
23. Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M.: Postępowanie w alergicznym nieżycie nosa u dzieci. *Alergia* 2008, 3: 33-36.
24. 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: 582-587.
25. Fokkens W., Lund V.J., Mullol J., Bachert C. et al.: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EP3OS) 2007. *Rhinology* 2007(Supplement 20): 1-136.
26. Georgalas C., Terreehorst I., Fokkens W.: Current management of allergic rhinitis in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010, 21: e119-e126.
27. Hallén H., Enderal J., Graf P.: Fluticasone propionate nasal spray is more effective and has a faster onset of action than placebo in treatment of rhinitis medicamentosa. *Clin. Exp. Allergy* 1997, 27: 552-558.

28. Hamilos D.L., Thawley S.E., Krampfer M.A. et al.: 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.
29. Holm A.F., Fokkens W.J., Godthep T. et al.: Effects of 3 months' nasal steroid therapy on nasal T cells and Langerhans cells in patients suffering from allergic rhinitis. *Allergy* 1995, 50: 204-209.
30. Jáuregui I., Dávila I., Sastre J. et al.: Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in pediatric population: The PEDRIAL study. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011, 22: 388-392.
31. Juliusson S., Holmberg K., Karlsson G. et al.: Mast cells and mediators in the nasal mucosa after allergen challenge. Effects of four weeks' treatment with topical glucocorticoid. *Clin. Exp. Allergy* 1993, 23: 591-599.
32. Jung Y.G., Kim H.Y., Min J-Y. et al.: 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.
33. Juniper E.F.: Rhinitis management: the patient's perspective. *Clin. Exp. Allergy* 1998, 28(Suppl 6): 34-38.
34. Kanai N., Denburg J., Jordana M. et al.: Nasal polyp inflammation: effect of topical nasal steroid. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1994, 150: 1094-1100.
35. Kariyawasam H.H., Scadding G.K.: Seasonal allergic rhinitis: fluticasone propionate and fluticasone furoate therapy evaluated. *J. Allergy Asthma* 2010, 3: 17-26.
36. Klemi P.J., Virolainen E., Puhakka H.: The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the nasal mucosa. *Rhinology* 1980, 18: 19-24.
37. Lack G., Caulfield H., Penagos M.: The link between otitis media with effusion and allergy: a potential role for intranasal corticosteroids. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2011, 22: 258-266.
38. 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.). Wyd. I. Munksgaard, Copenhagen 1997: 160-169.
39. Lund V.J., Black J.H., Szabó L.Z. et al.: Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology* 2004, 42: 57-62.
40. Mackay I.S.: Topical medical management of allergic conditions of the nose. Part 2: Intranasal steroids. W: *Rhinitis.* Mackay I.S. (red.). Royal Society of Medicine Services Limited, London 1989: 183-198.
41. Meltzer E.O., Bachert C., Staudinger H.: Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 116: 1289-1295.
42. Meltzer E.O., Charous B.L., Busse W.W. et al., Nasonex Sinusitis Group. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, 106: 630-637.
43. Meltzer E.O., Orgel H.A., Jalowayski A.: *Cytology. W: Allergic and non-allergic rhinitis. Clinical aspects.* Mygind N., Nacclerio R.M. (red.). Wyd. I. Munksgaard, Copenhagen 1993: 66-81.
44. Meltzer E.O.: Allergic rhinitis: Managing the pediatric spectrum. *Allergy Asthma Proc.* 2006, 27: 2-8.
45. Minshall E., Ghaffar O., Cameron L. et al.: 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: 648-654.
46. Modrzyński M., Mierzwiński J., Zawisza E., Piziewicz A.: Acoustic rhinometry in the assessment of adenoid hypertrophy in children. *Med. Sci. Monit.* 2004, 10: CR341-348.
47. Mullol J., Fernandez-Morata J.C., Juan M. et al.: Cytokines and steroids modulate COX-2 gene expression in human nasal polyps and mucosae. XVII E.R.S. I.S.I.A.N., Vienna 1998, Abstract Book: 206.
48. Mygind N., Lund V.J.: Topical corticosteroid therapy of rhinitis. *Clin. Immunother.* 1996, 5: 122-136.
49. Mygind N., Sørensen H., Pedersen C.B.: The nasal mucosa during long-term treatment with beclomethasone dipropionate aerosol. A light- and scanning electron microscopic study of nasal polyps. *Acta Otolaryngol.* 1978, 85: 437-443.
50. Mygind N.: Effects of beclomethasone dipropionate aerosol on nasal mucosa. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1977, 4: 287-291.
51. Mygind N.: Rola glikokortykosteroidów podawanych donosowo w leczeniu nieżytów nosa. W: *Nieżyty nosa.* Samoliński B., Janczewski G. (red.). Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2000: 95-110.
52. Nayak A.S., Settipane G.A., Pedinoff A. et al., Nasonex Sinusitis Group. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2002, 89: 271-278.
53. Passalacqua G., Cananonica G.W., Baiardini I.: Rhinitis, rhinosinusitis and quality of life in children. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007, 18(Suppl. 18): 40-45.
54. Price D., Kemp L., Sims E. et al.: Observational study comparing intranasal mometasone furoate with oral antihistamines for rhinitis and asthma. *Prim. Care Resp. J.* 2010, 19: 266-273.
55. Radenne F., Lamblin C., Vandezande L.M. et al.: Quality of life in nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999, 104: 79-84.
56. 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: 651-657.
57. Sahay J.N., Chatterjee S.S., Engler C.: Flunisolide – a new intranasal steroid for the treatment of allergic rhinitis. *Clin. Allergy* 1979, 9: 17-24.

58. Salapatek A.M., Patel P., Gopalan G., Varghese S.T.: Mometasone furoate nasal spray provides early, continuing relief of nasal congestion and improves nasal patency in allergic patients. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2010, 24: 433-438.
59. Samoliński B., Krzeski A., Chęciński P., Pierchala K.: Wskazania i przeciwwskazania do miejscowej kortykosteroidoterapii. *Otolaryngol. Pol.* 1994, supl 17: 33-40.
60. Samoliński B., Sybilski A.J., Raciborski F. et al.: Prevalence of rhinitis in Polish population according to ECAP (Epidemiology of Allergic Disorders in Poland) study. *Otolaryngol. Pol.* 2009, 63: 324-330.
61. Scadding G.: Non-surgical treatment of adenoid hypertrophy: The role of treating IgE-mediated inflammation. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010, 21: 1095-1106.
62. Scadding G., Erkan A.N., Chau H., Maskell S.: Audit of nasal steroid use and effectiveness in rhinitic clinic. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2010, 10: 87-90.
63. Schäfer T., Schnoor M., Wagenmann M., Klimek L., Bachert C.: Therapeutic index (TI_X) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology* 2011, 49: 272-280.
64. Schenkel E.J., Skoner D.P., Bronsky E.A. et al.: 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.
65. Schwiebert L.A., Beck L.A., Stellato C. et al.: Glucocorticosteroid inhibition of cytokine production: Relevance to anti-allergic action. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996, 97: 143-152.
66. Sharpe S.A., Sandweiss V., Tuazon J. et al.: Comparison of the flow properties of aqueous suspension corticosteroid nasal sprays under differing sampling conditions. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 2003, 29: 1005-1012.
67. Slavin R.G., Spector S.L., Bernstein L.: The diagnosis and management of sinusitis: A practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 116: S13-47.
68. Slavin R.G.: Allergic rhinitis: Managing the adult spectrum. *Allergy Asthma Proc.* 2006, 27: 9-11.
69. Sörensen H., Mygind N., Pedersen C.B. et al.: Long-term treatment of nasal polyps with beclomethasone dipropionate aerosol. III. Morphological studies and conclusions. *Acta Otolaryngol. (Stockh)* 1976, 82: 260-262.
70. Tripathy I., Levy A., Ratner P. et al.: HPA axis safety of fluticasone furoate nasal spray once daily in children with perennial allergic rhinitis. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2009, 20: 287-294.
71. Wandalsen G.F., Mendes A.I., Solé D.: Objective improvement in nasal congestion and nasal hyperreactivity with use of nasal steroids in persistent allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2010, 24: e32-e36.
72. Williamson I., Benghe S., Barton S. et al.: Topical intranasal corticosteroids in 4-11 year old children with persistent bilateral otitis media with effusion in primary care: double blind randomized placebo controlled trial. *BMJ* 2009, 339: b4984.
73. Wright E.D., Christodoulou P., Small P. et al.: Th-2 type cytokine receptors in allergic rhinitis and in response to topical steroids. *Laryngoscope* 1999, 109: 551-556.
74. Zhang L., Mendoza-Sassi R.A., César J.A., Chadha N.K.: Intranasal corticosteroids for nasal obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008, 16: CD006286.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Magdalena Arcimowicz
Katedra i Klinika Otolaryngologii Warszawskiego
Uniwersytetu Medycznego
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
e-mail: magdalena.arcimowicz@wum.edu.pl