

Bezpieczeństwo donosowych glikokortykosteroidów

Safety of intranasal corticosteroids

dr n. med. Piotr Rapiejko, prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Kliniką Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

Streszczenie: Donosowe glikokortykosteroidy są obecnie najskuteczniejszymi lekami w leczeniu alergicznych nieżytów nosa, ostrych nieżytów nosa, przewlekłych zapaleń zatok z polipami nosa i bez nich. Zaletą donosowych glikokortykosteroidów jest silne, lokalne działanie przeciwzapalne przy minimalnym działaniu ogólnoustrojowym. Powinniśmy wybierać nowe cząsteczki, takie jak furoinian mometazonu i flutykazonu oraz propionian flutykazonu, o mniejszej dostępności układowej, co zbliża je do farmakokinetycznych i farmakologicznych kryteriów leku idealnego.

Abstract: Intranasal corticosteroids are currently the most effective anti-inflammatory drugs in the treatment of allergic rhinitis, acute and chronic rhinosinusitis and chronic rhinosinusitis with nasal polyps. Advantage of intranasal corticosteroids is their strong anti-inflammatory local action and little impact on general health. Newer agents with lower systemic availability may be preferable, and may come closer to the pharmacokinetic/pharmacologic criteria for the ideal therapeutic choice.

Słowa kluczowe: donosowe glikokortykosteroidy, bezpieczeństwo, alergiczny nieżyt nosa, niealergiczny nieżyt nosa, zapalenie zatok
Key words: intranasal corticosteroids, safety, allergic rhinitis, nonallergic rhinitis, rhinosinusitis

Charakterystyczną cechą zarówno alergicznych nieżytów nosa, jak i ostrych oraz przewlekłych zapaleń błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (z polipami nosa i bez nich) jest obecność procesu zapalnego w obrębie błony śluzowej nosa i zatok [1]. Z tego powodu w ich leczeniu jako leki z wyboru rekomenduje się donosowe glikokortykosteroidy (GKS) [1]. Wymienia się je jako podstawowe leki w terapii ww. schorzeń zarówno w dokumencie *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA, Alergiczny Nieżyt Nosa i jego wpływ na Astmę) [2], jak i *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS) 2012 [3] oraz Polskich Standardach Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN) [4]. Jedno z pierwszych znaczących doniesień na temat zastosowania donosowych glikokortykosteroidów w leczeniu alergicznego nieżytu nosa autorstwa Nielsa Myginda zostało opu-

blikowane przed ponad 40 laty, w 1973 r. [5], a więc jedynie rok po wprowadzeniu do leczenia astmy glikokortykosteroidów wziewnych [6].

Glikokortykosteroidy wziewne to jedyna grupa leków, które zmniejszają śmiertelność z powodu astmy; zastosowanie 1 opakowania steroidów wziewnych na miesiąc zmniejsza ryzyko zgonu ponad 12 razy [7, 8]. Przewlekła steroidoterapia zmniejsza częstość zaostżeń astmy, nadreaktywność oskrzeli, poprawia parametry wentylacyjne płuc, jakość życia chorych i, co niezwykle ważne, obniża bezpośrednio i pośrednio koszty leczenia astmy [7]. Współczynnik NNT (*numer needed to treat*) dla wziewnych GKS, czyli liczba chorych, których trzeba leczyć, aby zapobiec zaostżeniu choroby, wynosi tylko 3, a dla porównania – dla długodziałających agonistów β_2 receptora (LABA) wynosi aż 47 [7]. Współczynnik NNT dla donosowych

glikokortykosteroidów (dnGKS) w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wynosi 4,4 [9], natomiast ten sam współczynnik dla doustnych leków przeciwhistaminowych wynosi aż 15,2 [9].

Mimo że dnGKS zalecane są we wszystkich aktualnych schematach leczenia schorzeń nosa i zatok [2–4], a postęp farmakologii umożliwił stworzenie donosowych preparatów o niezwyklej profilu bezpieczeństwa i śladowej wręcz biodostępności $\leq 0,1$ – $0,5\%$ podanej dawki, nadal wśród chorych występuje sterydofobia. W badaniach ECAP [10–12] wykazano, że spośród wszystkich osób cierpiących na nieżyty nosa aktywne leczenie podejmuje tylko ok. 30% dorosłych, 40% młodzieży i 50% dzieci. Oznacza to, że sterydofobia nadal istnieje w XXI w.!

Czego się obawiamy?

Wpływ na osł podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową

Przewlekłe stosowanie doustnych GKS może spowodować znaczne zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN). GKS egzogenne poprzez ujemne sprzężenie zwrotne tłumią wydzielanie kortykotropiny i prowadzą do zaniku kory nadnerczy, z następowym zmniejszeniem wydzielania kortyzolu. W przypadku doustnych GKS efekt ten jest znaczny i długotrwały. Wziewne GKS stosowane w leczeniu chorób płuc również wywierają mierzalny wpływ na osł PPN [20]. Obawiamy się więc, że dnGKS będą działały podobnie – wydaje się, że niesłusznie.

Wpływ dnGKS na osł PPN jest ściśle uzależniony od dawki i może być obserwowany przy dawkach $> 800 \mu\text{g}/\text{dobę}$ u dorosłych i $> 400 \mu\text{g}/24 \text{ h}$ u dzieci [20]. Wpływ wziewnych GKS na osł PPN można wykryć jedynie, korzystając z bardzo czułych metod biochemicznych, dlatego trudno wykazać ich następstwa i znaczenie kliniczne. W żadnym z dotychczas opublikowanych badań z grupą kontrolną nie obserwowano objawów podmiotowych lub przedmiotowych niewydolności kory nadnerczy związanej ze stosowaniem wziewnych GKS [20].

Metabolizm kości

Doustne GKS mogą spowodować osteoporozę i zwiększają ryzyko złamań u dorosłych [20]. Zmniejszają wchłanianie wapnia w jelitach i zwiększają jego wydalanie przez nerki, co powoduje kompensacyjne wydzielanie parathormonu, resorpcję kości i wzrost aktywności osteoklastów [20]. Doustne GKS hamują też aktywność osteoblastów i syntezę osteokalcyny, a także zmniejszają syntezę estrogenów w korze nadnerczy

[20]. Wpływ wziewnych GKS na metabolizm kości jest uchwytny jedynie w ocenie parametrów laboratoryjnych i tylko u osób przyjmujących te leki w dużych dawkach [20]. W żadnym z badań, w których oceniano gęstość mineralną kości (BMD, *bone mineral density*), nie stwierdzono jej znaczącego zmniejszenia. Wpływ wziewnych GKS stosowanych w leczeniu astmy na wzrost dzieci oceniano w wielu badaniach. Trzeba przy tym pamiętać, że sama astma, jeśli nie jest skutecznie leczona, powoduje zmniejszenie ostatecznego wzrostu lub przynajmniej zwolnienie tempa wzrastania, co koreluje z upośledzeniem czynności płuc [20].

Zaćma i jaskra

Wiadomo, że długotrwałe stosowanie GKS doustnych lub pozajelitowo zwiększa ryzyko zaćmy podtorebkowej i jaskry otwartego kąta. Powikłania te występują jednak bardzo rzadko w wyniku stosowania wziewnych GKS, co potwierdziły dotychczas przeprowadzone badania u dzieci i dorosłych. U chorych u których występuje zaćma lub jaskra z wąskim kątem przesączania warto jednak przed włączeniem przewlekłego leczenia dnGKS zaplanować konsultację okulistyczną [20].

Miejscowe działania niepożądane

Badania nie wykazały, by donosowe GKS powodowały zanik błony śluzowej nosa [20]. Podrażnienie błony śluzowej nosa, tworzenie strupów, świąd i pieczenie w nosie u chorych stosujących te leki mogą być spowodowane przez nośnik używany w starszych preparatach, a nie przez sam GKS [20]. W niektórych badaniach obserwowano częstsze występowanie krwawienia z nosa. U chorych leczonych przewlekłe dnGKS zaleca się okresowe badanie kontrolne błony śluzowej nosa. Miejscowe działania niepożądane można zmniejszyć, stosując donosowy GKS raz dziennie oraz ucząc chorych właściwej techniki aplikacji leku [20].

Znajomość farmakokinetyki poszczególnych preparatów oraz losów dnGKS w organizmie jest niezbędna do oceny potencjalnego ryzyka wystąpienia objawów ubocznych. Pojawienie się jakichkolwiek działań niepożądanych zaburza współpracę lekarza z pacjentem, podważa zaufanie do lekarza i często skłania chorego do przerywania stosowania dnGKS oraz poszukiwania alternatywnych metod leczenia [1]. Z punktu widzenia bezpieczeństwa terapii najważniejsze są: powinowactwo leku do receptora cytoplazmatycznego, biodostępność doustna, biodostępność nosowa, litofilność i wiązanie z białkami osocza (wielkość frakcji wolnej leku) [1]. Wszystkie obecnie stosowane dnGKS wykazują wysoką skuteczność te-

rapeutyczną, stopniowo wyrównują się również ceny poszczególnych preparatów, co wpływa na ich dostępność dla chorych. Dlatego przy wyborze konkretnego preparatu należy kierować się tymi właściwościami poszczególnych leków, które decydują o ich bezpieczeństwie.

Losy donosowych glikokortykosteroidów w organizmie (czy dnGKS działają ogólnoustrojowo?)

Z pojedynczej dawki donosowo podanego glikokortykosteroidu część leku osadza się na błonie śluzowej jamy nosa (biodostępność nosowa), a część – w nosogardle (lub jest tam transportowana wraz ze śluzem w mechanizmie transportu śluzowo-resztkowego), a następnie połykana, wchłaniana z przewodu pokarmowego i metabolizowana w wątrobie (efekt pierwszego przejścia), skąd dociera do krążenia systemowego (biodostępność doustna) [1]. Do krążenia systemowego dociera też dawka leku wchłonięta z błony śluzowej nosa. Następnie GKS wiąże się z białkami osocza. Frakcja niezwiązana, tzw. wolna, jest odpowiedzialna za wystąpienie ogólnoustrojowych działań niepożądanych [1]. Losy wszystkich glikokortykosteroidów są takie same, różnią się jednak znacząco udziałem poszczególnych etapów [1].

Powinowactwo do receptora cytoplazmatycznego

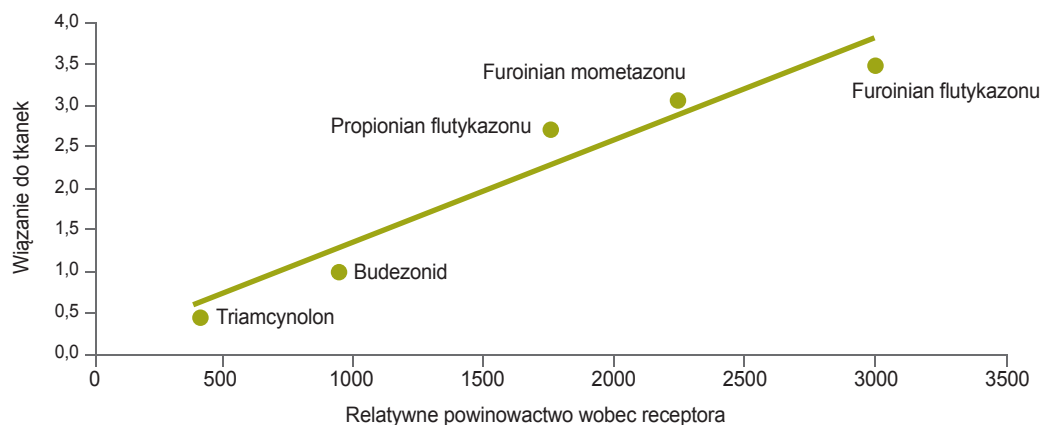
Działanie farmakologiczne GKS związane jest z oddziaływaniem na receptor obecny w cytoplazmie. Lipofilny GKS łatwo przedostaje się przez błonę komórkową i poprzez przyłączenie się do kompleksu receptora aktywuje go [1]. Receptor wnika do jądra komórkowego i wiąże się z sekwencją *glucocorticoid response element* w DNA, wpływając na ich ekspresję [1]. Nowoczesne preparaty glikokortykosteroido-

we stosowane donosowo charakteryzują się bardzo wysoką selektywnością w stosunku do receptora glikokortykosteroidowego, co pozwala na znaczne zmniejszenie jednorazowej dawki przy zachowaniu wysokiej skuteczności [20].

Biodostępność

Nowoczesne dnGKS charakteryzują się wyjątkowo niską biodostępnością, co z kolei przekłada się na bardzo wysoki profil bezpieczeństwa i możliwość ich przewlekłego stosowania [13–19]. Biodostępność nowoczesnych dnGKS jest $\leq 0,5\%$, a w przypadku furoinianu mometazonu nawet $\leq 0,1\%$ podanej dawki [22]. Dotyczy to jednak wyłącznie najnowszych preparatów, tzn. furoinianu i propionianu flutikazonu oraz furoinianu mometazonu [1, 13–19, 22]. Derendorf i Meltzer [22] w pracy pt. *Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications* podsumowali wyniki dostępnych publikacji omawiających biodostępność różnych preparatów. Badania poszczególnych preparatów były prowadzone przez różne zespoły badaczy przy wykorzystaniu różnych metod diagnostycznych. Najniższą biodostępność wykazano w przypadku furoinianu mometazonu. Daleys Yates i wsp. [23] przez kolejne 4 dni podawali grupie 20 zdrowych ochotników po 2400 μg na dobę furoinianu mometazonu, czyli dawki wielokrotnie przekraczające standardowe dawki terapeutyczne, i nie obserwowali istotnego wpływu na pomiar poziomu kortyzolu. Starsze preparaty, takie jak np. budezonid, który podawany dooskrzelowo charakteryzuje się 11-procentową biodostępnością, przy podaniu donosowym osiąga 33-procentową biodostępność (33% podanej dawki leku wchłania się z błony śluzowej nosa i może, choć krótkotrwale – do czasu przejścia przez wątrobę – wykazywać działanie

Rycina 1. Zależność między wiązaniem z ludzką błoną śluzową nosa a powinowactwem wobec receptora GKS [21].



ogólnoustrojowe) [22]. Nowoczesne preparaty takiego działania nie wykazują z uwagi na śladową biodostępność. Dlatego w przypadku propionianu i furoinianu flutykazonu oraz furoinianu mometazonu mówimy o efekcie klasy. Bezpieczeństwo leczenia, szczególnie przy długotrwałym stosowaniu, jest niezwykle ważne, dlatego rekomenduje się stosowanie wyłącznie nowoczesnych dnGKS [22–24].

Rozwój steroidów donosowych jest jednym z najlepszych przykładów molekularnej modyfikacji struktury leku oraz sposobów jego podawania w celu osiągnięcia niemal idealnego indeksu terapeutycznego. W badaniu Schenkela i wsp. [25] przeprowadzonym u dzieci nie stwierdzono, by donosowe stosowanie mometazonu w dawce 100 µg/24 h powodowało zahamowanie osi PPN. Pomiaru wysokości dokonywano za pomocą precyzyjnego urządzenia pomiarowego – stadiometru (dokładność pomiaru ± 0,1 cm). Uzyskane wyniki pomiarów porównano z wartościami z okresu poprzedzającego leczenie. Czynność nadnerczy oceniano w teście dynamicznym, tzw. teście stymulacji, dużą dawką (0,25 mg), znacznie większą niż w warunkach fizjologicznej stymulacji. Nie wykazano żadnych różnic między grupą przyjmującą furoinian mometazonu a grupą otrzymującą placebo, zarówno w zakresie przyrostu wysokości ciała, jak i czynności nadnerczy po stymulacji kortykotropiną [25]. W badaniu wykazano, że u dzieci chorych na alergiczny nieżyt nosa optymalną skuteczną dawką jest 100 µg furoinianu mometazonu [25].

W 2012 r. Sastre i Mosges opublikowali pracę poglądową pt. *Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids*, podsumowującą aktualny stan wiedzy na temat miejscowego i ogólnoustrojowego bezpieczeństwa stosowania donosowych glikokortykosteroidów

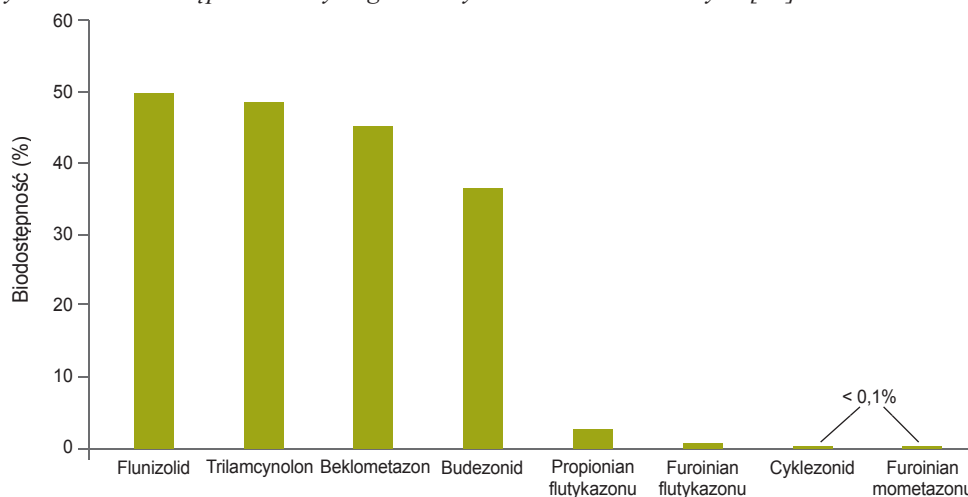
u dzieci i dorosłych [26]. Autorzy rekomendują stosowanie w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, zapalenia zatok oraz polipów nosa donosowych glikokortykosteroidów drugiej generacji (*the second-generation INC*), takich jak: furoinian mometazonu, propionian flutykazonu i furoinian flutykazonu, jako preparatów o najkorzystniejszej farmakokinetyce i minimalnej systemowej bioaktywności [26].

Miejscowe działania uboczne

Stosując dnGSK, obawiamy się zwykle podrażnienia błony śluzowej, ewentualnie wystąpienia krwawienia. Starsze preparaty donosowe, stosowane w latach 70. i 80. XX w., oparte na dozownikach ciśnieniowych, w przypadku nieprawidłowej aplikacji doprowadzały do uszkodzenia błony śluzowej nosa, szczególnie przegrody nosa. Problem ten dotyczył wszystkich preparatów donosowych, niezależnie od substancji leczniczej. W przypadku obecnie stosowanych nowoczesnych dnGKS miejscowe objawy niepożądane są rzadkie i mogą zostać zminimalizowane dzięki przekazaniu choremu dokładnej instrukcji, jak stosować preparat donosowy. Preparaty mometazonu, z uwagi na unikatowy skład, wykazują zjawisko tiksotropii, przejawiające się zwiększonym przyleganiem preparatu do błony śluzowej nosa, i pozwalają na precyzyjne zdeponowanie leku w wybranych fragmentach jamy nosa (w zależności od sposobu ustawienia dozownika). Zjawisko tiksotropii zmniejsza do minimum ściekanie preparatu do gardła i związany z tym dyskomfort chorego.

Minshal i wsp. [27] stosowali w grupie chorych z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa furoinian mometazonu w dawce 200 µg na dobę przez 12 mie-

Rycina 2. Systemowa biodostępność różnych glikokortykosteroidów donosowych [22].



sięcy, po czym wykazali brak negatywnego wpływu leczenia na stan błony śluzowej. W badaniach histopatologicznych błony śluzowej stwierdzono poprawę jej stanu w zakresie budowy anatomicznej, podścieliska i aparatu rzęskowego.

Jak sobie poradzić ze sterydofobią u naszych chorych?

Musisz być przekonany do słuszności Twoich decyzji terapeutycznych. Jeśli masz wątpliwości, zapoznaj się z najnowszymi schematami leczenia alergicznego nieżyty nosa, ostrego i przewlekłego niealergicznego nieżyty nosa oraz przewlekłego zapalenia zatok z polipami i bez polipów nosa. We wszystkich ww. schorzeniach lekami I rzutu są donosowe glikokortykosteroidy.

Przekonaj chorego, że katar, kichanie czy zatkanie nosa to nie banalne objawy, ale symptomy schorzeń, które mogą mieć znaczący wpływ na jego jakość życia i ryzyko wystąpienia poważnych powikłań ze strony innych narządów.

Poinformuj chorego, że wypisałeś mu donosowy steroid. Nie unikaj drażliwego tematu. Jeśli Twój pacjent obawia się działań ubocznych dnGKS a o rodzaju leku dowie się z ulotki, szanse na regularne stosowanie leku znacząco zmniejszą.

Poinformuj chorego o niskiej biodostępności leku, który mu przepisałeś (jeśli taki lek wybrałeś). Biodostępność $\leq 0,1-0,5\%$ podanej dawki to naprawdę wielki sukces współczesnej farmakologii.

Oprócz dnGKS, zwłaszcza w pierwszych dniach leczenia, zaleć choremu (jeśli to niezbędne) leki donosowe, które zmniejszają upośledzenie drożności nosa i ułatwiają penetrację dnGKS do jamy nosowej, oraz zwróć uwagę na dokładne oczyszczenie (lub przepłukanie jamy nosa 0,9% roztworem NaCl) – zwiększy to dostęp dnGKS do błony śluzowej nosa i efektywność leczenia.

Poinformuj chorego o ryzyku wystąpienia miejscowych objawów ubocznych związanych z potencjalnym ryzykiem uszkodzenia błony śluzowej nosa (szczególnie przegrody nosa) w przypadku nieprawidłowej aplikacji leku. Przeprowadź instruktaż stosowania leku donosowo. Dla wielu chorych będzie to wielkim zaskoczeniem.

Zasady aplikacji donosowych glikokortykosteroidów w aerozolu

1. Oczyszczyć nos z wydzieliny (poprzez wydmuchanie).



2. Gdy nos jest niedrożny, zastosować leki obkurczające naczynia krwionośne błony śluzowej.
3. Dozownik leku wstrząsać energicznie przez 10 s. Rozpoczynając nowe opakowanie, należy nacisnąć 4–10-krotnie dozownik w celu napełnienia przewodów (w zależności od zaleceń producenta zawartych w ulotce dołączonej do leku).
4. Końcówkę aplikatora umieścić płytko w przedsionku nosa (unikając dotykania przegrody nosa), kierując dozownik w stronę wewnętrznego kąta oka. W stosunku do dna jamy nosowej dozownik powinien znajdować się pod kątem ok. 60 stopni. To pozwoli na optymalną penetrację aerozolu w jamie nosa.
5. Podczas bezdechu uruchomić dozownik 1- lub 2-krotnie, w zależności od zalecanej dawki leku.
6. Po aplikacji leku delikatnie wciągnąć powietrze, a następnie powoli wypuścić je nosem.

Poproś chorego, aby na następną wizytę przyniósł swój lek donosowy i zademonstrował Ci, jak go aplikuje.

Piśmiennictwo:

1. Rapijko P., Jurkiewicz D.: Donosowe glikokortykosteroidy w leczeniu nieżytów nosa. *Terapia* 2014, 22(10): 27-35.
2. Brożek 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, 126: 466-476.
3. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al.: *EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. Rhinology* 2012, 50(1): 1-12.

4. Samoliński B., Arcimowicz M. (red.): *Polskie Standardy Leczenia Nieżytyłów Nosa (PoSLeNN)*. *Alergologia Polska* 2013, 51.
5. Mygind N.: *Local effect of intranasal beclomethasonedipropionate aerosol in hay fever*. *BMJ* 1973, 4: 464-466.
6. Samoliński B., Nowicka A., Wojas O. et al.: *Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis*. *Otolaryngol. Pol.* 2014, 68(2): 51-64.
7. Antczak-Marczak M., Kuna P.: *Steroidofobii ciąg dalszy, czyli dobrze poznać wroga (a może przyjaciela?)*. *Terapia* 2008, 4: 55-63.
8. Kuna P.: *Praktyczne zasady leczenia astmy*. *Terapia* 2006, 4: 5-12.
9. Griner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G. et al.: *Allergic rhinitis*. *Lancet* 2011, 378(9809): 2112-2122.
10. Samoliński B., Sybilski A.J., 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): 324-330.
11. Samoliński B. (red.): *ECAP – Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce*. *Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa* 2009.
12. [online: www.ecap.pl (dostęp: 2014.12.01)].
13. Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Emeryk-Maksymiuk J.: *Glikokortykosteroidy wziewne w astmie – jakie, komu, jak?* *Alergoprofil* 2011, 7(3): 2-9.
14. Kulus M., Martosiewicz W.: *Miejsce monoterapii glikokortykosteroidami wziewnymi w świetle obecnych standardów terapii astmy*. *Alergoprofil* 2011, 7(4): 2-4.
15. Rapijko P.: *Leczenie ostrego zapalenia zatok przynosowych*. *Alergoprofil* 2008, 4(3): 11-17.
16. Hellings P.W., Fokkens W.J., Akdis C. et al.: *Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: where do we stand today?* *Allergy* 2013, 68(1): 1-7.
17. Arcimowicz M.: *Glikokortykosteroidy donosowe u dzieci*. *Alergoprofil* 2012, 8(1): 5-17.
18. Rapijko P.: *Donosowe glikokortykosteroidy w leczeniu chorób nosa i zatok przynosowych*. *Terapia* 2012, 12(282): 61-66.
19. Rapijko P., Jurkiewicz D.: *Zapalenie zatok przynosowych*. *Terapia* 2011, 11-12(265): 31-40.
20. Passalacqua G., Albano M., Canonica G.W. et al.: *Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects*. *Allergy* 2000, 55: 16-33.
21. Baumann D., Bachert C., Hogger P.: *Dissolution in nasal fluid, retention and anti-inflammatory activity of fluticasone furoate in human nasal tissue ex vivo*. *Clinical & Experimental Allergy* 2009, 39(10): 1540-1550.
22. Derendorf H., Meltzer E.O.: *Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications*. *Allergy* 2008, 63: 1292-1300.
23. Daley-Yates P.T., Kunka R.I., Yin I. et al.: *Bioavailability of fluticasone propionate and mometasone furoate aqueous nasal sprays*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004, 60: 265-268.
24. Allen D.B.: *Systemic effects of intranasal steroids: An endocrinologist's perspective*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000, 106: S179-S190.
25. 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.
26. Sastre J., Mosges R.: *Local and Systemic Safety of Intranasal Corticosteroids*. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012, 22(1): 1-12.
27. Minshal E.: *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.

Wkład autorów/Authors' contributions:

Rapijko P.: 80%, Jurkiewicz D.: 20%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Piotr Rapijko

Klinika Otolaryngologii, Wojskowy Instytut Medyczny

01-141 Warszawa, ul. Szaserów 128

e-mail: piotr@rapiejko.pl