

Efektywność działania donosowych glikokortykosteroidów w alergicznym nieżycie nosa mierzona indeksem terapeutycznym¹

Efficacy of intranasal glucocorticosteroids in allergic rhinitis as measured using the therapeutic index

prof. dr hab. Bolesław Samoliński, dr n. o zdr. Edyta Krzych-Fałta

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Wydział Nauki o Zdrowiu,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Bolesław Samoliński

Streszczenie: W dobie realnego zagrożenia chorobami alergicznymi, w tym alergicznym nieżytem nosa, istnieje pilna potrzeba wdrożenia efektywnej terapii, istotnie redukującej charakterystyczne objawy nosowe i inne dolegliwości współtowarzyszące. Na wprost tym wymaganiom wychodzą donosowe glikokortykosteroidy (dnGSK) uznane za najskuteczniejszą grupę leków i zalecane w alergicznym nieżycie nosa przez ekspertów raportu ARIA 2010. Metaanaliza efektywności terapeutycznej stosowanych dnGSK, uwzględniająca rejestrowany wpływ na objawy ze strony nosa, narządu wzroku i inne możliwe działania niepożądane w procesie leczenia, wykazała największą przydatność furoinianu mometazonu, ocenionego na 7 pkt, i triamcinolonu, ocenionego na 5 pkt. Najmniej punktów uzyskały furoinian flutikazonu i dipropionian beklometazonu, kolejno 0,33 i 0,57. Ze względu na potencjalne ryzyko chorób współtowarzyszących alergicznemu nieżytowi nosa, w tym astmy oskrzelowej, właściwa terapia nie tylko efektywnie minimalizuje ryzyko wystąpienia działań ubocznych, ale również wymiennie poprawia jakość życia pacjenta i funkcjonowanie systemu ochrony zdrowia.

Abstract: At a time when the risk of developing an allergic disease, including allergic rhinitis, is real, there is the urgent need to implement effective therapy that can deliver a substantial reduction in the typical nasal symptoms and other co-existing conditions. The response to this need is intranasal glucocorticosteroids, which are regarded as the most effective category of drugs and recommended in allergic rhinitis cases, according to the ARIA 2010 report experts. The meta-analysis of the therapeutic efficacy/effectiveness of intranasal glucocorticosteroids, which involved measuring their impact on nasal symptoms, eyesight and other possible adverse effects during the treatment process, indicates that mometasone furoate is the most effective substance (7 points), with triamcinolone measured at 5 points on the scale applied in the analysis. The lowest values were recorded for fluticasone furoate and beclomethasone dipropionate, at 0.33 and 0.57 points, respectively. Given the potential risk of diseases that accompany allergic rhinitis, which include bronchial asthma, adequate therapy not only effectively minimises the risk of adverse effects, but also delivers a considerable improvement in the quality of life for the patient and in the functioning of the health care system.

Słowa kluczowe: indeks terapeutyczny, donosowe glikokortykosteroidy, alergiczny nieżyt nosa

Key words: therapeutic index, intranasal glucocorticosteroids, allergic rhinitis

W ostatnich dziesięcioleciach obserwowany jest dynamiczny wzrost zachorowalności na choroby alergiczne. Liczne obserwacje jednośrodkowe dowodzą, że w krajach wysoko uprze-

mysłowionych, takich jak: Japonia, Stany Zjednoczone czy Wielka Brytania, alergiczny nieżyt nosa dotyczy ok. 29–42% ogółu badanej populacji [1]. W badaniu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicz-

¹ Opracowanie na podstawie metaanalizy Schäfera T. et al. [5].

nych w Polsce) stwierdzono 52% przewlekłych i 49% okresowych nieżytyń nosa oraz 55% całorocznych i 53% sezonowych nieżytyń nosa [2]. Oznacza to, iż mniej więcej 12–13% polskiego społeczeństwa (ok. 4 mln) wymaga stałego podawania leków. Tymczasem – jak wynika z badania ECAP – spośród wszystkich osób cierpiących na nieżyty nosa aktywne leczenie podejmuje zaledwie 30% dorosłych, 40% młodzieży oraz 50% dzieci [2].

Wdrożona na właściwym etapie farmakoterapia nie tylko zmniejsza niepożądane następstwa nieleczono-ego alergicznego nieżyty nosa, lecz także wymiennie poprawia jakość życia pacjenta. Miejscowa terapia glikokortykosteroidowa, zalecana zarówno dla dorosłych, jak i dla dzieci przez ekspertów raportu ARIA 2010 zamiast doustnych czy donosowych leków przeciwhistaminowych, stanowi pierwszą linię leczenia alergicznego nieżyty nosa o charakterze okresowym i przewlekłym [3]. Przewagą tej grupy leków jest to, że oprócz zmniejszenia blokady nosa korzystnie działa na objawy alergicznego zapalenia spojówek. W złożonym mechanizmie działania ich efekt terapeutyczny sprowadza się do hamowania wczesnej i późnej fazy odczynów alergicznych [3]. Dostępne w Polsce preparaty (tab. 1) o wysokim stopniu bezpieczeństwa ze względu na brak wpływu na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza dają szeroki wachlarz możliwości terapeutycznych [4].

Tabela 1. Preparaty dnGSK dostępne w Polsce [3].

Preparat	Dawka
Dipropionian beklometazonu (Beclonasal Aqua)	50 µg/dawkę
Budezonid (Rhinocort, Tafen Nasal, Buderhin)	32 i 64 oraz 50 µg/dawkę, 50 µg/dawkę
Furoinian flutikazonu (Avamys)	27,5 µg/dawkę
Propionian flutikazonu (Flixonase, Fanipos, Flixonase Nasule)	50 µg/dawkę, 400 µg/dawkę
Furoinian mometazonu (Nasonex)	50 µg/dawkę

Cytowana metaanaliza [5] oceniająca efekt terapeutyczny (IT, indeks terapeutyczny) i profil bezpieczeństwa dnGSK (tab. 2) opierała się na weryfikacji odczuwanych dolegliwości w trzystopniowej skali oceny w zakresie: odczuwanych objawów nosowych (TNSS, *total nasal symptom score*), ze strony narządu wzroku (TOSS, *total ocular symptom score*), jak i kompleksowej oceny samopoczucia pacjenta (PGA, *patients' global assessment*) (tab. 2). Działania niepożądane będące wymiernym efektem miejscowej

terapii dnGSK analizowano w zakresie współistniejącego ryzyka wystąpienia krwawień z nosa, długoterminowo (minimum 6 miesięcy) utrzymującego się stężenia kortyzolu we krwi, w moczu, wzrostu ciśnienia śródgałkowego i zaćmy [4].

Do analizy włączono 70 badań randomizowanych opartych na *evidence based medicine* zgodnie z ustalonymi kryteriami: liczebność badanej grupy (≥ 100), rozpoznany alergiczny nieżyt nosa o charakterze przewlekłym i okresowym z grupą placebo, zalecane stosowanie dawek terapeutycznych zgodnych z tabelą 2. Pozostałych leków, w tym deksametazonu, flunizolidu i cyklezonidu, nie włączono do metaanalizy ze względu na rozbieżności wynikające z kryterium kwalifikacji farmaceutyków do dyskusji.

Tabela 2. Rekomendacje stosowanych dawek dnGSK w literaturze międzynarodowej [4].

Lek	Dorośli/dawka	Dzieci/dawka
Flunizolid	200–300 µg	150 µg
Dipropionian beklometazonu	200–400 µg	200 µg
Propionian flutikazonu	200 µg	100 µg
Furoinian flutikazonu	110 µg	55 µg
Furoinian mometazonu	200 µg	100 µg
Triamcinolon	220 µg	110 µg
Budezonid	200–400 µg	-

W ocenie TNSS furoinian mometazonu wykazał najlepszy efekt łagodzący objawy nosowe spośród pozostałych preparatów włączonych do metaanalizy. Kolejno furoinian mometazonu osiągnął 3 pkt, budezonid, propionian flutikazonu, dipropionian beklometazonu – po 2 pkt, triamcinolon – 1 pkt, a furoinian flutikazonu zasadniczo nie wykazał żadnej skuteczności terapeutycznej. Największe działanie łagodzące objawy oczne w ocenie TOSS uzyskał budezonid. Furoinian mometazonu i triamcinolon wykazywały podobny efekt terapeutyczny. Zdecydowanie mniejszy IT dotyczył furoinianu flutikazonu i dipropionianu beklometazonu, natomiast w terapii propionianem flutikazonu nie obserwowano działania łagodzącego dolegliwości ze strony narządu wzroku. W ocenie PGA budezonid wykazał najlepsze działanie w zestawieniu punktowym, następnie propionian flutikazonu, triamcinolon, furoinian mometazonu, dipropionian beklometazonu i furoinian flutikazonu otrzymały kolejno: 3, 2, 2, 1 i 0 pkt.

Pod względem działań niepożądanych nie rejestrowano krwawienia z nosa jedynie w terapii triamci-

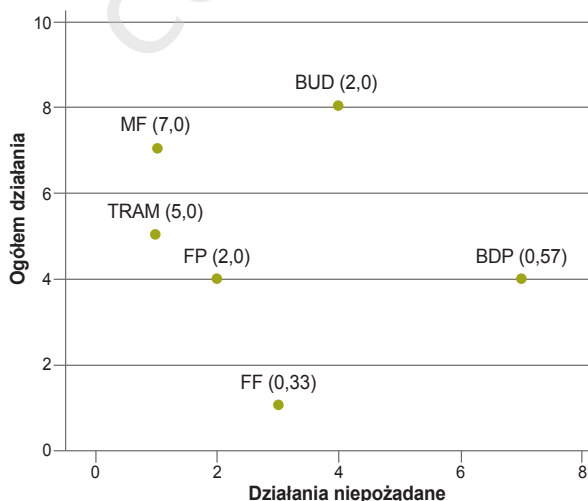
nolonem. Pozostałe farmaceutyki stanowiły umiarkowane zagrożenie w porównaniu z placebo, a w przypadku furoinianu flutikazonu ryzyko krwotoku z nosa było dwukrotnie wyższe. W badaniach randomizowanych ocena stężenia kortyzolu w moczu czy we krwi w porównaniu z placebo w 12-miesięcznej terapii furoinianem flutikazonu, propionianem flutikazonu, furoinianem mometazonu i triamcinolonem nie wykazała znamiennej wysokiej poziomu tego hormonu steroidowego. Wyższe miano kortyzolu rejestrowano jedynie w grupie leczonych dipropionianem beklometazonu i u 9-letniego chłopca leczonego budezonidem. Objawy uboczne w postaci wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego rejestrowano jedynie w przypadku stosowania dipropionianu beklometazonu.

Zbyt mała liczba badań bezpośrednio porównujących profil dnGSK sprawia, że ocena przewagi terapeutycznej poszczególnych preparatów nie dostarcza wystarczających dowodów naukowych. Badania nad efektywnością budezonidu i propionianu flutikazonu wykazały sprzeczne informacje: z jednej strony obserwowano przewagę budezonidu w ocenie TNNS i PGA, a z drugiej strony, w innym badaniu, propionian flutikazonu wykazał lepszy efekt terapeutyczny. Co więcej, mimo istotnie zróżnicowanej skuteczności TNNS, w terapii budezonidem wykazano nieznacznie podwyższone ryzyko krwawień z nosa. W zestawieniu propionianu flutikazonu z dipropionianem beklome-

tazonu ten pierwszy cechował się zarówno lepszym efektem terapeutycznym, jak i znacznie większą liczbą działań ubocznych w postaci krwawień z nosa. Furoinian mometazonu uzyskał lepszy wynik niż propionian flutikazonu w zakresie PGA (średnio na poziomie 55% vs 43%, $p = 0,04$), bez współistniejącego ryzyka krwawień z nosa. Podobnie w zestawieniu z dipropionianem beklometazonu udowodniono lepszy efekt furoinianu mometazonu w zakresie TNNS i PGA. W terapii furoinianem flutikazonu w grupie pacjentów z okresowym nieżytem nosa zaobserwowano lepszą efektywność względem dipropionianu beklometazonu (93,3% vs 81,0%).

W finalnym zestawieniu najlepszy IT uzyskał furoinian mometazonu, następnie triamcinolon, podobnym IT cechowały się propionian flutikazonu i budezonid, a jego najniższą wartość uzyskały furoinian flutikazonu i dipropionian beklometazonu, kolejno 0,33 i 0,57 [5].

Rycina 1. TIX – Indeks terapeutyczny dla GKS donosowych, na podstawie [5].



BUD – budezonid (*Budesonide*), MF – furoinian mometazonu (*Fluticasone furoate*), TRAM – (*Triamcinolone*), FP – propionian flutikazonu (*Flutikasono propionate*), FF – furoinian flutikazonu (*Flutikasono furoate*), DDP – dwupropionian beklometazonu (*Beclomethasone dipropionate*).

Piśmiennictwo:

1. Bousquet J., Khalataev N., Alvaro A et al.: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. Alergia Astma Immunologia Kliniczna 2008, 13(supl. 1): 3-39.*
2. Tomaszewska A., Raciborski F., Samel-Kowalik P., Samoliński B.: *Częstotliwość występowania alergicznego nieżyty nosa w wybranych regionach Polski. Analiza miasto-wieś. Otolaryngologia Polska 2007, 61(4): 550-554.*
3. Samoliński B., Arcimowicz M. (red.): *Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN). Alergologia Polska 2013, SI.*
4. Samoliński B., Nowicka A., Wojas O. et al.: *Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis. Otolaryngologia Polska 2014, 68(2): 51-64.*
5. Schäfer T., Schnoor M., Wagenmann M. et al.: *Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Rhinology 2011, 49: 272-280.*

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Bolesław Samoliński

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
tel.: (22) 599-20-39, faks: (22) 599-20-42
e-mail: boleslaw.samolinski@wum.edu.pl