

8 głównych powodów, dla których warto stosować donosowe glikokortykosteroidy w leczeniu alergicznych nieżytów nosa

8 main reasons for choosing intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis

dr n. med. Piotr Rapiejko

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Dariusz Jurkiewicz

Streszczenie: Alergiczny nieżyt nosa to w populacji polskiej najczęstsza postać chorób alergicznych górnych dróg oddechowych. Donosowe kortykosteroidy są najskuteczniejszymi lekami przeciwzapalnymi stosowanymi w leczeniu ANN. Ich zaletą jest silne lokalne działanie przeciwzapalne przy minimalnym działaniu ogólnoustrojowym. Zgodnie z zaleceniami zawartymi w dokumentach PoSLeNN i ARIA w przypadku umiarkowanego i ciężkiego okresowego oraz każdego przewlekłego alergicznego nieżyty nosa lekiem pierwszego wyboru jest donosowy glikokortykosteroid.

Abstract: Allergic rhinitis is the most common allergic disease in the population of Poland. Intranasal corticosteroids are currently the most effective anti-inflammatory drugs in the treatment of allergic rhinitis. Advantage of intranasal corticosteroids is their strong anti-inflammatory local action and little impact on general health. According to PoSLeNN and ARIA recommendations, intranasal corticosteroids are considered the first line drugs for moderate and severe intermittent and all stages of persistent allergic rhinitis.

Słowa kluczowe: alergiczny nieżyt nosa, zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, leczenie, donosowe glikokortykosteroidy

Key words: allergic rhinitis, rhinosinusitis, therapy, intranasal corticosteroids

Definicje

Nieżyt nosa jest objawową chorobą zapalną błony śluzowej wywołaną najczęściej przez czynniki alergiczne, niealergiczne i infekcyjne. Klinicznie określenie **nieżyt nosa** odnosi się do schorzeń nosa charakteryzujących się co najmniej dwoma z następujących objawów: kichanie, swędzenie nosa, wyciek z nosa, upośledzenie drożności (obrzęk) nosa.

Alergiczny nieżyt nosa według definicji ARIA jest klinicznie jawną chorobą nosa, powstającą po eks-

pozycji na alergen, w wyniku zależnego od immunoglobulin E (IgE) zapalenia błony śluzowej tego narządu.

Zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych rozpoznajemy, stwierdzając obecność co najmniej dwóch spośród czterech niżej wymienionych objawów chorobowych: niedrożność nosa, wyciek wydzieliny z nosa, ból lub rozpieranie w obrębie twarzoczaszki, zaburzenia lub utrata węchu. Przy czym jednym z objawów musi być „objaw duży” – niedrożność nosa lub wyciek wydzieliny, niezależnie od tego,

czy to katar „przedni”, czy też uczucie zaciekania wydzieliny po tylnej ścianie gardła (katar tylny, zwany także zanosowym).

Charakterystyczną cechą alergicznych nieżytów nosa jest obecność procesu zapalnego w obrębie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Uwzględniając patomechanizm w leczeniu alergicznego nieżyty nosa jako leki z wyboru rekomenduje się donosowe glikokortykosteroidy. Zarówno dokument *Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę* (ARIA, *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) [1], jak i *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps* (EPOS 2012) [2] oraz *Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa* (PoSLeNN) [3] rekomendują jako podstawową metodę leczenia donosowe glikokortykosteroidy (dnGKS). W tej publikacji chciałbym przedstawić 8 zasadniczych powodów, dla których w leczeniu alergicznych schorzeń błony śluzowej nosa warto wybrać donosowe glikokortykosteroidy.

POWÓD 1. Donosowe GKS mają wysoką skuteczność w leczeniu alergicznego nieżyty nosa

Bardzo wysoką skuteczność donosowych glikokortykosteroidów wykazano w wielu dobrze udokumentowanych, randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach przeprowadzonych na dużych grupach chorych z alergicznym nieżytem nosa [4–6].

Miejscowo działające glikokortykosteroidy w leczeniu alergicznego nieżyty nosa oraz przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa i bez nich stosuje się z powodzeniem od 1973 r. [7]. Zarówno u dorosłych, jak i u dzieci potwierdzono wysoką skuteczność donosowych glikokortykosteroidów w zmniejszaniu upośledzenia drożności nosa, wycieku wydzieliny z nosa, kichania i świądu nosa [1–6].

POWÓD 2. Nie ma skuteczniejszych leków wpływających na upośledzenie drożności nosa

Wpływ glikokortykosteroidów stosowanych miejscowo na błonę śluzową nosa w celu leczenia upośledzenia drożności nosa oraz właściwości przeciwzapalne dają im przewagę nad innymi grupami leków, zwłaszcza w przewlekłym alergicznym nieżycie nosa, w sytuacji gdy zatkanie nosa jest głównym objawem, a choroba trwa długo. Donosowe glikokortykosteroidy są najskuteczniejszymi lekami wpływającymi na upośledzenie drożności nosa (tab. 1) [9–11].

Oczywiście zarówno oksymetazolina, ksylometazolina, jak i pseudoefedryna cechują się wyższą skutecznością w usuwaniu blokady nosa z uwagi na silne działanie obkurczające naczynia krwionośne błony śluzowej nosa – jednak ze względu na liczne działania niepożądane nie mogą być one stosowane dłużej niż 5 dni. Tym samym donosowe glikokortykosteroidy pozostają jedyną grupą leków o udowodnionym silnym wpływie na drożność nosa, które można stosować przewlekłe [11].

POWÓD 3. Donosowe GKS zmniejszają ryzyko powikłań alergicznego nieżyty nosa

Zastosowanie leków przeciwzapalnych skutecznie zmniejsza obrzęk błony śluzowej nosa i znacząco poprawia drożność nosa, co ma korzystny wpływ na zmniejszenie objawów ze strony krtani i dolnych dróg oddechowych w przebiegu alergicznego nieżyty nosa [6, 12–18]. Leczenie ANN nie może się koncentrować wyłącznie na usunięciu objawów zgłaszanych przez chorego. Mając do dyspozycji bardzo nowoczesne, bezpieczne i skuteczne donosowe glikokortykosteroidy, możemy powstrzymać rozwój procesu zapalnego w obrębie błony śluzowej nosa, poprawić drożność przewodów nosowych, drożność kompleksów ujściowo-

Tabela 1. Skuteczność różnych grup leków stosowanych w leczeniu ANN (na podstawie ARIA [8], w modyfikacji autora).

Grupy leków	Blokada nosa 	Wydzielina z nosa 	Świąd/kichanie 	Czas działania 
Donosowe GKS	+++	+++	+++	24–48 h*
Doustne leki przeciwhistaminowe	+	+++	+++	12–24 h
Donosowe leki przeciwhistaminowe	+ / ++	+++	+++	12 h
Kromony donosowe	+ / -	+ / -	+ / -	2–6 h
Leki antycholinergiczne	-	+++	-	4–12 h

*Czas działania nowoczesnych glikokortykosteroidów stosowanych donosowo (takich jak: propionian flutykazonu, furoinian flutykazonu i furoinian mometazonu) jest zbliżony do doby lub ją przekracza.

-przewodowych odpowiedzialnych za drożność zatok przynosowych oraz drożność trąbek słuchowych, a tym samym zmniejszy ryzyko powikłań. Należy pamiętać, że w większości przypadków za zapalenie ucha środkowego odpowiedzialne jest upośledzenie drożności trąbek słuchowych [2].

Praktycznie wszystkie powikłania alergicznego nieżyty nosa są następstwem upośledzonej drożności przewodów nosowych i wyłączenia fizjologicznych funkcji nosa (m.in. nagrzewania, nawilżania i oczyszczania wdychanego powietrza) oraz upośledzenia drożności ujść zatok i trąbek słuchowych, co prowadzi do dysfunkcji tych narządów i zwiększonego ryzyka zapaleń uszu i zatok przynosowych [2, 13, 18].

POWÓD 4. Stosowanie donosowych GKS przynosi największe korzyści chorym z ANN

W czasopiśmie „Lancet” opublikowano zestawienie leków stosowanych w leczeniu alergicznego nieżyty nosa wraz z analizą ich skuteczności (tab. 2) [5]. Według autorów zestawienia największą efektywność terapii uzyskujemy po zastosowaniu donosowych glikokortykosteroidów, immunoterapii swoistej alergenowej oraz leków przeciwhistaminowych podawanych miejscowo na błonę śluzową nosa. Współczynnik korzyści osiąga najwyższą wartość w przypadku donosowych glikokortykosteroidów. Efektywność dnGKS wyrażona współczynnikiem NNT (*number needed to treat*) jest ponad trzykrotnie wyższa niż w przypadku stosowania doustnych leków przeciwhistaminowych [5].

Współczynnik NNT oznacza liczbę osób, które należy leczyć, aby 1 chory odczuł poprawę. Oczywiście współczynnik NNT nie określa poprawy w odnie-

sieniu do pojedynczego objawu, takiego jak kichanie czy katar, ale kompleksowego usuwania dolegliwości chorych. Z punktu widzenia laryngologa, oceniającego u wszystkich chorych stan błony śluzowej, kompleksowa poprawa stanu chorego na alergiczny nieżyt nosa wiąże się zarówno z ustąpieniem kichania, wydzieliny z nosa, świądu i poprawą drożności nosa, jak i z prawidłowym obrazem błony śluzowej jamy nosa, brakiem zaczerwienienia i obrzęku (cech charakterystycznych dla stanu zapalnego).

POWÓD 5. Nowoczesne donosowe GKS są praktycznie pozbawione działania ogólnoustrojowego (działają miejscowo)

Powyższe twierdzenie odnosi się do nowoczesnych donosowych glikokortykosteroidów (furoinianu i propionianu flutykazonu oraz furoinianu mometazonu). Postęp farmakologii pozwolił na otrzymanie donosowych preparatów o niezwykłym profilu bezpieczeństwa i śladowej wręcz biodostępności równej lub niższej od 0,1–0,5% podanej dawki [6, 19–23]. Starsze preparaty, w tym budezonid, charakteryzują się znacznie wyższą biodostępnością systemową (ryc. 1).

POWÓD 6. Donosowe GKS są bezpieczne

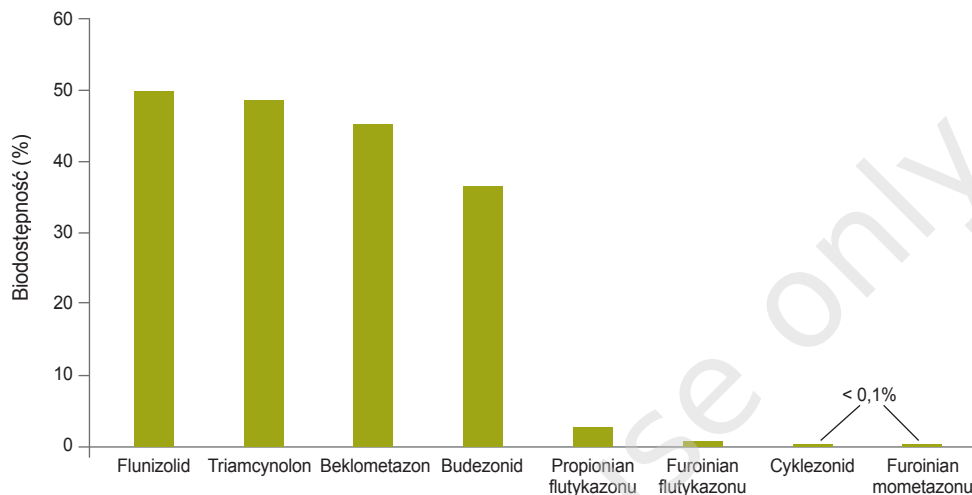
Nie prowadzą do zahamowania osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej (PPN). Przewlekłe stosowanie doustnych GKS może spowodować znaczne zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej. GKS poprzez ujemne sprzężenie zwrotne tłumią wydzielanie kortykotropiny i prowadzą do zaniku kory nadnerczy, z następowym zmniejszeniem wydzielania kortyzolu. W przypadku GKS doustnych efekt ten jest znaczny i długotrwały. Wziewne GKS stosowane w dużych dawkach w leczeniu chorób płuc również wywierają mierzalny wpływ na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową. Wpływ dnGKS na oś PPN jest ściśle uzależniony od dawki i może być obserwowany przy dawkach > 800 µg/24 h u dorosłych i > 400 µg/24 h u dzieci [24]. Wpływ GKS donosowych na oś 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 GKS donosowych [24]. Wynika to z bardzo niskiej biodostępności nowoczesnych donosowych glikokortykosteroidów. Nie stwierdzono także, aby u dzieci w wieku 3–9 lat donosowe stosowanie furoinianu mometazonu z powodu całorocznego alergicznego nieżyty nosa w dawce

Tabela 2. Korzyści u chorych na ANN ze stosowania poszczególnych grup leków oraz współczynnik NNT – na podstawie [5].

	Korzyści	NNT
Leki przeciwhistaminowe		
Średnia dla grupy	0,07	15,2
Donosowe glikokortykosteroidy w aerozolu		
Średnia dla grupy	0,23	4,4
Donosowe leki przeciwhistaminowe		
Azlastyna (1 × dziennie)	0,16	6,3
Azlastyna (2 × dziennie)	0,20	5,0
Inne		
Immunoterapia	0,22	4,6

NNT – liczba chorych, których trzeba leczyć, aby 1 pacjent odczuł poprawę.

Rycina 1. Systemowa biodostępność dnGKS [6].



100 µg/24 h powodowało zahamowanie osi podwzgórze–przysadka–nadnercza [21].

Dobrze udokumentowane bezpieczeństwo u dzieci i młodzieży. Donosowe preparaty furoinianu mometazonu są w Polsce zarejestrowane do użycia w zależności od producenta po skończonym 3. lub 6. r.ż., preparaty propionianu flutykazonu – u dzieci po 4. r.ż., a preparat furoinianu flutykazonu – u dzieci po 6. r.ż. Możliwość zastosowania tych leków u najmłodszych pacjentów poparta jest licznymi badaniami dotyczącymi ich skuteczności.

Bezpieczeństwo miejscowe. Minshall i wsp. wykazali brak negatywnego wpływu na stan błony śluzowej donosowo podawanego furoinianu mometazonu w dawce 200 µg/24 h przez okres 12 miesięcy u chorych z przewlekłym alergicznym nieżytem nosa [23]. W badaniach histopatologicznych błony śluzowej nie tylko nie stwierdzono uszkodzenia błony śluzowej nosa, ale wręcz zaobserwowano poprawę stanu błony śluzowej w zakresie jej budowy anatomicznej, podścieliska i aparatu rzęskowego [23]. Obawy o lokalne uszkodzenie błony śluzowej nosa związane są z obserwacjami sprzed 25–30 lat, kiedy to w leczeniu chorób nosa stosowano preparaty ciśnieniowe. Ważna jest oczywiście prawidłowa aplikacja leku (na boczną ścianę nosa, a nie na przegrodę). Z moich obserwacji wynika, że nie więcej niż 1–2% chorych prawidłowo aplikujących donosowe glikokortykosteroidy źle toleruje te leki. Zwykle zmiana preparatu na inny (o odmiennym składzie) pozwala na kontynuację leczenia dnGKS.

POWÓD 7. Donosowe GKS mają szeroki zakres zarejestrowanych wskazań

Często chorzy na ANN cierpią jednocześnie z powodu innych, niealergiczych schorzeń błony ślu-

zowej nosa i zatok przynosowych. W takich przypadkach stosowanie innych niż dnGKS leków nie będzie przynosiło oczekiwanych efektów. Tymczasem dnGKS są skuteczne zarówno w leczeniu ANN, jak i ostrego zapalenia zatok przynosowych, a także przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa i bez nich [2, 3, 12].

POWÓD 8. Terapia zgodna z wytycznymi

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami europejskich, amerykańskich i krajowych dokumentów (schematów) leczenia alergicznego nieżyty nosa, takich jak: ARIA [1], EPOS [2] i PoSLeNN [3], donosowe GKS są podstawą terapii alergicznych nieżytów nosa oraz ostrych i przewlekłych stanów zapalnych zatok przynosowych [2–3].

Piśmiennictwo:

1. 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.
2. 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.
3. Samoliński B., Arcimowicz M. (red.): *Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN)*. *Alergologia Polska* 2013; SI.
4. Benninger M., Farrar J.R., Blaiss M. et al.: *Evaluating approved medications to treat allergic rhinitis in the United States: an evidence-based review of efficacy for nasal symptoms by class*. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 13-29.
5. Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G. et al.: *Allergic rhinitis*. *The Lancet* 2012; 378(9809): 2112-2122.

6. Derendorf H., Meltzer E.O.: *Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. Allergy* 2008; 63: 1292-1300.
7. Mygind N.: *Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever. BMJ* 1973; 4: 464-466.
8. *Alergiczny nieżyt nosa i jego wpływ na astmę. Raport ARIA 2001. Medycyna Praktyczna* 2002; 07, wydanie specjalne: 1-263.
9. Arcimowicz M.: *Glikokortykosteroidy donosowe u dzieci. Alergoprofil* 2012; 8, 1: 5-17.
10. Bryson H.M., Faulds D.: *Intranasal fluticasone propionate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in allergic rhinitis. Drugs* 1992; 43: 760-775.
11. Teper A., Ratner P.H.: *Mometasone furoate nasal spray is safe and effective for one-year treatment of children with perennial allergic rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 121(suppl. 2): S52.
12. Samoliński B., Nowicka A., Wojas O. et al.: *Intranasal glucocorticosteroids – Not only in allergic rhinitis. Otolaryngol. Pol.* 2014; 68(2): 51-64.
13. Rapiejko P., Jurkiewicz D.: *Donosowe glikokortykosteroidy w leczeniu nieżytów nosa. Terapia* 2014; 22, 10: 27-35.
14. Nayak A.S., Settupane G.A., Pedinoff A. et al.; *Nasonex Sinusitis Group: Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2002; 89: 271-278.
15. Zalmanovici A., Yaphe J.: *Intranasal steroids for acute sinusitis. Cochrane Database Syst. Rev.* 2009 Oct 7; (4): CD005149 [doi: 10.1002/14651858.CD005149.pub3].
16. Ratajczak J., Rapiejko P., Wojdas A. et al.: *Voice organ dysfunction in patients with allergic rhinitis sensitized to birch. Pol. J. Environ. Studies* 2007; 16(1A): 51-54.
17. Ratajczak J., Rapiejko P., Wojdas A. et al.: *Wpływ upośledzonej drożności nosa na jakość tworzonego głosu. Otolaryngol. Pol.* 2009; 63(7): 58-63.
18. Samoliński B., Rapiejko P.: *Odpowiedź późna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. Post. Dermatol. Alergol.* 2010; 27(3): 173-176.
19. 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.
20. Allen D.B.: *Systemic effects of intranasal steroids: An endocrinologist's perspective. J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: S179-190.
21. Schenkel E.J., Skoner P.D., 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.
22. Sastre J., Mosges R.: *Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2012; 22(1): 1-12.
23. 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.
24. Passalacqua G., Albano M., Canonica G.W. et al.: *Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. Allergy* 2000; 55: 16-33.

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 Rapiejko

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
e-mail: piotr@rapiejko.pl