Zależność efektu działania donosowych glikokortykosteroidów od depozycji leku w jamach nosa

Dependence therapeutic effects of intranasal glucocorticoids on deposition in nasal cavities

Piotr Rapiejko[1], Dariusz Jurkiewicz[1], Tomasz R. Sosnowski[2]
[1] Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie
[2] Katedra Inżynierii Procesów Zintegrowanych, Wydział Inżynierii Chemicznej i Procesowej, Politechnika Warszawska

For non-commercial use only

Streszczenie: Donosowe glikokortykosteroidy są lekami z wyboru w leczeniu alergicznego nieżytu nosa. Różnice w skuteczności poszczególnych preparatów wykazane indeksem terapeutycznym mogą wynikać zarówno z różnic w składzie poszczególnych preparatów, jak i ze zróżnicowanej depozycji w jamach nosa. Wszystkie preparaty donosowe deponują się przede wszystkim w przedniej części małżowiny nosowej dolnej. Preparat propionianu flutikazonu deponuje się także w przedniej części małżowiny nosowej środkowej, w nieznacznym stopniu obejmując fragment jej części centralnej, oraz w przewodzie nosowym środkowym i górnym, docierając do rejonu stropu nosa i okolic pola węchowego. Powierzchnia błony śluzowej bocznej ściany nosa, na której osadza się preparat furoinianu mometazonu (MF), jest zbliżona do powierzchni, którą po aplikacji obejmuje preparat propionianu flutikazonu (PF), ale znacznie większa niż w przypadku preparatu furoinianu flutikazonu (FF). W rozprowadzeniu leku osadzonego w obszarze jamy nosa dużą rolę odgrywa oddziaływanie przepływającego powietrza z warstwą zdeponowanego leku, dlatego istotne jest, aby lek nie spływał grawitacyjnie, lecz pozostawał w miejscu depozycji, czemu sprzyjają właściwości tiksotropowe preparatu.

Abstract: Intranasal glucocorticoids are the treatment of choice in the therapy of rhinitis. The differences in efficiency of particular medications proven by therapeutic index may result from differences in composition of particular formulations as well as from diverse deposition in nasal cavities. All intranasal medications deposited mainly on the anterior part of inferior turbinate. Deposited also on the anterior part of the middle nasal turbinate, marginally embracing a fragment of the central part of this turbinate as well together with deposition in the middle and superior nasal meatus reaching the region of nasal ceiling and olfactory field. Mometasone furoate preparation deposited on the anterior part of the inferior turbinate and central part of this turbinate alike. The area of mucous membrane of lateral wall of nasal cavity on which mometasone furoate deposited was similar to the area achieved after the application of fluticasone propionate preparation but much greater than in the case of fluticasone furoate. The interaction of the air flow with the layer of deposited fluid plays a major role in the deposition of the drug in the nasal cavity, therefore it is so important that the drug does not drain by gravity but remains at the site of deposition which may be reinforced by thixotropic properties of the preparation.

Słowa kluczowe: depozycja nosowa, nos, małżowina nosowa, model 3D
Key words: nasal deposition, nose, turbinate, 3D model

[1] Opracowano na podstawie: Rapiejko P., Sosnowski T.R., Sova J., Jurkiewicz D.: Deposition of intranasal glucocorticoids – preliminary study. Otolaryngol. Pol. 2015, 69(6): 30-38 [doi: 10.5604/00306657.1184545].

Pracę otrzymano: 2016.01.20
Zaakceptowano do druku: 2016.02.15
"Copyright by Medical Education"
© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 16:42,13

Wprowadzenie

Donosowe glikokortykosteroidy (dnGKS) są lekami z wyboru w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych zarówno z polipami, jak i bez polipów nosa [1–8]. Donosowe glikokortykosteroidy jako jedyna grupa leków poprawiają drożność nosa i redukują wszystkie objawy zapalenia alergicznego [5, 9–11]. Z uwagi na wysokie bezpieczeństwo i silne miejscowe działanie przeciwzapalne dnGKS rekomenduje się również do stosowania w ostrym zapaleniu błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [4, 5]. Biodostępność systemowa najnowocześniejszych dnGKS, takich jak: furoinian mometazonu, furoinian flutikazonu czy propionian flutikazonu, wynosi poniżej 0,5% (biodostępność donosowo podanego budezonidu sięga 33%) [8]. Ograniczenie działania nowoczesnych dnGKS wyłącznie do błony śluzowej nosa sprawia, że profil bezpieczeństwa tych leków jest bardzo wysoki, jakkolwiek jednocześnie powoduje, że dnGKS działa wyłącznie w tej części jamy nosa, w której został zdeponowany [1, 12, 13].

W codziennej praktyce obserwujemy, że skuteczność terapeutyczna poszczególnych preparatów dnGKS jest różna u konkretnych pacjentów, w zależności od nasilenia objawów chorobowych, drożności przewodów nosowych i występowania anomalii anatomicznych w budowie jam nosa (skrzywienie przegrody nosa, obrzęk/przerost małżowin nosowych dolnych, upowietrznienie małżowin nosowych środkowych). U chorych z niezaburzoną drożnością nosa (np. przy stosowaniu dnGKS przed sezonem pylenia uczulających roślin) efektywność dnGKS wydaje się zbliżona, niezależnie od substancji czynnej i rodzaju dozownika. Jednakże u pacjentów z upośledzeniem drożności nosa poszczególne preparaty dnGKS wydają się wykazywać znaczne różnice w skuteczności. Tymczasem obrzęk błony śluzowej małżowin nosowych występujący w przebiegu zapalenia alergicznego jest nieodłącznym objawem reakcji alergicznej [14, 15]. W ostatnim okresie opublikowano kilka prac wskazujących na znaczne różnice w efektywności poszczególnych dnGKS [9, 11] i ich depozycji w jamach nosa [1, 16–20].

Efekt terapeutyczny (indeks terapeutyczny) dnGKS

W 2011 r. w czasopiśmie „Rhinology" [9] opublikowano metaanalizę oceniającą efekt terapeutyczny (IT, indeks terapeutyczny) i profil bezpieczeństwa dnGKS. Autorzy pracy przeanalizowali 70 randomizowanych badań przeprowadzonych zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (*evidence-based medicine*) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo dnGKS. Analiza obejmowała badania grup ≥ 100 osób chorujących na alergiczny nieżyt nosa o charakterze przewlekłym i okresowym. Badania prowadzono z udziałem grupy kontrolnej. Ocena skuteczności opierała się na analizie dolegliwości w trzystopniowej skali w zakresie: odczuwanych objawów nosowych (TNSS, *total nasal symptom score*), objawów ze strony narządu wzroku (TOSS, *total ocular symptom score*) i kompleksowej oceny samopoczucia chorego (PGA, *patients' global assessment*). Profil bezpieczeństwa analizowano pod kątem współistniejącego ryzyka wystąpienia krwawień z nosa, utrzymującego się podwyższonego stężenia kortyzolu we krwi i w moczu, wzrostu ciśnienia śródgałkowego i występowania zaćmy [9, 11]. Autorzy metaanalizy wskazali furoinian mometazonu jako preparat o najwyższym indeksie terapeutycznym (TIX, *therapeutic index*) opisanym jako wskaźnik skuteczności terapeutycznej i bezpieczeństwa preparatu. TIX furoinianu mometazonu wynosi 7,0, a furoinianu flutikazonu – jedynie 0,33 [9, 11]. Wskazuje to na znacznie większe korzyści ze stosowania preparatów furoinianu mometazonu w porównaniu z preparatem furoinianu flutikazonu.

Depozycja dnGKS w jamach nosa

Pewne wyjaśnienie różnic pod względem skuteczności poszczególnych dnGKS mogą stanowić wyniki pracy pt. *Deposition of intranasal glucocorticoids – preliminary study* [1], opublikowanej w grudniu 2015 r. w „Otolaryngologii Polskiej". Autorzy założyli, że przyczyną różnic w skuteczności leków może być zróżnicowana depozycja poszczególnych preparatów dnGKS spowodowana z kolei różnicami pod względem zarówno objętości pojedynczej dawki, jak i lepkości preparatów. Autorzy wysunęli roboczą tezę, iż efekt terapeutyczny donosowych glikokortykosteroidów zależy nie tylko od skuteczności samej substancji leczniczej, lecz także – w znacznym stopniu – od depozycji preparatu w jamie nosa [1]. Badania zostały przeprowadzone z wykorzystaniem trzech najczęściej stosowanych w Polsce preparatów dnGKS (z grupy o najmniejszej biodostępności). Według raportu IMS DataView 10/2015 o sprzedaży opakowań dnGKS we wrześniu i w październiku 2015 r. najczęściej sprzedawanym preparatem zawierającym furoinian mometazonu był Pronasal, najczęściej sprzedawanym preparatem zawierającym furoinian flutikazonu – Avamys, zaś najczęściej sprzedawanym preparatem zawierającym propionian flutikazonu – Fanipos [1].

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 16:42,13

Tabela.1. *Zestawienie badanych leków [1].*

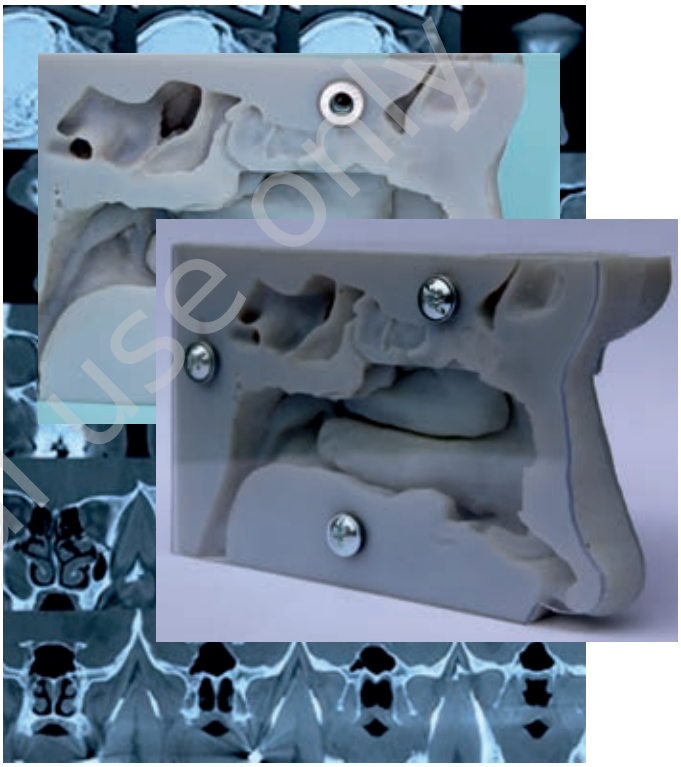
Typ substancji czynnej	Oznaczenie w badaniu	Objętość i masa pojedynczej dawki substancji czynnej	Właściwości tiksotropowe
furoinian flutikazonu	**FF**	ok. 50 µl/27,5 µg	nie
furoinian mometazonu (Pronasal)	**MF tix**	ok. 100 µl/50 µg	tak
propionian flutikazonu (Fanipos)	**PF**	ok. 100 µl/50 µg	nie

W badaniach wykorzystano nowe możliwości, jakie przyniósł postęp technologiczny związany z wprowadzeniem do powszechnego użytku drukarek 3D, oraz sposobność wykonania modeli jam nosa konkretnych chorych opartych na cyfrowej obróbce ich tomografii komputerowej TK [1]. Wydruk przedstawia trójwymiarową rekonstrukcję jamy nosa po obróbce cyfrowej TK zatok (ryc. 1). W miejscu przegrody nosa umieszczono przezroczystą płytkę w celu umożliwienia filmowania [1].

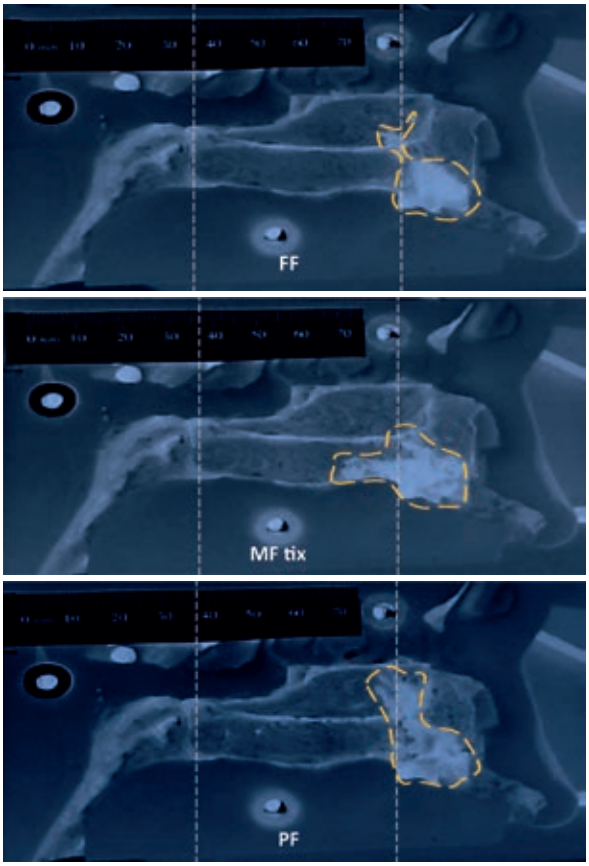
Poszczególne dnGKS podawano do lewego otworu nosowego, kierując końcówkę dozownika w stronę bocznej ściany nosa, tzn. ustawiając dozownik w takiej pozycji, aby oś przechodząca przez dozownik skierowana była ku wewnętrznemu kątowi oka [1]. Depozycję badanych preparatów przedstawiono na rycinach 2 i 3, a graficzne porównanie depozycji – na rycinie 4.

Znaczącą depozycję wszystkich badanych dnGKS obserwowano w przedniej części małżowiny nosowej dolnej [1]. Preparat Fanipos (PF) deponował się także na przedniej części małżowiny nosowej środkowej, w nieznacznym stopniu obejmując fragment jej części centralnej oraz środkowego i górnego przewodu nosowego, docierając do rejonu stropu nosa i okolic pola węchowego [1]. Penetrację preparatu PF do górnych obszarów przedniej części jamy nosa można ocenić jako korzystną dla leku bez właściwości tiksotropowych (a więc mającego naturalną tendencję do spływania w dół) [1]. Preparat Pronasal (MF tix) deponował się w większym stopniu również w centralnej części małżowiny nosowej dolnej. Powierzchnia błony śluzowej bocznej ściany nosa, na której osadził się preparat Pronasal (MF tix), jest zbliżona do uzyskanej po aplikacji preparatu Fanipos (PF), ale znacznie większa niż w przypadku preparatu FF. Preparat furoinianu flutikazonu deponował się jedynie w przedniej części małżowiny dolnej, pokrywając jednocześnie naj-

Rycina 1. *Model jamy nosa, rzeczywiste odwzorowanie czaszki konkretnego chorego, jako wydruk z drukarki 3D (dokładność wydruku: OY – 0,02 mm, OX – 0,1 mm).*



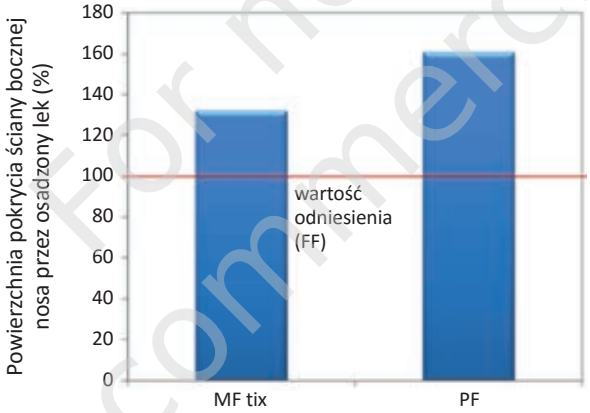
Rycina 2. *Wizualizacja depozycji dnGKS (MF tix – Pronasal, PF – Fanipos) w bocznej ścianie nosa.*



© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 16:42,13

Rycina 3. *Powierzchnia bocznej ściany nosa, na której została zdeponowana pojedyncza dawka preparatów: FF, Pronasal (MF tix) i Fanipos (PF), w jamach nosa.*

Rycina 4. *Porównanie powierzchni pokrycia bocznej ściany nosa po aplikacji poszczególnych preparatów. Jako zawartość 100% przyjęto depozycję preparatu FF. Preparat Pronasal (MF) deponował się w nosie na powierzchni o 37% większej niż FF, a preparat Fanipos (PF) – na powierzchni o 65% większej niż FF. Badanie wykonano bez wdechu (na bezdechu).*



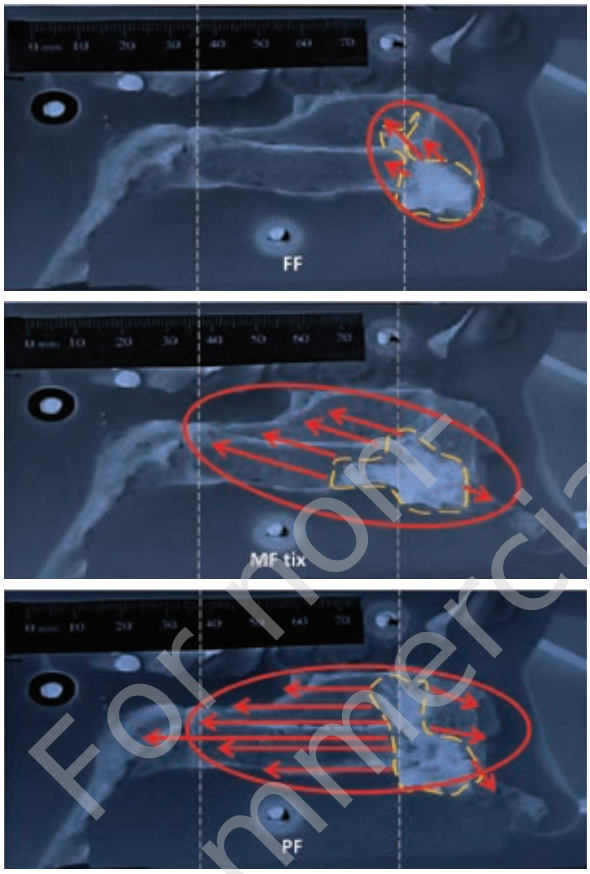
mniejszą (z badanych preparatów) powierzchnię błony śluzowej bocznej ściany nosa [1]. Zdaniem autorów przyczyną takich różnic w depozycji poszczególnych preparatów może być o połowę mniejsza objętość pojedynczej dawki preparatu furoinianu flutikazonu uwalniana z dozownika, która według producenta wynosi 50 µl. Tymczasem pojedyncza dawka zarówno preparatu furoinianu mometazonu, jak i propionianu flutikazonu ma dwukrotnie większą objętość, tzn. ok. 100 µl. Preparat furoinianu flutikazonu miał według producenta nie wywoływać efektu ściekania leku po tylnej ścianie gardła (efekt ten chorzy stosujący preparat PF zgłaszali sporadycznie). Efekt braku ściekania preparatu FF uzyskano poprzez zmniejszenie objętości pojedynczej dawki leku. Najprawdopodobniej właśnie mniejsza objętość leku (50 µl) jest powodem mniejszej penetracji preparatu FF do jamy nosa.

Opisywane badanie zostało wykonane bez przepływu powietrza przez jamę nosa. Należy przypuszczać (co wymaga potwierdzenia w dalszych badaniach), że wykonanie wdechu spowoduje dalsze przemieszczenie kropli preparatów, które osadziły się w przedniej części jamy nosa, do jej środkowej części. Transport ten wydaje się ściśle zależny od objętości preparatu osadzonego na powierzchni błony śluzowej nosa. Większa objętość preparatu powinna się przekładać na możliwość penetracji leku do wnętrza jamy nosa. W trakcie oddychania przez nos preparat znajdujący się na powierzchni błony śluzowej jamy nosowej przemieszcza się do wnętrza jamy nosa. Również bezwiedne pociąganie nosem spowodowane uczuciem wyciekania leku z nosa będzie się przyczyniać do głębszej penetracji leku do jamy nosa [1]. Na rycinie 5 przedstawiono przewidywaną penetrację leku do wnętrza jamy nosa w trakcie oddychania w zależności od rodzaju (objętości) preparatu.

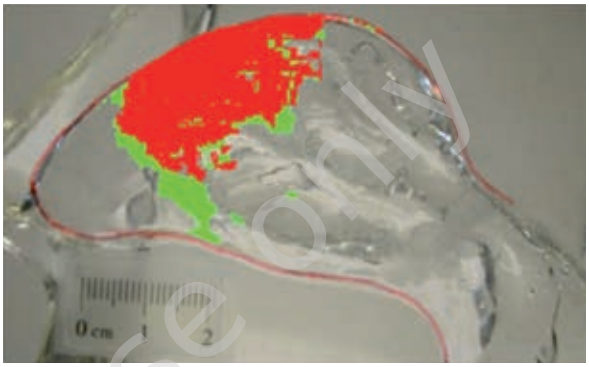
W wielu badaniach udowodniono, że ok. 50% objętości preparatów podawanych donosowo za pomocą aerozolu osadza się w przedniej części jamy nosa, a jedynie 25% dociera do przewodu nosowego środkowego i małżowiny nosowej środkowej [1, 16–20]. Proces oddychania oraz czynność aparatu śluzowo-rzęskowego wpływają na przemieszczanie preparatu w głąb jamy nosa. Efekt ten jest silniej zaznaczony w przypadku stosowania leków bez właściwości tiksotropowych (np. PF), najkorzystniejsza wydaje się depozycja leku w obszarze przednim i środkowym jamy nosa, a następnie jego transport z wdechem do głębszych partii jamy nosa [1]. Zbyt głęboka penetracja wydaje się niekorzystna ze względu na zbyt szybki transport leku do nosogardła, a więc słabszy efekt terapeutyczny i potencjalne działania niepożądane ze strony błony śluzowej gardła [1]. Tiksotropia leku zapobiega spływaniu grawitacyjnemu, a więc pozwala na bardziej równomierne rozmieszczenie leku w jamie nosowej, wydłuża czas przebywania preparatu na powierzchni błony śluzowej nosa

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 16:42,13

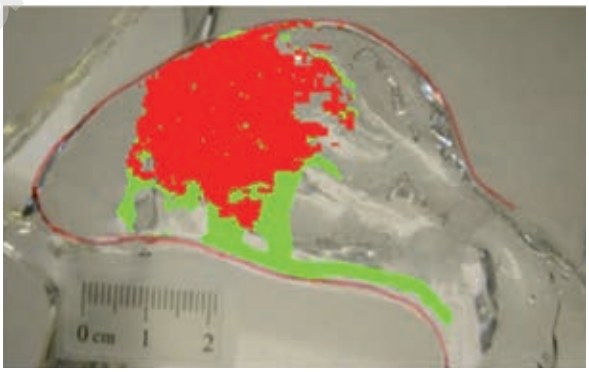
Rycina 5. *Hipotetyczna powierzchnia bocznej ściany nosa, na której zdeponują się poszczególne preparaty po ich aplikacji i po 2 min oddychania przez nos. Strzałki przedstawiają kierunek przesuwania się kropli preparatu w trakcie oddychania.*



Rycina 6. *Depozycja preparatu o właściwościach tiksotropowych. Bezpośrednio po aplikacji leku (pole czerwone) i po 2 min od aplikacji (kolor zielony) [za 17].*



Rycina 7. *Depozycja preparatu bez właściwości tiksotropowych. Bezpośrednio po aplikacji leku (pole czerwone) i po 2 min od aplikacji (kolor zielony). Widoczne wyraźne przemieszczenie preparatu do dolnego przewodu nosowego [za 17].*



i w konsekwencji może wpływać na zwiększenie skuteczności terapeutycznej danego preparatu [1]. Preparaty PF i MF (o większej objętości dawki) będą przemieszczane do dalszych fragmentów jamy nosa.

Podsumowanie

Preparatem o właściwościach tiksotropowych jest furoinian mometazonu. Po energicznym wstrząśnięciu lek zmienia się z żelu w zol, a po aplikacji i osadzeniu się na błonie śluzowej nosa ponownie zmienia się w gęsty (nieściekający) żel. Należy przypuszczać, że długie utrzymywanie się preparatu furoinianu mometazonu na błonie śluzowej nosa, poza właściwościami samej substancji czynnej, jest przyczyną bardzo wysokiego indeksu terapeutycznego. Wydaje się więc, że korzyści z zastosowania preparatu furoinianu mometazonu odniosą chorzy z alergicznym nieżytem nosa. Właściwości tiksotropowe preparatu furoinianu mometazonu wydłużają czas przebywania leku na powierzchni małżowin nosowych i w przewodzie nosowym środkowym [1]. Jeśli zamiarem lekarza jest doprowadzenie preparatu do konkretnego miejsca w jamie nosa (np. kompleksu ujściowo-przewodowego zatoki lub ujścia trąbki słuchowej), można wykorzystać brak właściwości tiksotropowych propionianu flutikazonu przy jednocześnie stosunkowo dużej objętości pojedynczej dawki preparatu (ok 100 µl na dawkę, czyli 200 µl, przy standardowej dawce aplikowanej do jednego przewodu nosowego). W takim przypadku warto poinstruować chorego, aby po aplikacji preparatu do nosa (zawsze w pozycji stojącej lub siedzącej z uwagi na konieczność pionowego ustawienia dozownika) ułożył głowę tak, aby preparat mógł się przemieszczać do docelowego miejsca w jamie nosa.

Piśmiennictwo:

1. *Rapiejko P., Sosnowski T.R., Sova J., Jurkiewicz D.: Deposition of intranasal glucocorticoids – preliminary study. Otolaryngol. Pol. 2015, 69(6): 30-38.*
2. *Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N.; ARIA Workshop Group: World Health Organization: Allergic rhini-*

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 16:42,13

tis and its impact on asthma. J. Allergy Clin. Immunol. 2001, 108(5 supl.): S147-S334.

3. *Brożek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al.: Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines: 2010 revison. J. Allergy Clin. Immunol. 2010, 126: 466-476.*
4. *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.*
5. *Arcimowicz M., Buczyłko K., Duda R., Emeryk A., Groblewska A., Jurkiewicz D., Kruszewski J., Krzych-Fałta E., Lipiec A., Niżankowska-Mogilnicka E., Pawliczak R., Rapiejko P., Samoliński B., Sybilski A., Świerczyńska-Krępa M., Wojas O., Zielnik-Jurkiewicz B.: Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN). Alergol. Pol. 2013: S1.*
6. *Jurkiewicz D., Rapiejko P.: Alergiczny nieżyt nosa. W: Niemczyk K., Jurkiewicz D., Składzień J. et al. (red.): Otolaryngologia kliniczna, t. 2. Medipage, Warszawa 2015: 780-783.*
7. *Rapiejko P.: Kompleksowe leczenie alergicznego nieżytu nosa. Alergoprofil 2015, 11(1): 6-19.*
8. *Derendorf H., Meltzer E.O.: Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids and therapeutic implications. Allergy 2008, 63: 1292-1300.*
9. *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.*
10. *Samoliński B., Nowicka A., Wojas O. et al.: Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis in the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. Otolaryngol. Pol. 2014, 68: 51-64.*
11. *Samoliński B., Krzych-Fałta E.: Efektywność działania donosowych glikokortykosteroidów w alergicznym nieżycie nosa mierzona indeksem terapeutycznym. Alergoprofil 2015, 11(1): 3-5.*
12. *Rapiejko P., Wojdas A., Ratajczak J., Szczygielski K., Jurkiewicz D.: Technika podawania leków donosowo. Pol. Merk. Lek. 2005, 19(111): 400-402.*
13. *Platt M.: Pharmacotherapy for allergic rhinitis. Int. Forum Allergy Rhinol. 2014, 4(supl. 2): 35-40.*
14. *Samoliński B., Rapiejko P.: Odpowiedź późna po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem. Postępy Dermatologii i Alergologii 2010, XXVII(3): 173-176.*
15. *Wang D.Y., Raza M.T., Gordon B.R.: Control of nasal obstruction in perennial allergic rhinitis. Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol. 2004, 4(3): 165-170.*
16. *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(9): 1005-1012.*
17. *Castile J., Cheng Y.H., Simmons B. et al.: Development of in vitro models to demonstrate the ability of PecSys®, an in situ nasal gelling technology, to reduce nasal run-off and drip. Drug Dev. Ind. Pharm. 2013, 39(5): 816-824.*
18. *Kimbell J.S., Segal R.A., Asgharian B. et al.: Characterization of deposition from nasal spray devices using a computational fluid dynamics model of the human nasal passages. J. Aerosol. Med. 2007, 20: 59-74.*
19. *Djupeslund P.G.: Nasal drug delivery devices: characteristics and performance in a clinical perspective – a review. Drug Deliv. Transl. Res. 2013, 3: 42-62.*
20. *Djupesland P.G., Skretting A.: Nasal deposition and clearance in man: comparison of a bidirectional powder device and a traditional liquid spray pump. J. Aerosol Med. Pulm. Drug Del. 2011, 25(5): 280-289.*

Wkład pracy autorów/Authors' contributions:
Rapiejko P.: 40%; Jurkiewicz D.: 30%; Sosnowski T.R.: 30%.
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:
Piotr Rapiejko
Wojskowy Instytut Medyczny
04-141 Warszawa, ul. Szaserów 128
e-mail: piotr@rapiejko.pl

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 02.08.2025; 16:42,13