

Glikokortykosteroidy donosowe: fakty i mity

Intranasal glucocorticosteroids: facts and myths

Magdalena Arcimowicz

Katedra i Klinika Otolaryngologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

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

Zakład Alergologii i Immunologii Klinicznej, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny w Warszawie

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

Streszczenie: Od ponad 40 lat glikokortykosteroidy donosowe stosowane są z powodzeniem w leczeniu schorzeń zapalnych błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, w szczególności alergicznego nieżytu nosa i polipów nosa. Wiele z tych chorób ma charakter przewlekły, wszystkie w istotny sposób upośledzają jakość życia pacjentów. Stąd tak ważne jest, aby leczenie farmakologiczne cechowało się nie tylko wysoką skutecznością, lecz także dużym bezpieczeństwem i łatwością stosowania. Podawane donosowo, czyli bezpośrednio tam, gdzie toczy się choroba, nowoczesne preparaty glikokortykosteroidów spełniają te wymagania. Miejscowa aplikacja pozwala na maksymalizację działań przeciwzapalnych w miejscu podania, jednocześnie eliminując ogólnoustrojowe działania uboczne tej grupy leków. Pojawiające się niewielkie miejscowe działania niepożądane często można ograniczyć, jeśli prawidłowo aplikuje się lek. Mimo potwierdzonej w wielu badaniach klinicznych wysokiej skuteczności glikokortykosteroidów donosowych, zaleceń zawartych w międzynarodowych i krajowych dokumentach dotyczących leczenia zapaleń błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, ogromnej liczby publikacji oraz bogatych doświadczeń płynących z codziennej praktyki nadal istnieją nieuzasadnione obawy, zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów czy opiekunów dzieci, które w istotny sposób ograniczają wykorzystanie ich w leczeniu alergicznego nieżytu nosa, przewlekłych zapaleń zatok przynosowych czy innych patologii, w których kluczowym objawem jest nasilona niedrożność nosa wynikająca z obecności stanu zapalnego.

Abstract: For more than 40 years intranasal glucocorticosteroids are used with good therapeutic effect for the treatment of inflammatory diseases of the nose and sinuses, in particular allergic rhinitis and nasal polyps. Many of these pathologies are chronic in their nature, all of them have the negative impact on patients' quality of life. Hence the important is that the treatment should be not only the highly effective, but also safe and easy to apply. Administered intranasally, right there, where the pathology is localized, the modern molecules of intranasal steroids, fulfill the requirements for safety, efficacy and appropriate application. Intranasal application is responsible for the strong anti-inflammatory local action, while eliminating systemic side effects of steroids. Appearing small local adverse reactions, in many cases could be easily avoided by correct application of the drug. Despite proven in many clinical studies, high efficiency of intranasal glucocorticosteroids, recommendations contained in international and national documents concerning the treatment of inflammation of the nose and paranasal sinuses, a huge number of publications and rich experiences from the daily practice, still remain unfounded fears, both among physicians and patients or caregivers of children, which significantly limit the use of these drugs, both in the treatment of allergic rhinitis, chronic sinusitis, or other pathologies where the key symptom is severe nasal congestion, resulting from the presence of inflammation.

Słowa kluczowe: glikokortykosteroidy donosowe, alergiczny nieżyt nosa, przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, polipy nosa, leczenie

Key words: intranasal glucocorticosteroids, allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis, nasal polyps, treatment

Nowoczesne formy glikokortykosteroidów donosowych (dnGKS) zostały wprowadzone do leczenia w 1973 r. (pierwszym lekiem z tej grupy był dipropionian beklometazonu). Od tej daty rozpo-

czywa się nowa era w leczeniu zapaleń błony śluzowej nosa i zatok przynosowych.

Bardzo niska biodostępność systemowa, zwłaszcza najnowszej generacji glikokortykosteroidów dono-

sowych, odpowiednie stężenie w obrębie tkanki efektorowej (błony śluzowej nosa) oraz duże powinowactwo do receptora w miejscu podania dają im znaczną przewagę nad preparatami doustnymi, zwiększając skuteczność miejscową. Ponadto działanie przeciwzapalne nie wiąże się z ogólnoustrojowymi działaniami niepożądanymi. Biodostępność systemowa najnowocześniejszych glikokortykosteroidów, takich jak: mometazon, propionian flutikazonu czy furoinian flutikazonu, wynosi poniżej 0,5% (dla porównania dla donosowego budezonidu kształtuje się ona na poziomie 33%, a dla beklometazonu – 44%). Zarówno w grupie pacjentów dorosłych, jak i dzieci nie odnotowuje się żadnych istotnych powikłań wynikających z leczenia dnGKS, bezpieczeństwo tych leków jest bardzo wysokie i potwierdzone wieloma badaniami klinicznymi [1–17].

Glikokortykosteroidy swoje wieloczynnikowe działanie (tab. 1) osiągają przez złożone, bezpośrednie oraz pośrednie mechanizmy, co skutkuje między innymi pobudzeniem i hamowaniem ekspresji genów (pełen efekt kliniczny widoczny z reguły po kilku dniach stosowania), czy też wpływem na naczynia krwionośne (efekt kliniczny widoczny nawet w pierwszej godzinie od przyjęcia glikokortykosteroidu donosowego). Oddziałują one zarówno na komórki strukturalne tkanki (komórki epitelialne, endotelialne, fibroblasty), jak i na napływowe komórki zapalne (w szczególności eozynofile, ale również limfocyty, neutrofile, mastocyty, bazofile, makrofagi, monocyty). Przed wszystkim wykorzystywane są w leczeniu eozynofiliowych zapaleń błony śluzowej nosa i zatok przynosowych (jak w alergicznym nieżycie nosa czy polipach nosa), ale również kontrolują proces zapalny związany z napływem innych typów komórek [6, 15–19].

Stosując dnGKS, należy pamiętać o kilku zasadach [1–6, 15–20]:

1. Działanie dnGKS rozpoczyna się najczęściej później niż innych leków stosowanych miejscowo oraz leków przeciwhistaminowych, co wynika z mechanizmów ich działania. Efekty kliniczne ob-

serwuje się po upływie od 3–7 do 36 h od pierwszego podania, jednak maksymalną skuteczność stwierdza się po kilku dniach, o czym należy poinformować pacjenta.

2. Donosowe glikokortykosteroidy powinny być stosowane regularnie, przez dłuższy czas – jedynie wówczas mają optymalne działanie przeciwzapalne. Nie są to więc leki przeznaczone do stosowania doraźnego – na żądanie. Leczenie dnGKS powinno zostać rozpoczęte co najmniej 10–14 dni przed przewidywaną ekspozycją na uczulający alergen i kontynuowane przez cały okres jej trwania (nawet wiele miesięcy).
3. Systematyczne stosowanie dnGKS jest rekomendowane i istotnie skuteczniejsze niż terapia przerywana lub doraźna, choć ta również daje efekty kliniczne.
4. Donosowe glikokortykosteroidy powinny być stosowane w najmniejszej skutecznej dawce. Dla nowoczesnych preparatów często wystarczające jest podawanie leku raz na dobę. Przy braku dostatecznej poprawy można rozważać zwiększenie dawki dnGKS.
5. W przypadku dużej blokady nosa (brak możliwości dotarcia preparatu dnGKS w głąb jamy nosa), aby poprawić efektywność terapii, w początkowym okresie można dołączyć leki obkurczające błonę śluzową nosa. W bardzo nasilonych objawach rozważamy także krótkotrwałe podanie GKS doustnie.

Do ważnych korzyści wynikających ze stosowania dnGKS należą m.in. [4, 15, 16, 21–25]:

- korzystny wpływ na redukcję objawów alergicznego zapalenia spojówek
- korzystny wpływ na lepszą kontrolę astmy oskrzelowej u pacjentów (dzieci i dorosłych), u których astma współistnieje z nieżytem nosa czy zapaleniem zatok
- korzystny wpływ na jakość życia pacjentów, w szczególności przez zmniejszanie blokady nosa i poprawę komfortu snu
- wysokie bezpieczeństwo stosowania.

Tabela 1. Podstawowe działanie donosowych glikokortykosteroidów (na podst. [6, 15–19]).

1. Hamowanie rekrutacji i aktywacji komórek.
2. Hamowanie uwalniania mediatorów i cytokin przez komórki zapalne.
3. Zmniejszanie uwalniania mediatorów preformowanych i syntetyzowanych *de novo*: histaminy, tryptazy, prostanoidów i leukotrienów.
4. Wpływ na regulację enzymów.
5. Wpływ na ekspresję molekuł adhezyjnych oraz długość życia komórek zapalnych.
6. Ograniczanie sezonowego wzrostu swoistych IgE w wydzielinie z nosa w okresie pylenia.
7. Zmniejszanie przepuszczalności naczyń krwionośnych (efekt – mniejsza ilość wydzieliny, poprawa drożności nosa).
8. Zmniejszanie swoistej i nieswoistej nadreaktywności błony śluzowej nosa.

Mimo że brak jest bezpośrednich badań *head-to-head*, które porównywałyby pod względem skuteczności i bezpieczeństwa różne preparaty z grupy dnGKS, to warto pamiętać o opracowanym przez Schafera i wsp. indeksie terapeutycznym dla dnGKS (parametr opisujący stosunek skuteczności do działań niepożądanych wpływających na bezpieczeństwo). Do najskuteczniejszych preparatów w tej grupie należy mometazon, który jest również najbezpieczniejszym i cechującym się najwyższym indeksem terapeutycznym preparatem spośród dnGKS [26]. Mometazon dodatkowo wykazuje unikalne właściwości reologiczne – najwyższą tiksotropię i lepkość, które determinują przyleganie cząsteczki leku do błony śluzowej nosa, zwiększając czas i skuteczność działania, a także powodując, że lek pozostaje odpowiednio długo w miejscu podania i nie spływa po tylnej ścianie gardła [27].

Pomimo szerokiej wiedzy o skuteczności i bezpieczeństwie glikokortykosteroidów donosowych, wieloletnich doświadczeń, które znalazły odzwierciedlenie w rekomendacjach terapeutycznych, nadal obecne są nieuzasadnione obawy, zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów czy opiekunów dzieci w istotny sposób ograniczające wykorzystanie dnGKS w leczeniu alergicznego nieżyty nosa (ANN), przewlekłych zapaleń zatok przynosowych czy innych patologii, w jakich kluczowym objawem jest nasilona niedrożność nosa, wynikająca z obecności stanu zapalnego. Tak częsta steroidofobia oraz stosowanie nieprawidłowych schematów terapeutycznych (zbyt krótkie lub wyłącznie doraźne przyjmowanie dnGKS) oparte są na mitach narosłych w sposób nieuzasadniony wokół tej grupy leków. Podstawowe zarzuty stawiane dnGKS to: możliwość działań systemowych (wpływ na układ hormonalny i metabolizm), indukowanie lub pogłębianie chorób oczu, uszkodzanie błony śluzowej nosa czy wpływ na tempo wzrostu u dzieci.

Przypadek 1.

Opis przypadku

Pacjentka, 30 lat.

Pracownica banku mająca codzienny bezpośredni kontakt z klientami. Mieszka w dużym mieście. Nie cierpi na żadne przewlekłe choroby, nie przyjmuje na stałe leków, stosuje jedynie suplementy diety. Normalnej budowy ciała. Aktywna fizycznie. W dzieciństwie według relacji rodziców wielokrotnie chorowała na obturacyjne zapalenie oskrzeli. Bez istotnego wywiadu rodzinnego, poza babcią, która w młodości ponoć cierpiała na astmę. W podstawowych badaniach laboratoryjnych wykonywanych okresowo – brak odchyłań.

Od kilku lat w okresie jesienno-zimowym skarżyła się na przewlekły katar z okresowymi zaostrzeniami, z dominującymi zaburzeniami drożności nosa. Dolegliwości nasilały się w godzinach nocnych. Często odczuwała wówczas podrażnienie i suchość gardła. Objawom towarzyszyły: trudności z zasypianiem, uczucie zmęczenia i rozdrażnienia, a także pochrapywanie. Pacjentka nie zgłaszała żadnych objawów ogólnych ani wzrostu temperatury, poza okazjonalnymi bólami głowy. Przypomina sobie, że podobne objawy, ale o znacznie mniejszym nasileniu, zdarzały się też w innych porach roku, a wczesną wiosną okresowo pojawiały się także zapalenia spojówek. Ich występowanie kojarzyła głównie z narażeniem na bezpośrednie kontakty z zainfekowanymi klientami banku i ze swoją osłabioną odpornością. Podejrzała, iż cierpi na nawracające zapalenie zatok.

W okresie nasilenia się dolegliwości kilkakrotnie zgłaszała się do lekarza rodzinnego, który rozpoznawał zazwyczaj infekcję górnych dróg oddechowych, zalecając leczenie objawowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne, mukolityki, preparaty wapnia i witaminy C, leki obkurczające błonę śluzową nosa, preparaty pochodzenia roślinnego stosowane w terapii zapaleń zatok). Raz-dwa razy w roku otrzymywała przy nasilonych objawach antybiotyki z powodu rozpoznania ostrego zapalenia zatok. Leczenie przynosiło jedynie niewielką poprawę, a pacjentka miała wrażenie, że jest permanentnie przeziębiona. Kilka razy stosowała zalecony przez lekarza rodzinnego glikokortykosteroid donosowy, co – mimo pewnej poprawy – nie było kontynuowane dłużej niż przez 7–10 dni. Ostatecznie, podejrzewając nawracające zapalenia zatok, lekarz rodzinny w 2013 r. skierował chorą na konsultację laryngologiczną.

W badaniu laryngologicznym zaobserwowano w rynoskopii przedniej: masywny błąd obrzęk błony śluzowej nosa o nieco fioletowym zabarwieniu, wydzielinę umiarkowaną – surowiczą. W badaniu endoskopowym stwierdzono: obrzęk błony śluzowej nosa powodujący częściową niedrożność kompleksów ujściowo-przewodowych, obustronnie niewielkie skrzywienie przegrody nosa w lewo w części tylnej, bez wydzielinę ropnej, bez polipów. Zaobserwowano również nieznaczne podrażnienie tylnej ściany gardła. Poza tym nie było odchyłań.

Laryngolog zalecił glikokortykosteroid donosowy (początkowo budesonid) dwa razy dziennie po dwie aplikacje do każdego otworu nosowego przez miesiąc i dalszą diagnostykę alergologiczną. Lekarz zaznaczył, że w przypadku braku poprawy po zastosowanej terapii konieczne będzie wykonanie tomografii

komputerowej zatok. W drugim tygodniu leczenia pacjentka zauważyła istotną poprawę i wyraźną redukcję objawów.

Wykonane testy alergologiczne wykazały: roztocze kurzu domowego (*D. farinae* – 5 × 7 mm; *D. pteronyssinus* – 5 × 5 mm); drzewa wczesne (brzoza, olcha, leszczyna) – 4 × 3 mm; kot – 3 × 3 mm. Pozostałe alergeny były ujemne.

Rozpoznanie

U pacjentki rozpoznano przewlekły alergiczny nieżyt nosa w przebiegu uczulenia na roztocze kurzu domowego oraz sezonowe zaostrzenie z objawami spojówkowymi w przebiegu uczulenia na wczesne drzewa.

Leczenie

Mając na uwadze konieczność przewlekłego leczenia przeciwzapalnego, alergolog zmienił stosowany glikokortykosteroid donosowy na mometazon ze względu na potencjalnie lepszy profil działania i istotnie mniejszą biodostępność.

Pacjentka po zakończeniu diagnostyki alergologicznej pozostaje pod opieką lekarza rodzinnego. W okresie letnim leczenie glikokortykosteroidem donosowym zredukowane jest do dwóch aplikacji do każdego otworu nosowego raz dziennie.

Ze względu na dobrą kontrolę objawów za pomocą dnGKS pacjentka nie wymaga dodatkowego leczenia (wyjątkiem są wizyty u przyjaciół, którzy mają kota, wówczas przyjmuje doraźnie przed spotkaniem tabletkę leku przeciwhistaminowego). Zauważyła, że wiosną w trakcie terapii dnGKS nie odczuwała dolegliwości ze strony oczu.

Leczenie dnGKS pacjentka stosuje systematycznie trzeci rok, bez poważniejszych działań niepożądanych, w okresie grzewczym wspomaga się preparatami do nawilżania błony śluzowej nosa. Bierze pod uwagę możliwość odczulania na roztocze i drzewa, gdyby choroba alergiczna zaczęła się w przyszłości nasilać.

Wnioski

W każdym przypadku zapaleń błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, zwłaszcza o charakterze nawracającym, przewlekającym się, słabo reagującym na leczenie objawowe, należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej alergiczny nieżyt nosa lub współistnienie *rhinosinusitis* i alergicznego nieżytu nosa [2, 17, 28]. Glikokortykosteroidy donosowe są podstawowymi i najskuteczniejszymi lekami w terapii alergicznego nieżytu nosa. Jako jedyna grupa terapeutyczna poprawiają drożność nosa i redukują wszystkie objawy

zapalenia alergicznego. Wysoką skuteczność dnGKS w kontrolowaniu objawów ANN wykazano zarówno u dorosłych, jak i u dzieci [1–6, 29].

Wytyczne ARIA 2010 jednoznacznie wskazują na wyższość dnGKS nad lekami przeciwhistaminowymi w leczeniu ANN [3]. GKS donosowe są istotnie skuteczniejsze niż doustne i donosowe leki przeciwhistaminowe oraz leki antyleukotrienowe [3, 29]. W przypadkach ANN, w których objawy wpływają na jakość życia pacjenta, dnGKS są lekami z wyboru. U tych chorych miejscowe lub doustne leki przeciwhistaminowe mogą być stosowane jako uzupełnienie terapii, nie zawsze jednak przekłada się to na poprawę efektów leczenia [2–4].

Bardzo istotny jest również fakt, że zwłaszcza najnowsza generacja dnGKS w korzystny sposób wpływa na objawy alergicznego zapalenia spojówek, dlatego są one rekomendowane także w leczeniu objawów ocznych ANN [15, 22, 23].

Przypadek 2.

Opis przypadku

Pacjent, 62 lata.

Mężczyzna choruje na nadciśnienie tętnicze, które jest dobrze kontrolowane, oraz jaskrę, którą rozpoznano 5 lat temu i od tego czasu jest ona leczona trawoprostem. Ma niewielką nadwagę. W przeszłości palił papierosy (30 paczkolet), przestał 10 lat temu. Mieszka w podmiejskiej wsi.

Wywiad rodzinny: rodzice nie żyją; ojciec chorował na nadciśnienie tętnicze, zmarł na raka jelita grubego w wieku 78 lat; matka chorowała na niedoczynność tarczycy, zmarła w wieku 86 lat z powodu powikłań zapalenia płuc; rodzeństwo bez istotnych chorób przewlekłych.

Wywiad w kierunku atopii – negatywny.

W badaniach laboratoryjnych wykonywanych w ostatnich latach z odchyleń stwierdzono dwukrotnie w rozmazie białokrwinkowym nieznacznie podwyższony odsetek komórek kwasochłonnych oraz graniczne wartości cholesterolu.

Pacjent od kilku lat ma trudności z oddychaniem przez nos, zaczął oddychać głównie ustami, zwłaszcza podczas wysiłku fizycznego i w nocy. Od tego czasu nadużywa kropli do nosa, kupowanych bez recepty, które stosuje głównie przed snem.

Około 2 lat temu u mężczyzny pojawiły się zaburzenia węchu o zmiennym nasileniu. W ostatnich miesiącach zdecydowanie pogorszyło się jego samopoczucie. W obrazie klinicznym dominowały: nasilenie blokady nosa, wydzieliny nosowej i zaburzeń

węchu, uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła, podrażnienie, pobolewanie gardła, pojawiało się uczucie pełności w uszach i sporadycznie stan podgorączkowy oraz kaszel. W dwóch przypadkach z tego powodu był leczony antybiotykami (klarytromycyna $2 \times 0,5$ mg przez 7 dni; amoksycylina z kwasem klawulanowym 2×1 g przez 10 dni). Za drugim razem lekarz rodzinny, rozpoznawszy ostre zapalenie zatok przynosowych, oprócz antybiotyku zalecił dodatkowo mometazon dwa razy dziennie po dwie aplikacje do każdego otworu nosowego przez miesiąc. W trakcie tej terapii pacjent zauważył istotną poprawę drożności nosa, nieodczuwaną od dłuższego czasu, oraz nieco lepszy wdech. Jednak po mniej więcej tygodniu od zaprzestania leczenia mometazonem blokada nosa i zaburzenia węchu powróciły do poziomu sprzed terapii.

Cztery lata temu pacjent zgłosił się na konsultację laryngologiczną do poradni szpitala klinicznego. W trakcie badania podmiotowego swoje podstawowe objawy sklasyfikował następująco: blokada nosa – nasilona, uciążliwa; zaburzenia węchu i wydzielina nosowa – umiarkowane, okresowo nasilone; spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła – łagodne; bólów głowy w obrębie twarzoczaszki nie odczuwał.

W badaniu przedmiotowym zaobserwowano: jama ustna, gardło, krtań, uszy, szyja – bez odchyień; nos w rynoskopii przedniej – nieznaczne skrzywienie przegrody w stronę lewą w części przedniej, obrzęk zapalny, bez przekrwienia błony śluzowej nosa, ślad żółtawej, śluzowej wydzieliny obustronnie.

W badaniu endoskopowym stwierdzono: obustronnie widoczne zmiany polipowate; strona prawa – widoczne wyłącznie w przewodzie nosowym środkowym (pod małżowiną nosową środkową); strona lewa – nieco większe, widoczne nieco poniżej małżowiny nosowej środkowej. Bez patologii przegrody w jej części tylnej.

Rozpoznanie

U pacjenta rozpoznano przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa oraz polekowy nieżyt nosa.

Leczenie

Przed rozpoczęciem leczenia farmakologicznego glikokortykosteroidem donosowym pacjenta skierowano na konsultację okulistyczną ze względu na współwystępowanie jaskry. Po uzyskaniu opinii okulisty, który ze względu na dobrą kontrolę jaskry nie widział przeciwwskazań do wdrożenia leczenia dnGKS (pod warunkiem systematycznych kontroli ciśnienia wewnątrzgałkowego), włączono na stałe

mometazon dwa razy dziennie po dwie aplikacje do każdego otworu nosowego. Zalecono kontrolę laryngologiczną z badaniem endoskopowym po 2 miesiącach terapii. Pacjent zgłosił się na kontrolę po 10 tygodniach systematycznego leczenia, w którego wyniku uzyskał znaczną poprawę drożności nosa, węchu i redukcję wydzieliny nosowej. Odstawił leki obkurczające błonę śluzową nosa.

W badaniu endoskopowym stwierdzono: polipy po stronie prawej – niewidoczne, po stronie lewej – ślad pod małżowiną nosową środkową.

Ze względu na dużą korzyść z leczenia farmakologicznego i niechęć pacjenta do ewentualnej operacji zatok odstąpiono od diagnostyki obrazowej (tomografii komputerowej zatok), utrzymano dotychczasowe leczenie i zalecono kolejną kontrolę za 3 miesiące. Na kolejnej wizycie obraz w badaniu endoskopowym był stabilny, pacjent oddychał nosem. Pomiar ciśnienia wewnątrzgałkowego mieściły się w granicach normy. Zdecydowano o utrzymaniu dotychczasowej terapii. Choremu zalecono dalsze leczenie w POZ oraz raz na pół roku kontrole laryngologiczne z oceną endoskopową.

Pacjent pomimo systematycznego i przewlekłego leczenia dnGKS nie zgłasza żadnych działań niepożądanych. Dwa razy w roku, zgodnie z zaleceniem laryngologa, robi tygodniową przerwę w leczeniu, okresowo redukuje (w okresie letnim) dawkę mometazonu do dwóch aplikacji raz dziennie.

Wnioski

Pacjenci, u których obok zaburzeń drożności nosa pojawia się upośledzenie węchu, a objawy mają charakter przewlekły, zawsze powinni być diagnozowani w kierunku przewlekłego zapalenia zatok z polipami nosa. W części przypadków polipy mogą nie być widoczne w badaniu rynoskopowym i niezbędna jest konsultacja laryngologiczna z oceną endoskopową. Inicjacja leczenia w takich przypadkach i ocena jego skuteczności należą do specjalisty, ale terapia może być kontynuowana przez lekarza rodzinnego. Bardzo istotne jest uświadomienie pacjentowi, że przewlekłe zapalenie zatok z polipami nosa to choroba na całe życie, wymagająca systematycznego leczenia przeciwzapalnego. Przerwanie terapii związane jest z reguły z nawrotem dolegliwości spowodowanym odrostem polipów. W sytuacjach, kiedy wymagane jest leczenie chirurgiczne, po operacji także należy kontynuować leczenie dnGKS, co zapobiega nawrotom polipów [2, 28].

Bezpieczeństwo stosowania standardowych dawek dnGKS w aspekcie ich potencjalnego współudziału w rozwoju chorób oczu zostało potwierdzo-

ne opublikowaną w 2015 r. metaanalizą Ahmadięgo i wsp., w której autorzy wykazali, że nie wpływają one niekorzystnie na: ciśnienie wewnątrzgałkowe, jaskrę, zmętnienie soczewki czy powstawanie zaćmy [30]. Podobne wnioski płyną z opublikowanej w tym roku pracy Şimşeka i wsp. – badanie w grupie pacjentów leczonych przewlekle mometazonem i furoinianem flutikazonu [31] – czy wcześniejszych prac poświęconych populacji dziecięcej leczonej mometazonem [10].

Donosowe glikokortykosteroidy są lekami bardzo dobrze tolerowanymi przez pacjentów. Prawdłowo aplikowane nie uszkadzają nabłonka i nie powodują atrofii błony śluzowej nosa, nawet w wieloletniej obserwacji. Wpływają korzystnie na mechanizmy reparacyjne w obrębie błony śluzowej nosa, przywracając jej prawidłową strukturę i skład komórkowy oraz poprawiając klirens śluzowo-rzęskowy [32]. Miejscowe działania niepożądane z reguły ograniczają się do nieprzyjemnych reakcji, takich jak: podrażnienie, kichanie, podkrwawianie, uczucie pieczenia w nosie, suchości w przedniej części jamy nosa, drapania w gardle. Częstość występowania opisywanych działań niepożądanych jest porównywalna z placebo. Jeśli dochodzi do uszkodzenia błony śluzowej nosa (najczęściej w obrębie jego przegrody), z reguły związane jest to z nieprawidłową aplikacją leku – kierowaniem strumienia preparatu na przegrodę. Sporadycznie może wystąpić alergia kontaktowa skóry czy błon śluzowych [1, 2, 6, 7, 16, 17].

Przypadek 3.

Opis przypadku

Pacjent, 5 lat.

Chłopiec, lekko otyły, chodzi do przedszkola, które jednak ze względu na stan zdrowia bardzo często opuszcza. Jest jedynakiem i mieszka w małym mieście.

Z wywiadu: ojciec ma nieokreśloną alergię. W wynikach badań laboratoryjnych brak odchyłań. Chłopiec „od zawsze” często choruje, w ciągu roku średnio raz w miesiącu był leczony antybiotykiem z powodu infekcji dróg oddechowych. Lekarz pediatra zazwyczaj rozpoznawał zapalenie gardła lub zatok przynosowych.

Główne dolegliwości pacjenta to: niedrożny nos, duża ilość gęstej wydzieliny w jamie nosowej i spływającej po tylnej ścianie gardła, kaszel, bóle i podrażnienie gardła. Chłopiec często skarży się na uczucie zatkania uszu, oddycha ustami, jest ciągle zmęczony, ospały i wyraźnie stroni od aktywności fizycznej, ma problemy z poprawną artykulacją, w okresie zaostrzeń wyraźnie „mówi przez nos”. Rodzice zauważyli, że

w nocy chrapie. Niektórym epizodom zaostrzeń towarzyszy wzrost temperatury w granicach 38°C. Przewlekle kaszle.

Podobne objawy nie występowały u nikogo z rodzeństwa.

Lekarz pediatra w badaniach wielokrotnie odnotowywał dużą ilość gęstej, żółto-zielonej wydzieliny w jamie nosowej i na tylnej ścianie gardła oraz stosunkowo duże migdałki podniebienne. Nie stwierdzano nigdy zmian osłuchowych.

Podjęta próba leczenia preparatami immunostymulującymi nie przyniosła większych efektów.

Rodzice wykonali z własnej inicjatywy diagnostykę alergologiczną (panele swoistych IgE – wziewnych i pokarmowych): panel wziewny – roztocze kurzu domowego w klasie 2, trawy w klasie 1, pleśń (*Alternaria*) w klasie 2; panel pokarmowy – ujemny.

Lekarz pediatra włączył na stałe lek przeciwhistaminowy oraz montelukast, po czym nastąpiła pewna poprawa, ale wobec utrzymujących się zaburzeń drożności nosa zalecił konsultację laryngologiczną.

W badaniu laryngologicznym nosa zaobserwowano umiarkowany obrzęk błony śluzowej z zalegającą gęstą, żółtawo-zielonkawą wydzieliną. W gardle średniej wielkości migdałki podniebienne, bez treści ropnej, na tylnej ścianie gardła widoczne były pojedyncze grudki chłonne i wydzielina – podobna jak w jamie nosowej. W badaniu uszu stwierdzono obustronne zaburzenia ruchomości błony bębenkowej, wyraźnie zatarty refleks, niewielką retrakcję, bez poziomu płynu, bez cech zapalenia. Ponadto obustronnie wyczuwalne były powiększone miernie węzły chłonne.

W badaniu giętkim endoskopem (fiberoskopem) uwidoczniono: obrzęk z przekrwieniem błony śluzowej nosa, gęstą wydzielinę, bez polipów, w nosogardle nieco przerośnięty migdałek gardłowy zajmujący ok. 50% światła nosogardła, nieobturujący jednak ujść gardłowych trąbek słuchowych.

W badaniu audiometrii impedancyjnej wykazano tympanogramy typu C, przesunięte w kierunku ujemnych ciśnień.

Rozpoznanie

Rozpoznano przewlekły alergiczny nieżyt nosa (całoroczny) oraz umiarkowany przerost migdałka gardłowego (do obserwacji).

Leczenie

Do dotychczasowego leczenia dołączono dnGKS – mometazon – przez pierwszy tydzień dwa razy dziennie po jednej aplikacji, następnie raz dziennie rano. Pacjent kontynuował leczenie przez kolejne

miesiące. Zdecydowanie poprawiła się drożność nosa, ustąpiły kaszel (odstawiono montelukast) i chrapanie. Pacjent praktycznie nie zapada na infekcje górnych dróg oddechowych. Unormowały się tympanogramy. Chłopiec znacznie zwiększył aktywność ruchową i poprawiły się jego kontakty z rówieśnikami.

Wnioski

Do najczęstszych przyczyn niedrożności nosa, a także przewlekłego kaszlu u dzieci o obrazie klinicznym tzw. dziecka „ciągle chorującego”, należą ANN i przerost tkanki chłonnej nosogardła. Nierzadko obie te patologie mogą ze sobą współistnieć. Zgodnie z zaleceniami dotyczącymi leczenia ANN u dzieci, jeśli objawy są nasilone, a dziecko ukończyło 3. r.ż., należy do terapii włączyć dnGKS [5]. Wieloletnie obserwacje i liczne badania pokazały, że są to leki bezpieczne również dla dzieci. Nie mają one wpływu na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza, nie wpływają na metabolizm kostny (gęstość mineralną kości) oraz nie zaburzają tempa wzrostu u dzieci. Nie powodują też wzrostu ciśnienia wewnątrzgałkowego. Bardzo istotne jest, że nawet przy długotrwałym leczeniu, co wykazano w czasie rocznej obserwacji dzieci leczonych mometazonem, działania niepożądane takiej terapii nie są obserwowane [5, 8–14].

Jeśli migdałek gardłowy jest bardzo duży i blokuje światło nosogardła oraz ujścia trąbek słuchowych, wówczas istnieją pełne wskazania do leczenia chirurgicznego.

W pozostałych przypadkach możemy przyjąć postawę wyczekującą, obserwację, podejmując próbę leczenia farmakologicznego. Wykazano, że dnGKS są skuteczne w zmniejszaniu rozmiarów adenoidu i wtórnych do tego przerostu objawów, zwłaszcza u dzieci ze współtowarzyszącą atopią. Nie bez znaczenia jest fakt, iż na powierzchni adenoidu zidentyfikowano receptory dla glikokortykosteroidów [33].

Inne mity dotyczące dnGKS

Ostre infekcje wirusowe

GKS nie wpływają na mechanizmy odpowiedzi immunologicznej wrodzonej. Leki te nie mają działania immunosupresyjnego. Nie zwiększają więc częstości ani ciężkości zakażeń bakteryjnych i wirusowych. Prowadzone obserwacje nie wykazały niekorzystnego wpływu tych preparatów na przebieg schorzenia, wydaje się więc, że nie ma potrzeby przerywania leczenia dnGKS w przypadku pojawienia się objawów ostrej infekcji. Warto podkreślić natomiast, że włączenie dnGKS w powirusowym ostrym zapaleniu zatok

ma działanie korzystne i jest standardem postępowania określonym przez najnowsze wytyczne – EPOS [28].

Ciąża

Nie ma udokumentowanych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania dnGKS w okresie ciąży. Glikokortykosteroidów podawanych dooskrzelowo w leczeniu astmy (np. beklometazonu i budezonidu) nie uważa się za leki teratogenne i powszechnie stosuje się je u kobiet w ciąży chorych na astmę. Wydaje się więc, że nie ma przeciwwskazań do przyjmowania dnGKS, zwłaszcza po zakończeniu pierwszego trymestru. Należy je stosować jednak tylko wtedy, gdy korzyści terapeutyczne przeważają nad potencjalnymi zagrożeniami dla płodu [1, 17, 34, 35].

Ograniczenia w stosowaniu glikokortykosteroidów donosowych

Glikokortykosteroidy donosowe [6, 16, 36]:

- są przeciwwskazane u pacjentów z chorobami nowotworowymi w obrębie nosa i zatok przynosowych
- są przeciwwskazane u pacjentów z zanikowym nieżytem nosa z towarzyszącą atrofią błony śluzowej
- należy stosować ostrożnie w przypadku chorych ze skłonnością do krwawienia z błony śluzowej nosa czy z perforacją przegrody
- nie powinny być zalecane bezpośrednio po operacjach ryнологicznych (operacje przegrody nosa, konchoplastyki, operacje endoskopowe zatok przynosowych), gdyż mogą negatywnie wpływać na proces gojenia się tkanek.

Podsumowanie [1–6, 15–17, 28, 29, 37]

1. Donosowe glikokortykosteroidy, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi zawartymi w charakterystykach produktu leczniczego, przeznaczone są do leczenia:
 - alergicznego nieżytu nosa
 - polipów nosa – przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok przynosowych z polipami nosa (jako leczenie podstawowe oraz w prewencji nawrotów polipów nosa po operacjach).
2. Do wskazań pozarejestracyjnych *out of label*, udokumentowanych w badaniach klinicznych i zawartych w międzynarodowych rekomendacjach, należą:
 - ostre zapalenie błony śluzowej nosa i powirusowe zapalenie zatok przynosowych
 - przewlekłe zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych bez polipów nosa

- niealergiczne, nieinfekcyjne przewlekłe nieżyty nosa (niealergiczny nieżyt nosa z eozynofilią, nieżyt nosa wywołany nietolerancją niesteroidowych leków przeciwzapalnych, polekowy nieżyt nosa – *rhinitis medicamentosa*)
 - zespół kaszlu związany z górnymi drogami oddechowymi (UACS, *upper airway cough syndrome*)
 - niealergiczna rynopatia (zwana wcześniej naczyńioruchowym nieżytem nosa)
 - przerost migdałka gardłowego u dzieci, zwłaszcza ze współistniejącą atopią (w przypadku bezwzględnych wskazań do adenektomii leczenie farmakologiczne jednakże nie powinno zastępować leczenia chirurgicznego).
3. W każdym nieżycie nosa i zatok przynosowych, nawet o nieustalonej etiologii, zwłaszcza jeśli dominują umiarkowane bądź nasilone objawy o charakterze przewlekłym, leczeniem pierwszego wyboru jest zastosowanie **glikokortykosteroidów donosowych**. Leczenie może być inicjowane przez lekarzy pierwszego kontaktu, internistów i pediatrów. Włączenie leczenia dnGKS nie zwalnia z dalszej diagnostyki (ARIA) [3].
4. **Czy można zaprzestać leczenia zapalenia błony śluzowej nosa i zatok glikokortykosteroidami donosowymi?**

Teoretycznie tak, jeśli pacjent utrzymuje kontrolę choroby rozumianą jako brak objawów przez dłuższy czas. **W praktyce:**

- **ANN** – leczenie powinno być kontynuowane przez cały okres ekspozycji (nawet przez wiele miesięcy lub lat)
- **polipy nosa** (przewlekłe zapalenie zatok przynosowych z polipami) – w umiarkowanie ciężkich przypadkach dnGKS mogą być stosowane przez 3–6 miesięcy; pacjenci z ciężkimi postaciami choroby mogą stosować dnGKS codziennie tak długo, jak wymaga tego choroba; często stosowane dawki przekraczają dawki standardowe stosowane w ANN.

We wszystkich opisanych przypadkach w oparciu o zgłaszane przez pacjentów objawy i podstawowe badania przedmiotowe (oglądanie nosa i tylnej ściany gardła) terapia przeciwzapalna glikokortykosteroidem donosowym mogła zostać zainicjowana przez lekarza POZ. Chorzy ci jednak wymagali diagnostyki specjalistycznej w celu ustalenia przyczyn prezentowanych dolegliwości. Leczenie kontynuowane jest u wszyst-

kich pacjentów przez lekarzy rodzinnych, z okresowymi kontrolami przez lekarzy specjalistów.

Piśmiennictwo:

1. 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(supl. 86): 8-160.
2. Samoliński B., Arcimowicz M. (red.): *Polskie Standardy leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN)*. Stanowisko Panelu Ekspertów PTA. *Alergologia Polska* 2013, 51: 1-167.
3. Brozek J.L., Bousquet J., Baena-Cagnani C.E. et al.: *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision*. *Allergy Clin. Immunol.* 2010, 126(3): 466-476.
4. Seidman M.D., Gurgel R.K., Lin S.Y.: *Clinical practice guideline: Allergic rhinitis*. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2015, 152(1 supl.): S1-43.
5. Roberts P., Xatzipsalti M., Bornego L.M. et al.: *Paediatric rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. *Allergy* 2013, 68: 1102-1116.
6. Meltzer E.O.: *The Role of Nasal Corticosteroids in the Treatment of Rhinitis*. *Immunol. Allergy Clin. Immunol. N. Am.* 2011, 31: 545-560.
7. Derendorf H., Meltzer E.O.: *Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids and therapeutic implications*. *Allergy* 2008, 63: 1292-1300.
8. 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(2): e22.
9. Meltzer E.O.: *Allergic rhinitis: Managing the pediatric spectrum*. *Allergy Asthma Proc.* 2006, 27: 2-8.
10. 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.
11. 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(3): 287-294.
12. 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.
13. 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.
14. Scadding G.K.: *Optimal management of allergic rhinitis*. *Arch. Dis. Child.* 2015, 100(6): 576-582.

15. 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(2): 51-64.
16. Oakley G.M., Harvey R.J.: Topical Steroids. *Adv. Otorhinolaryngol.* 2016, 79: 121-130.
17. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al.: Allergic Rhinitis and its Impact on Astma. *ARIA workshop report. J. Allergy Clin. Immunol.* 2001, 108(supl. 5): 147-336.
18. Okano M.: Mechanisms and clinical implications of glucocorticoids in the treatment of allergic rhinitis. *Clin. Exp. Immunol.* 2009, 158: 164-173.
19. Makihara S., Okano M., Fujiwara T. et al.: Early international treatment with intranasal mometasone furoate in Japanese cedar/cypress pollinosis: a randomized placebo-controlled trial. *Allergol. Int.* 2012, 61: 295-304.
20. Dykewicz M.S., Kaiser H.B., Nathan R.A. et al.: Fluticasone propionate aqueous nasal spray improves nasal symptoms of seasonal allergic rhinitis when used as needed (prn). *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2003, 91: 44-48.
21. Acar M., Cingi C., Sakallioğlu O. et al.: The effects of mometasone furoate and desloratadine in obstructive sleep apnea syndrome patients with allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol. Allergy* 2013, 27(4): e113-116.
22. Nacleiro R.: Intranasal corticosteroids reduced ocular symptoms associated with allergic rhinitis. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008, 138: 129-139.
23. Bielory L., Chun Y., Bielory B.P. et al.: Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2011, 66: 686-693.
24. Lohia S., Schlosser R.J., Soler Z.M.: Impact of intranasal corticosteroids on asthma outcomes in allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy* 2013, 68(5): 569-579.
25. Craig T.J., Sherkat A., Safaee S.: Congestion and sleep impairment in allergic rhinitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2010, 10(2): 113-121.
26. Schafer T., Schnoor M., Wagenmann M. et al.: Therapeutic Index (TI_X) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology* 2011, 49(3): 272-280.
27. 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.
28. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J. et al.: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps (EPOS) 2012. *Rhinology* 2012, supl. 23: 1-298.
29. Greiner A.N., Hellings P.W., Rotiroti G., Scadding G.K.: Allergic rhinitis. *Lancet* 2011, 378(9809): 2112-2122.
30. Ahmadi N., Snidvongs K., Kalish L. et al.: Intranasal corticosteroids do not affect intraocular pressure or lens opacity: a systemic review of controlled trials. *Rhinology* 2015, 53(4): 290-302.
31. Şimşek A., Bayraktar C., Doğan S. et al.: The effect of long-term use of intranasal steroids on intraocular pressure. *Clin. Ophthalmol.* 2016, 10: 1079-1082.
32. 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.
33. Bhargava R., Chakravarti A.: Role of mometasone furoate aqueous nasal spray for management of adenoidal hypertrophy in children. *J. Laryngol. Otol.* 2014, 128(12): 1060-1066.
34. Ridolo E., Caminati M., Martignago I. et al.: Allergic rhinitis: pharmacotherapy in pregnancy and old age. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2016, 9(8): 1081-1089.
35. Mygind N.: Rola glikokortykosteroidów podawanych donosowo w leczeniu nieżytów nosa W: Samoliński B., Janczewski G. (red.): Nieżyty nosa. Wydawnictwo Naukowe Scholar, Warszawa 2000: 95-110.
36. Samoliński B., Krzeski A., Chęciński P., Pierchala K.: Wskazania i przeciwwskazania do miejscowej kortykosteroidoterapii. *Otolaryngol. Pol.* 1994, supl. 17: 33-40.
37. Tran N.P., Vickery J., Blaiss M.S.: Management of Rhinitis: Allergic and Non-Allergic. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2011, 3(3): 148-156.

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. Magdalena Arcimowicz
Katedra i Klinika Otolaryngologii,
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a
e-mail: magdalena.arcimowicz@wum.edu.pl