

# ZASTOSOWANIE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW DONOSOWYCH W TERAPII OSTREGO ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH

dr med. Marek Postuła<sup>1</sup>, prof. dr hab. med. Antoni Krzeski<sup>2</sup>

## APPLICATION OF INTRANASAL CORTICOSTEROIDS IN THE TREATMENT OF ACUTE RHINOSINUSITIS

Rhinosinusitis is a heterogeneous group of diseases, with different underlying aetiologies and pathomechanisms. The pathophysiology of ARS remains underexplored because of the difficulty of obtaining mucosal samples during the course of the disease. Few experimental models have been dedicated to bacterial infections though experimental models of viral rhinosinusitis in animals and man exist. Currently, treatment of acute rhinosinusitis is largely directed at eliminating bacterial infection, because this can not be ruled out of any diagnosis. However, several studies suggest that intranasal corticosteroids in adjunct to antibiotics are effective for improving the symptoms of acute rhinosinusitis. The introduction of topically administered glucocorticoids has improved the treatment of upper (rhinitis, nasal polyps) and lower (asthma) airway inflammatory disease.

(Mag. ORL, 2009, VIII, 1, 11–20)

### Key words:

acute rhinosinusitis, intranasal corticosteroids, treatment, symptoms

Ostre zapalenie zatok przynosowych jest jedną z dziesięciu najczęściej rozpoznawanych chorób w praktyce ambulatoryjnej i znajduje się na piątym miejscu wśród przyczyn przepisywania antybiotyków przez lekarzy rodzinnych. Schorzenie to jest ważnym zagadnieniem dla lekarzy wielu specjalności, w tym lekarzy pierwszego kontaktu, pediatrów, internistów, otolaryngologów, ale także alergologów i pulmonologów. Pomimo że problematyka ostrego zapalenia zatok przynosowych wydaje się dobrze znana, w ostatnich latach zagadnienie to poddano ponownym analizom, dzięki którym ustalono nową nomenklaturę, uzyskano nowe dane epidemiologiczne oraz opracowano zasady rozpoznawania i leczenia tego schorzenia. Na tej podstawie opracowano aktualne zasady postępowania, które z jednej strony mają na celu zwiększenie skuteczności terapii, a z drugiej strony zmniejszenie negatywnych skutków medycznych, społecznych i ekonomicznych tego powszechnego problemu. Do większych trudności związanych z ostrym zapaleniem zatok przynosowych należą problemy wynikające m.in. z braku ujednoczonych zasad rozpoznawania i leczenia (Radzikowski, Strzembosz, Krzeski 2008).

### Definicja

Zgodnie ze stanowiskiem prezentowanym w *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007* (EPOS 2007) (Fokkens i in. 2007) rozpoznanie ostrego zapalenia zatok przynosowych opiera się na stwierdzeniu dwóch lub więcej objawów, z czego jednym powinno być upośledzenie drożności nosa/niedrożność nosa lub wyciek z nosa/spływanie wydzieliny

## PRACA RECENZOWANA

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej WUM

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski  
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28  
00-927 Warszawa

<sup>2</sup> Klinika Otolaryngologii WUM

Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

po tylnej ścianie gardła – ból/rozpierzanie okolicy twarzy – zaburzenia węchu. Ten ostry stan zapalny błony śluzowej nosa i zatok przynosowych rozwija się nagle i trwa nie dłużej niż 4 tygodnie, charakteryzując się całkowitym ustąpieniem objawów i dolegliwości po zastosowaniu właściwego leczenia. W EPOS 2007 wyróżniono ponadto dwie postaci ostrego zapalenia zatok przynosowych:

- ostre wirusowe zapalenie błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych, określane powszechnie jako przeziębienie, w którym objawy i dolegliwości utrzymują się nie dłużej niż 10 dni,
- ostre niewirusowe zapalenie zatok przynosowych, w którym po 5 dniach następuje nasilenie objawów i dolegliwości lub utrzymują się one powyżej 10 dni, ale nie dłużej niż 12 tygodni.

Obecnie zaleca się używanie określenia *rhinosinusitis* zamiast *sinusitis* ze względu na podobieństwo histologiczne i patofizjologiczne zmian zachodzących w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych, w których proces zapalny rozwija się niemal równocześnie (Kennedy 1999). W następstwie zakażenia, czyli wnikięcia i mnożenia się mikroorganizmów patogennych, rozwija się zapalenie, będące serią komórkowych i molekularnych reakcji obronnych organizmu człowieka, prowadzących do wyeliminowania czynnika zakaźnego i wspomagających procesy naprawcze uszkodzonych tkanek (Tab. 1.).

### Etiologia i mikrobiologia ostrego zapalenia zatok przynosowych

Zasadniczą rolę w ostrym zapaleniu zatok przynosowych odgrywają wirusy. Są one dominującym czynnikiem wywołującym zakażenia górnych dróg oddechowych określane po-

wszechnie jako przeziębienia. Opisano ponad 100 typów immunologicznych wirusów (rhinowirusy, wirusy RSV, grypy i paragrypy, adenowirusy, koronawirusy), z których większość nie pozostawia po zakażeniu odporności. Według różnych danych epidemiologicznych rhinowirusy u dzieci wywołują infekcję nosogardła w 40–60% przypadków, a u dorosłych w 15%. Wirusy grypy stwierdzano u 5%, paragrypy u 3%, a adenowirusy u 2% badanych. Wirusy trafiają do jamy nosa przenoszone na powierzchni rąk, drogą kropelkową lub spływają wraz ze łzami. Następnie dzięki transportowi śluzowo-rzęskowemu są przemieszczane do nosogardła w rejon migdałka gardłowego. Jest to punkt końcowy dla transportu śluzowo-rzęskowego i rejon kolonizacji bakterii. W skupiskach obecnej tam tkanki limfatycznej znajduje się bardzo wiele komórek limfocytarnych, zawierających białka powierzchniowe – międzykomórkowe cząsteczki adhezyjne (ang. *intercellular adhesion molecule*, ICAM-1), które wzmacniają przyleganie wirusa. W wyniku zmiany ekspresji tych białek oraz działania miejscowo uwalnianych chemokin, zwalnia się tempo krążenia neutrofilów, monocytów i limfocytów. Jest to zjawisko o podstawowym znaczeniu dla reakcji zapalnej (Winther i in. 1997). Objawy kliniczne rozwijają się po 8–10 godzinach od wnikięcia wirusa. Obecnie wiadomo, że zmiany zapalne już we wczesnej fazie przeziębienia rozwijają się nie tylko w błonie śluzowej nosa. Badania zatok przynosowych przeprowadzone metodą tomografii komputerowej u chorych z przeziębieniem wykazały niedrożność kompleksów ujściowo-przewodowych w 70%, zmiany w zatoce szczękowej w 87%, a w sitowiu w 68% (Gwaltney i in. 1994). Uważa się, że wirusy, bakterie i czynniki reakcji zapalnej są wtłaczane do światła zatok przynosowych w czasie oczyszczania jamy nosa przez wydmuch-

**Tabela 1. Objawy główne i dodatkowe występujące w ostrym zapaleniu zatok przynosowych wg The Task Force on Rhinosinusitis Outcome Research of the American Academy of Otolaryngology, Head and Neck Surgery (2004)**

Objawy główne	Objawy dodatkowe
Ból okolicy twarzy	Ból głowy
Rozpierzanie okolicy twarzy	Uczucie ogólnego rozbicia
Upośledzenie drożności/niedrożność nosa	Nieprzyjemny zapach z ust
Wyciek z nosa surowiczy, śluzowy, ropny	Kaszel
Zaburzenia węchu	Ból, uczucie zatkania i pełności w uchu
Spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła	Ból zębów
Gorączka	

wanie wydzieliny. Rozwój zakażenia i zapalenia powoduje obrzęk błony śluzowej, naciek komórek zapalnych i gromadzenie gęstej wydzieliny wytwarzanej przez komórki kubkowe.

Zakażenie wirusowe zatok przynosowych jest procesem samoograniczającym się u większości chorych, a dolegliwości i objawy przeziębienia oraz zmiany w zatokach ustępują w ciągu ok. 2 tygodni. W warunkach prawidłowych zatoki przynosowe pozostają jałowe, w odróżnieniu od jam nosa i nosogardła, kolonizowanych przez liczne bakterie. Wirusy (z wyjątkiem *Herpes simplex*) nie należą do fizjologicznej flory nosogardła. Natomiast w skład fizjologicznej flory bakteryjnej nosa zarówno u dzieci, jak i dorosłych wchodzi koagulazoujemne gronkowce, gatunki *Corynebacterium* i gronkowca złocistego. Nosicielstwo w obrębie nosogardła dotyczy potencjalnie drobnoustrojów chorobotwórczych. Według danych epidemiologicznych u dorosłych w 0,2–2% wirusowych zakażeń zatok przynosowych występują wtórne zakażenia bakteryjne, natomiast w przypadku małych dzieci odsetek ten wzrasta do 5–10 (Aitken i Taylor 1998). Charakteryzują się one obecnością jednego lub wielu rodzajów bakterii (w stężeniu co najmniej 1000 kolonii/ml). Wśród głównych czynników patogennych wymienia się w kolejności: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* i *Hemophilus influenzae*, choć częstość wykrywania tych drobnoustrojów różni się u poszczególnych autorów. Wyniki badań pochodzą z aspiratów pobranych z zatoki szczękowej i uważa się je za reprezentatywne dla zakażeń pozostałych zatok przynosowych. W 25% ocenianych preparatów są one wywołane przez dwa gatunki bakterii charakteryzujących się obfitym wzrostem kolonii: *S. pneumoniae* i *H. influenzae*. Wydaje się, że rola bakterii beztlenowych odgrywa mniejsze znaczenie. Stanowią one 2–6% zakażeń i są zwykle powikłaniem po zabiegach stomatologicznych (Winther i Gwaltney 2001, Radzikowski, Strzembosz, Krzeski 2008).

### **Leczenie ostrego zapalenia zatok przynosowych**

Postępowanie w ostrym zapaleniu zatok przynosowych, niepowikłanym wtórnym zakażeniem bakteryjnym, polega na leczeniu objawowym, którego celem jest wspomaganie odpowiedzi zapalnej organizmu. Uwzględnia ono patofizjologię ostrego zapalenia zatok przynosowych, ponieważ w pierwszej fazie reakcji zapalnej, zwanej naczyniową lub obrzękowo-wysiękową, zadaniem leczenia jest zmniejszenie przekrwienia i obrzęku błony śluzowej nosa, jak również gorączki i bólu, towarzyszą-

cych procesowi zapalnemu. Na tym etapie stosuje się leki przeciwbólowe, przeciwgorączkowe, przeciwzapalne, obkurczające naczynia oraz zmniejszające wydzielanie.

Z kolei w drugiej fazie, nazywanej komórkową lub gęstą, dominuje wydzielanie gęstej wydzieliny śluzowej, dlatego ważne jest odpowiednie nawodnienie organizmu. W tym okresie podaje się leki mukolityczne i mukokinetyczne, a także wykrztusne. W trzeciej fazie zapalenia, czyli wtórnego zakażenia bakteryjnego, wprowadza się antybiotykoterapię empiryczną, stanowiącą terapię przyczynową (Radzikowski, Strzembosz, Krzeski 2008).

Uważa się, że stosowanie glikokortykosteroidów donosowych w leczeniu ostrego zapalenia zatok przynosowych przez zmniejszenie lokalnej odpowiedzi zapalnej i obrzęku błony śluzowej poprawia upowietrzenie i drenaż zatok. Dzięki temu efektowi następuje przyspieszenie eliminacji mikroorganizmów w nich bytujących oraz zmniejsza się częstość oraz ciężkość zaostrzeń schorzenia (Mygind i in. 1976). Doświadczenia dotyczące zastosowania glikokortykosteroidów działających miejscowo w leczeniu sezonowego oraz całorocznego alergicznego nieżytu nosa, które mogą predysponować do rozwoju ostrego zapalenia zatok, przemawiają za korzystnym wpływem leczenia przeciwzapalnego i zmniejszenia częstości wtórnych infekcji wirusowych (Gawchik i in. 2000).

### **Mechanizm działania glikokortykosteroidów**

Działanie przeciwzapalne steroidów jest zależne od ich reakcji ze swoistymi, występującymi powszechnie w komórkach receptorami. Receptory steroidowe (ang. *glucocorticoids receptor*, GR) znajdują się w cytoplazmie komórek w postaci nieaktywnej. W pojedynczej komórce znajduje się przeciętnie od 6000 do 12 000 GR. Proces aktywacji GR rozpoczyna się od połączenia cząsteczki glikokortykosteroidu ze specyficznym receptorem i powstania kompleksu receptor-glikokortykosteroid. Efektem jest stworzenie formy homodimerycznej GR oraz jej połączenie z sekwencjami palindromowymi DNA. Receptor ten jest zbudowany z części rdzeniowej i zmiennych domen, pełniących różne funkcje (Wallberg i in. 1999).

Receptory glikokortykosteroidowe są kodowane przez gen zlokalizowany na chromosomie 5 i zawierają 10 egzonów. Do tej pory zidentyfikowano dwie izoformy tego receptora, aktywną alfa oraz nieaktywną beta. Niepobudzony receptor wchodzi w skład kompleksu białkowego,

który tworzą dwie cząsteczki hsp90 (ang. *heat shock protein* – białko szoku termicznego) i inne białka należące do grupy białek szoku termicznego. Po związaniu hormonu w receptorze zachodzą zmiany konformacji umożliwiające odłączenie części hsp od reszty kompleksu. W konsekwencji następuje hiperfosforylacja i translokacja izoformy alfa receptora do jądra. W jądrze komórkowym kompleks glikokortykosteroid-receptor w postaci homodimeru pełni funkcję czynnika transkrypcyjnego, wiążącego specyficzne sekwencje DNA, zwane elementami odpowiedzi na glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoid response elements*, GREs). Receptor może również wiązać sekwencje zwane negatywnymi GRE (nGRE) lub też inne czynniki regulujące transkrypcję. Zarówno GREs, jak i nGRE są przeważnie zlokalizowane w obrębie promotora docelowego genu, aczkolwiek czasami znajdują się one bezpośrednio w tym genie. Liczba GRE i ich pozycja w stosunku do tzw. miejsca startowego jest ważnym czynnikiem warunkującym odpowiedź różnych komórek na działanie steroidów (Mygind i Lund 1996). Glikokortykosteroidy wywierają pośredni lub bezpośredni wpływ na transkrypcję docelowych genów. Liczba genów, których transkrypcja jest bezpośrednio regulowana przez glikokortykosteroidy, waha się pomiędzy 10 a 100 w pojedynczej komórce. Glikokortykosteroidy mogą hamować proces syntezy białek, destabilizując mRNA przez zwiększenie transkrypcji specyficznej rybonukleazy, która rozkłada mRNA (Muller i Renkawitz 1991).

Ważną rolę w przeciwzapalnym działaniu glikokortykosteroidów odgrywa wpływ na inne czynniki transkrypcyjne, które pełnią istotną funkcję w regulacji ekspresji genów. Zalicza się do nich czynniki transkrypcyjne AP-1 (ang. *activator protein*) oraz NF-kappa beta. AP-1 występuje w formie kompleksu białkowego składającego się z dimerów utworzonych przez białka z rodziny białek Fos i Jun. NF-kappa beta jest czynnikiem transkrypcyjnym o budowie podobnej do AP-1, który w komórce wiąże się ze specyficznym inhibitorem, tj. białkiem I-kappa beta. Czynniki te są odpowiedzialne za antagonizowanie działania steroidów na poziomie transkrypcji genów (Auphan i in. 1995).

Hamowanie syntezy cytokin jest zależne od bezpośredniej interakcji GR z nGRE znajdującym się w regionie promotorowym genów. Sekwencje nGRE nie występują we wszystkich regionach promotorowych, co świadczy o tym, że istnieje również pośredni sposób hamowania transkrypcji tych genów. Glikokortykosteroidy działają przeciwzapalnie przez hamowanie wytwarzania takich cytokin prozapalnych, jak

Il-1, Il-2, receptora dla Il-2, czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor*, TNF) oraz wielu innych czynników stymulujących wzrost kolonii komórkowych, jak na przykład Il-3 (Reed i in. 1986, Umland i in. 1997).

Efektorem zablokowania syntezy cytokin jest zahamowanie napływu komórek zapalnych do miejsc docelowych oraz ich aktywacji, jak również supresja fazy biochemicznej reakcji zapalnej zależnej od mediatorów tej reakcji. Nawet w niewielkich stężeniach glikokortykosteroidy blokują syntezę wielu enzymów biorących udział w reakcji zapalnej. Należą do nich wytwarzane przez makrofagi elastaza, kolagenaza oraz aktywator plazminogenu. Oddziałują one bezpośrednio na wiele komórek biorących udział w procesach zapalnych. W drogach oddechowych głównym ich celem są makrofagi, limfocyty T, eozynofile oraz komórki nabłonkowe. W rejonie nabłonka błony śluzowej oraz warstwy podśluzówkowej następuje redukcja liczby mastocytów, makrofagów, limfocytów T i eozynofiliów. Ponadto hamują proliferację limfocytów oraz opóźnioną reakcję alergiczną, w której limfocyty odgrywają kluczową rolę. Glikokortykosteroidoterapia skutecznie ogranicza eozynofilowy odczyn zapalny, który ma zasadnicze znaczenie w wielu chorobach o podłożu alergicznym. U podstaw tego zjawiska leży hamowanie syntezy GM-CSF, Il-5, RANTES. Zadanie tych cytokin polega m.in. na inicjowaniu, podtrzymywaniu aktywacji eozynofiliów oraz hamowaniu ich apoptozy. (Oddera i in. 1995, Barnes 1996, Postuła 2008).

### **Ocena przydatności glikokortykosteroidów w leczeniu ostrego zapalenia zatok przynosowych**

Dotychczas opublikowano zaledwie kilka prac potwierdzających skuteczność glikokortykosteroidów w leczeniu ostrego zapalenia zatok przynosowych. Jednak prezentowane w nich wyniki badań przemawiają na korzyść takiego postępowania.

Pierwsze doniesienia, które dosyć niejednoznacznie wykazywały skuteczność antybiotykoterapii w połączeniu z glikokortykosteroidami donosowymi, pochodzą z trzech badań przeprowadzonych na relatywnie mało liczebnych i niejednorodnych populacjach pacjentów. W jednej z prac Quarnberg i in. (1992) porównywali skuteczność terapii skojarzonej budezonidem w dawce 400 µg na dobę oraz erytromycyny do terapii tym antybiotykiem oraz *placebo* w populacji 40 pacjentów z przewlekłym i nawrotowym zapaleniem zatok szczękowych. W grupie otrzymującej budezonid przez trzy miesiące

stwierdzono istotną poprawę w ograniczeniu dolegliwości ze strony nosa, bólu oraz przeczulicy twarzy.

Kolejne badanie zostało przeprowadzone przez Meltzera i in. (1993) w populacji pacjentów z przewlekłym oraz ostrym zapaleniem zatok przynosowych. W podzielonym na dwie fazy badaniu wzięło udział 180 pacjentów, którzy początkowo przez trzy tygodnie otrzymywali amoksycylinę z kwasem klawulanowym oraz flunizolid w dawce 300 µg w trzech dawkach podzielonych, a następnie przez kolejne 4 tygodnie wyłącznie flunizolid. Skuteczność terapii skojarzonej we wstępnej fazie porównywano z leczeniem tym samym antybiotykiem oraz *placebo*, a następnie wyłącznie z *placebo*. Zarówno w trakcie pierwszej, jak i drugiej fazy badania w grupie otrzymującej flunizolid stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia objawów w porównaniu z *placebo* (odpowiednio dla fazy pierwszej  $p=0,007$ , dla fazy drugiej  $p=0,08$ ). Ocena radiologiczna wykazała regresję zmian po pierwszych trzech tygodniach leczenia w obydwu grupach ( $p<0,004$ ), natomiast w kolejnej fazie stwierdzono przewagę flunizolidu ( $p=0,066$ ). Należy zaznaczyć, że pomimo zmniejszenia nasilenia dolegliwości obraz radiologiczny nadal pozostawał nieprawidłowy u ok. 80% pacjentów po zakończeniu wstępnej fazy leczenia.

W badaniu Barlana i in. (1997), które zostało przeprowadzone w grupie 89 dzieci z ostrym zapaleniem zatok, istotne zmniejszenie nasilenia kaszlu oraz ilości wydzieliny z nosa wykazano wyłącznie po dwóch tygodniach leczenia w grupie otrzymującej terapię skojarzoną amoksycyliną z kwasem klawulanowym oraz budesonidem w porównaniu z grupą otrzymującą antybiotyk i *placebo* ( $p<0,05$ ). Różnic takich nie stwierdzono natomiast po zakończeniu leczenia, czyli po trzech tygodniach.

Pierwszym badaniem przeprowadzonym na większej i jednorodnej grupie obejmującej wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem ostrym zapaleniem zatok było badanie Meltzera i in., opublikowane w roku 2000. Jego celem było porównanie korzyści wynikających z dodatkowego przyjmowania mometazonu w populacji pacjentów otrzymujących amoksycylinę z kwasem klawulanowym w dawce 875 mg dwa razy na dobę. Leki stosowano przez 3 tygodnie; do grupy otrzymującej mometazon w dawce 400 µg/dobę włączono 200 pacjentów, a w grupie otrzymującej *placebo* znalazło się 207 uczestników. Skuteczność leczenia oceniono na podstawie całkowitej skali objawów (ang. *total symptom*

*score*, TSS), obejmującej następując objawy: ropny wyciek z nosa, zmniejszenie drożności nosa wywołane obrzękiem błony śluzowej, ból głowy pochodzenia zatokowego, ból/przeczulica twarzy, kaszel i spływanie wydzieliny przez nozdrza tylne. W trakcie pierwszych piętnastu dni leczenia dolegliwości związane z ostrym zapaleniem zatok ustąpiły w większym stopniu w grupie otrzymującej mometazon ( $p=0,01$ ). Podobne obserwacje dotyczyły kolejnego okresu obserwacji pomiędzy 16. a 21. dniem. W grupie otrzymującej mometazon nasilenie objawów oceniane na podstawie TSS zmniejszyło się o 68,1%, natomiast w grupie *placebo* o 56,5% ( $p<0,01$ ). Ocena nasilenia poszczególnych objawów również wykazała korzyści płynące ze stosowania mometazonu. Wczesna ocena odpowiedzi (do 15. dnia) pozwoliła stwierdzić istotną poprawę pod względem nasilenia upośledzonej drożności nosa ( $p<0,01$ ) i bólu/przeczulicy twarzy ( $p<0,01$ ), a w kolejnym okresie leczenia (16-21 dzień) w grupie otrzymującej mometazon nastąpiła poprawa w ograniczeniu wszystkich objawów zapalenia wynikających z obrzęku (ból twarzy, upośledzenie drożności i ból głowy) ( $p<0,01$ ). Spośród pozostałych objawów zapalenia związanych z procesem wydzielniczym (ropny wyciek z nosa, spływanie wydzieliny przez nozdrza tylne i kaszel) zmniejszenie nasilenia nastąpiło wyłącznie w przypadku ropnej wydzieliny z nosa od 16. dnia leczenia ( $p<0,05$ ).

Po porównaniu skuteczności mometazonu i *placebo* wykazano, że istotne zmniejszenie objawów klinicznych nastąpiło od 6. dnia leczenia ( $p<0,05$ ), a przewaga terapii mometazonem zwiększała się w czasie. Po 3 tygodniach leczenia istotne zmniejszenie niedrożności nosa, bólu twarzy i bólu głowy obserwowano w grupie mometazonu w porównaniu z grupą *placebo* ( $p<0,05$ ). Kliniczna ocena stanu pacjentów po trzech tygodniach wykazała zmniejszenie objawów o 68% w grupie przyjmującej mometazon oraz o 61% w grupie przyjmującej *placebo* ( $p<0,01$ ). Subiektywna ocena stanu zdrowia przez pacjentów ujawniła jeszcze większe różnice, gdyż 62% pacjentów leczonych mometazonem stwierdziło całkowite lub znaczne ustąpienie dolegliwości w porównaniu z 49% w grupie *placebo* ( $p<0,05$ ). Należy podkreślić, że w obydwu grupach badanie tomograficzne zatok po zakończeniu leczenia nie wykazało istotnych zmian w obrazie w porównaniu z badaniem wyjściowym.

Podsumowując wyniki tego badania, warto podkreślić, że glikokortykosteroidy donosowe w połączeniu z antybiotykoterapią skuteczniej zmniejszyły nasilenie objawów wynikających ze

stanu zapalnego zatok przynosowych. Szczególnie wyraźną poprawę stwierdzono od 6. dnia leczenia. Uwagę zwraca również większa poprawa w zwalczaniu objawów wynikających z obrzęku błony śluzowej, co można częściowo tłumaczyć działaniem naczynioskurczowym mometazonu.

Kolejne badanie zostało przeprowadzone w grupie 95 pacjentów z nawrotowym i przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych w wywiadzie, u których na podstawie rentgenowskich badań obrazowych i/lub wyniku badania endoskopowego stwierdzono ostrą infekcję w rejonie zatok. Celem tego wielośrodkowego badania, z podwójną ślepą próbą i kontrolowanego *placebo*, była ocena wpływu terapii cefuroksymem i flutikazonem na szybkość oraz stopień zmniejszenia dolegliwości ostrego zapalenia zatok. W trakcie jego trwania każdy pacjent przyjmował przez 10 dni cefuroksym (250 mg dwa razy na dobę) i przez 3 dni ksymetazolinę. Warto zaznaczyć, że w porównaniu z poprzednimi badaniami leczenie antybiotykiem było krótsze, gdyż w poprzednich pracach średni czas antybiotykoterapii wynosił 3 tygodnie. Dodatkowo każdy pacjent otrzymywał flutikazon w dawce 200 µg/dobę (n=47 pts) lub *placebo* (n=48 pts) przez trzy tygodnie. W omawianej pracy stan kliniczny i wpływ leczenia był oceniany na podstawie subiektywnych odczuć pacjentów biorących udział w badaniu. Jednocześnie, na podstawie kwestionariusza SNOT-20 (ang. *20-item sino-nasal outcome test*), ocenie poddano wpływ stosowanego leczenia na jakość życia w badanej populacji. W grupie otrzymującej flutikazon po zakończeniu leczenia poprawę stwierdzono u 93,5% pacjentów w porównaniu z 73,9% w grupie otrzymującej *placebo* (p=0,009). Czas potrzebny do uzyskania zauważalnej poprawy stanu klinicznego był istotnie krótszy w grupie przyjmującej flutikazon i wynosił 6 dni, natomiast w grupie *placebo* poprawę obserwowano po 9,5 dniach (p=0,01).

W obydwu grupach największy stopień poprawy zanotowano w okresie pierwszych pięciu dni leczenia. Wydaje się, że jedną z przyczyn takiego stanu była początkowa terapia ksymetazoliną. Pacjenci przyjmujący flutikazon mieli 1,7-krotnie większe prawdopodobieństwo uzyskania poprawy stanu w porównaniu z grupą *placebo*. W obydwu grupach na podstawie oceny nasilenia objawów oraz jakości życia według kwestionariusza SNOT-20 wykazano podobny stopień uzyskanej poprawy po 10, 21 oraz 56 dniach badania w porównaniu z wyjściowym stanem klinicznym. W grupie otrzymującej flutikazon w porównaniu z grupą *placebo* u mniejszej liczby pacjentów wystąpiły

nawroty objawów (odpowiednio n=7 vs n=10 pts) (p=0,06) (Dolor i in. 2001).

W wielośrodkowym, z podwójną ślepą próbą i kontrolowanym *placebo* badaniu przeprowadzonym przez Nayaka i in. (2002) porównywano skuteczność terapii mometazonem podawanym w dwóch różnych dawkach wynoszących 200 i 400 µg dwa razy na dobę w grupie 967 pacjentów z rozpoznaniem ostrym zapaleniem zatok przynosowych, którzy byli jednocześnie leczeni amoksycyliną z kwasem klawulanowym w dawce 875 mg dwa razy na dobę. Należy zaznaczyć, że u wszystkich uczestników badania w momencie włączenia wykluczono nawrotową postać ostrego zapalenia zatok. Kryteria włączające oparto na obecności typowych objawów klinicznych (ropny wyciek z nosa, zmniejszenie drożności nosa wywołane obrzękiem błony śluzowej, ból głowy pochodzenia zatokowego, ból twarzy, kaszel oraz spływanie wydzieliny przez nozdrza tylne), których natężenie opisywano według całkowitej skali objawów (TSS) oraz na podstawie obrazu tomografii komputerowej zatok przynosowych (grubość błony śluzowej, stopień zacinienia, poziom płynu/upowietrzenia zatok).

Pacjentów spełniających przyjęte kryteria (TSS≥6) randomizowano następnie do jednej z trzech grup w zbliżonych proporcjach (mometazon 2 razy 200 µg oraz 2 razy 400 µg lub *placebo*) na okres 21 dni. Po tym czasie oceniano utrzymywanie się objawów oraz ponownie wykonywano tomografię komputerową zatok. W grupie otrzymującej mometazon w dawce 200 µg w okresie pierwszych 15 dni nastąpiło zmniejszenie natężenia objawów o 50%, a w grupie *placebo* o 44% (p=0,014). W tym samym okresie terapia mometazonem w dwukrotnie większej dawce wiązała się z poprawą o 51% (p=0,017). Podobne wyniki otrzymano po 21 dniach badania: zmniejszenie natężenia objawów wynosiło dla dawki 200 oraz 400 µg odpowiednio 54 i 56%, natomiast w grupie otrzymującej *placebo* 50% (odpowiednio p=0,031 i p=0,016). Dokładniejsza analiza wykazała korzystny wpływ obydwu stosowanych dawek mometazonu na poprawę drożności nosa, zmniejszonej z powodu obrzęku błony śluzowej, w 15. dniu leczenia w porównaniu z *placebo* (odpowiednio p=0,01 i p=0,025). Ponadto po tym okresie w grupie otrzymującej mometazon w dawce 400 µg dwa razy na dobę w porównaniu z grupą *placebo* stwierdzono istotne zmniejszenie nasilenia bólu twarzy (p=0,0008) i wycieku z nosa (p=0,045). Z kolei w grupie otrzymującej mniejsze dawki mometazonu (2 razy 200 µg/dobę) zaobserwowano zmniejszenie ilości wydzieliny

splývajúcej po tylnej ścianie gardła ( $p=0,038$ ). Ponowna ocena utrzymywania się objawów ostrego zapalenia zatok po 21 dniach wykazała poprawę drożności nosa dla dawki 200 oraz 400  $\mu\text{g}$  odpowiednio o 62 i 64%, natomiast w grupie otrzymującej *placebo* o 50% (odpowiednio  $p=0,001$  i  $p=0,008$ ).

Większa dawka mometazonu okazała się istotnie skuteczniejsza w porównaniu z *placebo* w ustąpieniu ropnego wycieku z nosa (81% vs 72%,  $p=0,015$ ) oraz zmniejszeniu nasilenia bólesności oraz przeczulicy twarzy (74% vs 68%,  $p=0,039$ ). Całkowita ocena skuteczności terapii antybiotykiem oraz mometazonem w porównaniu z leczeniem antybiotykiem oraz *placebo* wykazała większą skuteczność terapii skojarzonej ( $p\leq 0,005$ ). Całkowite lub znaczne ustąpienie objawów stwierdzono u 63% pacjentów przyjmujących mometazon w dawce 200  $\mu\text{g}$  i u 66% w dawce 400  $\mu\text{g}$  w porównaniu z 55% w grupie *placebo*. Niewątpliwie ciekawe dane uzyskano, obserwując początek poprawy stanu klinicznego. W grupach randomizowanych do mometazonu w porównaniu z grupą *placebo* istotne zmniejszenie nasilenia dolegliwości ocenianych na podstawie TSS wystąpiło od 4. dnia leczenia, co wskazuje na szybką poprawę stanu klinicznego w przypadku stosowania jednocześnie antybiotyku i leczenia wspomagającego glikokortykosteroidem donosowym. Podobnie jak w poprzednim badaniu, również w tej pracy nie wykazano istotnych różnic dotyczących wyniku tomografii komputerowej.

Z kolei Williamson i in. (2007) przeprowadzili badanie z podwójnie ślepą próbą, randomizowane i kontrolowane *placebo*, którego celem była ocena skuteczności amoksycyliny oraz budezonidu u pacjentów ze zdiagnozowanym na podstawie objawów klinicznych ostrym zapaleniem zatok szczękowych. 240 uczestników badania randomizowano do jednej z czterech grup: do grupy otrzymującej antybiotyk oraz budezonid, *placebo* i budezonid, antybiotyk i *placebo* lub podwójne *placebo*. Amoksycylinę stosowano przez 7 dni w dawce 500 mg trzy razy na dobę, a budezonid podawano do każdego otworu nosowego w dawce 200  $\mu\text{g}$  przez 10 dni. Skuteczność leczenia oceniono na podstawie utrzymywania się objawów klinicznych przez 10 dni lub dłużej. W grupie otrzymującej amoksycylinę poprawę stanu klinicznego po tym okresie stwierdzono u 29% pacjentów (29/100 pts) w porównaniu z 33,6% w grupie nie otrzymującej antybiotyku (36/107 pts) (OR 0,99; 95% CI 0,57-1,73). Z kolei w grupie otrzymującej budezonid w porównaniu z grupą nie otrzymującą takiego leczenia odsetek

pacjentów, u których ustąpiły objawy kliniczne, był identyczny i wynosił 31,4% (odpowiednio 32/102 vs 33/105 pts) (OR 0,93; 95% CI 0,54-1,62). Ponowna analiza wykazała większą skuteczność glikokortykosteroidów podawanych miejscowo w przypadku wyjściowo mniej nasilonych objawów klinicznych.

W kolejnej pracy, opublikowanej przez Meltzera i in. (2005), celem była ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania glikokortykosteroidów w postaci donosowej w leczeniu ostrego zapalenia w porównaniu z amoksycyliną i *placebo*. Należy podkreślić, że jest to pierwsze tego typu badanie oceniające wpływ terapii wyłącznie glikokortykosteroidami stosowanymi miejscowo, a nie, jak miało to miejsce w poprzednio omówionych badaniach, wpływ dołączenia ich do antybiotykoterapii. W badaniu z podwójnie ślepą próbą przeprowadzonym na grupie 981 pacjentów porównywano stosowanie mometazonu w dawce 200  $\mu\text{g}$  stosowanej raz lub dwa razy na dobę z amoksycyliną w dawce 500 mg trzy razy na dobę oraz z *placebo*. Pacjentów randomizowano do poszczególnych ramion badania w identycznym stosunku liczbowym, z zastosowaniem zasady *double-dummy*. Oznacza to, że każdy pacjent otrzymywał spray donosowy przez pierwsze 15 dni i kapsułki przez 10 dni, które zawierały lek lub *placebo* w zależności od randomizacji. Do oceny skuteczności użyto wspomnianej już skali TSS oraz skali MSS (ang. *major symptom score*), która obejmuje identyczne parametry jak skala TSS z wyjątkiem oceny obecności i nasilenia kaszlu. Pierwszorzędowy punkt końcowy obejmował skuteczność leczenia ocenianą na podstawie nasilenia objawów według skali MSS rano i wieczorem od 2. do 15. dnia badania. Z kolei drugorzędowy punkt końcowy zdefiniowano jako średnią wartość punktów uzyskanych na podstawie skal TSS, MSS oraz nasilenia poszczególnych objawów w kolejnych tygodniach trwania badania, w okresie od 2. do 15. dnia (faza leczenia) oraz od 16. do 29. dnia (faza obserwacji). Ocena pierwszorzędowego punktu końcowego wykazała przewagę terapii mometazonem stosowanym w dawce 200  $\mu\text{g}$  dwa razy na dobę w pierwszym okresie leczenia w porównaniu z *placebo* ( $p<0,001$ ) oraz w porównaniu z amoksycyliną ( $p<0,002$ ). Względna poprawa w stosunku do *placebo* wynosiła 9% i podobnie jak w porównaniu z amoksycyliną stwierdzono przewagę takiego postępowania w poszczególnych przedziałach czasowych.

Ocena zmniejszenia nasilenia poszczególnych objawów w fazie leczenia wykazała przewagę terapii mometazonem w dawce 200  $\mu\text{g}$

dwa razy na dobę w porównaniu z *placebo* i amoksycyliną dotyczącą wycieku z nosa ( $p \leq 0,001$ ), upośledzenia drożności nosa ze względu na obrzęk błony śluzowej ( $p \leq 0,001$ ), bólu zatok ( $p \leq 0,01$ ), bólu i przeczulicy twarzy ( $p \leq 0,05$ ). Stosowanie mometazonu w pojedynczej dawce dobowej spowodowało zmniejszenie nasilenia wycieku z nosa oraz bólu twarzy wyłącznie w porównaniu z *placebo*, natomiast w porównaniu z terapią amoksycyliną nie stwierdzono żadnych istotnych różnic. Ostatecznie całkowitą odpowiedź na zastosowane leczenie oceniano w 15. dniu trwania badania. Wykazano, że stosowanie mometazonu w dawce 200 µg dwa razy na dobę skuteczniej zmniejszało nasilenie objawów ostrego zapalenia zatok w porównaniu z mometazonem stosowanym w identycznej pojedynczej dawce raz na dobę ( $p = 0,002$ ), amoksycyliną ( $p = 0,013$ ) oraz *placebo* ( $p = 0,001$ ). Ocena częstości występowania działań niepożądanych nie wykazała istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi grupami (najwyższa częstość w grupie *placebo* – 38,1%; najniższa w grupie amoksycyliny – 33,5%); najczęściej obserwowano bóle głowy oraz krwawienia z nosa.

Analizując przedstawione wyniki badania Meltzera i in. (2005), nasuwa się pytanie dotyczące różnic w jakości życia pacjentów w zależności od stosowanego leczenia. Próbę odpowiedzi można znaleźć w kolejnej pracy, której celem było wyjaśnienie tej kwestii w populacji pacjentów z ostrym nieżytem nosa. Analiza Bacherta i in. (2007) została przeprowadzona na tej samej populacji chorych, stąd też stosowane leczenie w poszczególnych grupach było identyczne jak w poprzednio omówionej publikacji (mometazon 2x200 µg vs mometazon 1x200 µg vs amoksycyлина vs *placebo*). Jakość życia oceniano na podstawie wspomnianego kwestionariusza SNOT-20, którego przydatność wykazano wcześniej u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok (Piccirillo i in. 2002). Kwestionariusz, który zawiera 20 pytań odnoszących się do objawów zapalenia zatok i ich wpływu na emocjonalne i społeczne konsekwencje choroby, wypełniło 340 pacjentów. Na tej podstawie poprawę jakości życia stwierdzono we wszystkich czterech grupach, natomiast istotnie największą poprawę w stosunku do *placebo* stwierdzono w grupie pacjentów przyjmujących mometazon w dawce 200 µg dwa razy na dobę ( $p = 0,047$ ). W grupie otrzymującej mometazon w porównaniu z *placebo* największa różnica dotyczyła spadku liczby wybudzeń w ciągu nocy. Ponadto szczegółowa analiza wykazała u tych pacjentów zmniejszenie nasilenia pięciu objawów, które zostały uznane przez

uczestników badania za kluczowe dla poprawy jakości życia (ból twarzy, spływanie wydzieliny z tylnych nozdrzy, konieczność oczyszczania nosa, wydzielina z nosa oraz upośledzona jakość snu). Terapia mometazonem dwa razy na dobę w porównaniu z *placebo* korzystnie wpływała również na aktywność w ciągu dnia w okresie 15 dni leczenia ( $p < 0,001$ ). Podobną zależność stwierdzono również w grupie otrzymującej mometazon raz na dobę ( $p = 0,026$ ).

Dotychczas wiele uwagi poświęcano ocenie jakości życia pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych oraz polipami nosa, natomiast wpływ efektów leczenia w ostrej postaci zapalenia na ten parametr jest mniej udokumentowany. Obecnie obowiązujące zalecenia podkreślają znaczenie tej oceny, szczególnie dotyczy to prowadzonych badań klinicznych (Meltzer 2004). Wydaje się, że poza samym efektem terapeutycznym poprawa jakości życia w grupie pacjentów z ostrym zapaleniem zatok przynosowych powinna być równorzędnym celem leczenia. Należy podkreślić, że niejednokrotnie dla pacjenta właśnie ten parametr przesądza o pozytywnej ocenie zastosowanej terapii i jednocześnie poprawia *compliance*, czyli stosowanie się do zaleceń lekarskich dotyczących regularnego przyjmowania leku. Jak do tej pory jest to jedyne badanie tak szeroko oceniające wpływ terapii glikokortykosteroidów w postaci donosowej na jakość życia pacjentów z ostrym zapaleniem zatok przynosowych, stąd też z ostatecznymi wnioskami należy poczekać do ukazania się kolejnych tego typu opracowań.

Doskonałym podsumowaniem przytoczonych badań jest opublikowana ostatnio w bazie Cochrane metaanaliza Zalmanowicia i Yaph'e'a (2007) dotycząca stosowania glikokortykosteroidów donosowych w terapii ostrego zapalenia zatok. Metaanaliza ta objęła cztery opisane wcześniej badania, w których wzięło udział łącznie 1788 chorych, z czego 1220 otrzymywało donosowo glikokortykosteroidy, a 568 – *placebo*. Okres obserwacji wynosił 15–21 dni. Pierwszorzędowy punkt końcowy definiowany jako ustąpienie lub zmniejszenie nasilenia objawów obserwowano częściej w grupie otrzymującej glikokortykosteroidy donosowe bez względu na dawkę w porównaniu z *placebo* (73% vs 66%; RR 1,11; 95% CI 1,04–1,18). Wykazano również większą skuteczność dawki 400 µg w porównaniu z dawką 200 µg na dobę (RR 1,10; 95% CI 1,02–1,18 vs RR 1,04; 95% CI 0,98–1,11). Wyliczony procent ryzyka związanego (AR%) wykazał, że u 8% wszystkich pacjentów leczonych glikokortykosteroidami (jeden na dwunastu)



i u 9% otrzymujących dawkę 400 µg (jeden na jedenastu) uzyskana poprawa wiązała się ze stosowanym leczeniem. Omawiana metaanaliza wykazała ponadto, że odsetek nawrotów dolegliwości był podobny w obydwu grupach i wynosił w grupie otrzymującej glikokortykosteroidy 6,3%, a w grupie *placebo* 10% (RR 0,71; 95% CI 0,44–1,15).

Potwierdzenie przytoczonych wyników można znaleźć w najnowszym badaniu dotyczącym zastosowania glikokortykosteroidów w postaci donosowej w leczeniu ostrego zapalenia zatok, które zostało przedstawione w marcu 2008 r. podczas dorocznego Zjazdu Amerykańskiej Akademii Alergii, Astmy i Immunologii (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology). Wyniki opublikowanego doniesienia wskazują, że stosowanie mometazonu w dawce 200 µg podawanej dwa razy na dobę przyspiesza zmniejszenia natężenia dolegliwości. Podobnie jak w prezentowanych już badaniach, badanie to było przeprowadzone z podwójną ślepą próbą i kontrolowane *placebo*. W porównaniu z poprzednio omawianymi pracami pacjentów randomizowano do jednej z trzech grup, mianowicie otrzymującej mometazon w dawce 200 µg dwa razy na dobę (n=234 pts), amoksycylinę trzy razy na dobę w dawce 500 mg (n=248 pts) lub *placebo* (n=246 pts). Podawanie mometazonu zwiększało liczbę dni z minimalnymi objawami zarówno w porównaniu z *placebo* (63,2% vs 50,4%; p<0,001), jak również w porównaniu z amoksycyliną (63,2% vs 53,6%; p=0,001). Subiektywna ocena odpowiedzi na leczenie przeprowadzona przez pacjenta i lekarza wykazała zmniejszenie nasilenia objawów u 75,7% chorych przyjmujących mometazon w porównaniu z 64,9% przyjmujących amoksycylinę

(p≤0,009) i 61,9% otrzymujących *placebo* (p≤0,009) (Danzig i in. 2008).

Opublikowane pod koniec 2007 roku rekomendacje EPOS (*European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps*) zalecają stosowanie glikokortykosteroidów donosowych w terapii ostrego zapalenia zatok przynosowych i zapobieganiu ostrym nawracającym zapaleniom zatok przynosowych. Zalecenia odnośnie stosowania glikokortykosteroidów donosowych w monoterapii lub w terapii skojarzonej z antybiotykami mają wysoki stopień wiarygodności Ib i najwyższy stopień zaleceń A, co stawia to postępowanie praktycznie na równi ze stosowaniem antybiotykoterapii w tym schorzeniu (Fokkens i in. 2007).

### Komentarz

Ostre zapalenie zatok przynosowych (OZZP) mimo że w nazwie opisuje proces zapalny, w aspekcie terapeutycznym niejednokrotnie jest pojmowane jako zakażenie bakteryjne. Nie dzieje się tak przypadkowo, albowiem większość opublikowanych prac badawczych dotyczących tego schorzenia zajmowała się florą bakteryjną, która w OZZP współwystępuje, ale z reguły nie jest czynnikiem etiologicznym. Zwyczajowo przyjęte jest również, że podstawowym postępowaniem leczniczym jest antybiotykoterapia, mimo że istnieją jasno określone wskazania do jej zastosowania. Współczesne opracowania metod leczenia zapalenia zatok przynosowych, zarówno ostrego, jak i przewlekłego, jednoznacznie wskazują na konieczność działania przeciwzapalnego i właśnie z tego powodu glikokortykosteroidy powinny odgrywać pierwszoplanową rolę. ●

Komentarz do tego artykułu możesz przedstawić na stronie  
[www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)

### PIŚMIENNICTWO

- Aitken M., Taylor J.A. (1998) Prevalence of clinical sinusitis in young children followed up by primary care pediatricians. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 152(3), 244-248.
- Auphan N. i in. (1995) Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF-κB in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 270, 286.
- Bachert C., Meltzer E.O. (2007) Effect of mometasone furoate nasal spray on quality of life of patients with acute rhinosinusitis. *Rhinology* 45(3), 190-196.
- Barlan I.B. i in. (1997) Intranasal budesonide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for acute sinusitis in children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 78 (6), 598-601.
- Barnes P.J. (1996) Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 26, Suppl. 3, 18.
- Danzig M. i in. (2008) Furoate nasal spray increases the number of days with minimal symptoms in patients with acute rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121 (2), Suppl. 1, 52
- Dolor R.J. i in. (2001) Comparison of cefuroxime with or without intranasal fluticasone for the treatment of rhinosinusitis. The CAFFS Trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 286 (24), 3097-3105.
- Fokkens W., Lund V. Mullol J. (2007) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology Suppl.* 20.
- Gawchik S.M., Saccar C.L. (2000) A risk-benefit assessment of intranasal triamcinolone acetonide in allergic rhinitis. *Drug Safety* 23 (4), 309-322.
- Gwaltney J.M. i in. (1994) Computerized tomography study of the common cold. *N. Engl. J. Med.* 330, 25-30.

- Kennedy D.W. (1999) „Sinusitis” or „Rhinosinusitis”? Say the experts: „That is good question”. Symposia Monitor Daroien, Conn., Health Communication. 1993 AH CPR Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville.
- Krzeski A. (2007) komentarz do artykułu: Skuteczność glikokortykosteroidów donosowych w ostrym zapaleniu zatok przynosowych – przegląd systematyczny. *Medycyna Praktyczna* 11, 120-122.
- Meltzer E.O. i in. (1993) Intranasal flunisolide spray as an adjunct to oral antibiotic therapy for sinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 92(6), 812-823.
- Meltzer E.O. i in. (2000) Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106(4), 630-637.
- Meltzer E.O. i in. (2004) Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 131, 1-62.
- Meltzer E.O. i in. (2005) Treating acute rhinosinusitis: Comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *Journal of Allergy & Clinical Immunology* 116 (6), 289-295.
- Mygind N. i in. (1976) Long term treatment of nasal polyps with beclomethasone dipropionate aerosol. Treatment and rationale. *Acta Otolaryngologica (Stockholm)* 82, 252-255.
- Muller M., Renkawitz R. (1991) The glucocorticoid receptor. *Biochim. Biophys. Acta* 1088, 171.
- Mygind, N., Lund V. (1996) Topical corticosteroid therapy for rhinitis. A review. *Clin. Immunother.* 2, 122.
- Nayak A.S. i in. (2002) Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 89 (3), 271-278.
- Oddera S. i in. (1995) Evaluation of the inhibitory effects of budesonide on the mitogen-induced or the allergen-induced activation of blood mononuclear cells isolated from asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75(1), 33.
- Piccirillo J.F. i in. (2002) Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 126 (1), 41-47.
- Postuła M., Tarchalska-Kryńska B. (2008) Bezpieczeństwo glikokortykosteroidów donosowych. *Magazyn Otolaryngologiczny, Wydział Specjalny*, marzec, 3-14.
- Qvarnberg Y. in. (1992) Influence of topical steroid treatment on maxillary sinusitis. *Rhinology* 30 (2), 103-112.
- Radzikowski P., Strzembosz A., Krzeski A. (2008) Ostre zapalenie zatok przynosowych. W: *Zapalenie zatok przynosowych*. Red.: Krzeski A., Gromek I. Via Medica, Gdańsk.
- Reed J.C. i in. (1986) Effect of cyclosporine A and dexamethasone on interleukin-2 receptor gene expression. *J. Immunol.* 137, 150.
- Umland S.P. i in. (1997) The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4 cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 511.
- Wallberg A.E. i in. (1999) Histone acetyltransferase complexes can mediate transcriptional activation by the major glucocorticoid receptor activation domain. *Mol. Cell Biol.* 37, 9586.
- Winther B. i in. (1997) Surface expression of intercellular adhesion molecule 1 on epithelial cells in the human adenoid. *J. Infect. Dis.* 176, 523-525.
- Winther B., Gwaltney J.M. (2000) *Microbiology of sinusitis. W: Diseases of the sinuses. Diagnosis and management*. Red.: Kennedy D.W., Decker B.C. Inc. Hamilton, London, 77-84.
- Zalmanovici A., Yaphe J. (2007) Steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database of Systemic Reviews*. Issue 2. Art. No.: CD005149. DOI:10.1002/14651858.CD005149. pub. 2.