

# magazyn OTORYNO- LARYNGOLOGICZNY

KWARTALNIK • STYCZEŃ – MARZEC 2009 • TOM VIII • ZESZYT 1

*syllabus ryнологiczny – dodatek*

No **29**

- ZASTOSOWANIE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW  
DONOSOWYCH W TERAPII  
OSTREGO ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH

dr med. Marek Postuła

prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

- ZAKAŻENIA DROBNOUSTROJAMI ATYPOWYMI  
W PRAKTYCE LARYNGOLOGICZNEJ

prof. dr hab. med. Maciej Misiołek

prof. dr hab. med. Andrzej Wiczkowski

dr hab. med. Ireneusz Rzewnicki

dr hab. med. Beata Zielnik-Jurkiewicz

prof. dr hab. med. Dariusz Jurkiewicz



prof. dr hab. med. Aleksander Baurowicz

## W N U M E R Z E

### TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

prof. dr hab. med. Aleksander Baurowicz .....7  
dr med. Stanisław Zabłocki

### ZASTOSOWANIE GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW DONOSOWYCH W TERAPII OSTREGO ZAPALENIA ZATOK PRZYNOSOWYCH .....11

dr med. Marek Postuła  
prof. dr hab. med. Antoni Krzeski

### ZAKAŻENIA DROBNOUSTROJAMI ATYPOWYMI W PRAKTYCE LARYNGOLOGICZNEJ .....23

prof. dr hab. med. Maciej Misiotek  
prof. dr hab. med. Andrzej Wiczkowski  
dr hab. med. Ireneusz Rzewnicki  
dr hab. med. Beata Zielnik-Jurkiewicz  
prof. dr hab. med. Dariusz Jurkiewicz

*syllabus rynologiczny* – dodatek

### Komitet redakcyjny:

redaktor naczelny – prof. dr hab. med. Antoni Krzeski  
sekretarz redakcji – dr med. Agnieszka Strzembosz  
redaktor – mgr Dorota Polewicz

### Patronat naukowy:

Katedra i Klinika Otolaryngologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny

### Rada naukowa:

#### przewodniczący:

– prof. zw. dr hab. med. Grzegorz Janczewski

#### członkowie:

- prof. zw. dr hab. med. Teresa Goździk-Żołnierkiewicz
- prof. dr hab. med. Stanisław Bień
- prof. dr hab. med. Wojciech Golusiński
- prof. dr hab. med. Elżbieta Hassmann-Poznańska
- prof. dr hab. med. Dariusz Jurkiewicz
- prof. dr hab. med. Barbara Maniecka-Aleksandrowicz
- prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
- prof. dr hab. med. Czesław Stankiewicz
- prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska
- doc. dr hab. med. Ewa Osuch-Wójcikiewicz

Opracowanie graficzne: M-art, Jolanta Merc

© Wydawca: eRejestracja Skw. Wyszyńskiego 5/49 01-015 Warszawa

Adres korespondencyjny: Magazyn Otolaryngologiczny  
02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

Wszelkie prawa zastrzeżone. Kopiowanie w części lub w całości bez uzyskania zezwolenia wydawcy jest zabronione. Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam, ogłoszeń i materiałów sponsorowanych zamieszczonych w Magazynie Otolaryngologicznym. Magazyn Otolaryngologiczny przeznaczony jest wyłącznie dla lekarzy, którzy posiadają uprawnienia do wystawiania recept.

Fotografia na okładce – patrz strona 7.

*Drodzy Czytelnicy,*

*i znów powstało zamieszanie. Po raz kolejny organizatorzy V Krajowego Forum Rynologicznego nie mogli przyjąć wszystkich zainteresowanych Kolegów, którzy zgłosili chęć uczestnictwa w konferencji.*

*Popularność tej konferencji z roku na rok rośnie w sposób niekontrolowany. Mimo że Komitet Organizacyjny znacznie ograniczył w tym roku powierzchnię dla wystawców na rzecz dodatkowych miejsc dla uczestników, to bez mała stu osobom byliśmy zmuszeni odmówić możliwości uczestnictwa. Chciałbym bardzo te Koleżanki i tych Kolegów przeprosić za zaistniałą sytuację.*

*Niestety, nie widzę możliwości zwiększenia w nieskończoność liczby miejsc dla uczestników i dlatego uważam, że jedynym rozsądnym wyjściem dla osób rzeczywiście zainteresowanych jest wcześniejsza rejestracja. Ułatwi to nam organizatorom właściwe zaplanowanie konferencji, Państwu zaś zapewni możliwość uczestnictwa.*

*Pozwalam sobie przypomnieć, że VI Krajowe Forum Rynologiczne odbędzie się 27–29 listopada br., a najbardziej aktualne informacje znajdą Państwo na portalu Magazynu [www.magazynorl.pl](http://www.magazynorl.pl)*

*Serdecznie pozdrawiam*

*Antoni Krzeski*  
Antoni Krzeski  
Redaktor Naczelny

Warszawa, styczeń 2009

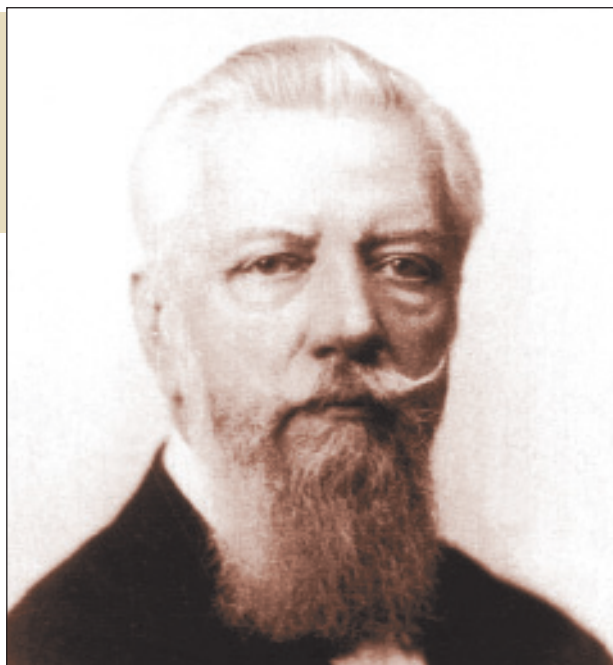
# TWORZYLI POLSKĄ LARYNGOLOGIE

## ALEKSANDER BAUROWICZ

(1867–1949)

Aleksander Baurowicz urodził się 12 grudnia 1867 r. we Lwowie jako syn Wincentego i Karoliny z domu Pomianowskiej. W rodzinnym mieście ukończył gimnazjum klasyczne w 1886 r. Studia lekarskie odbył na Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie. Dyplom doktora wszech nauk lekarskich uzyskał z wyróżnieniem 27 lutego 1872 r. W kwietniu tego roku wyjechał do Wiednia, gdzie uczęszczał na kursy prywatne w klinikach prof. laryngologii C. Störcka, profesorów otiatrii J. Grujera i A. Politzera oraz w Klinice Dermatologicznej prof. M. Kaposiego, a ponadto studiował bakteriologię. 1 października 1892 r. został elewem kliniki prof. C. Störcka, w której pracował ponad dwa lata, zajmując się badaniami anatomopatologicznymi. W opiniach profesorów podkreślano jego pracowitość, szybkie opanowanie wiedzy i szeroki zakres umiejętności fachowych. W maju 1894 r. wrócił do Krakowa i objął stanowisko asystenta Oddziału Laryngologicznego Szpitala św. Łazarza, zaproponowane mu przez prof. Przemysława Pieniżka (szpital otwarto 1 czerwca tego roku). W 1896 r. habilitował się, jako drugi w kraju, w dziedzinie laryngologii na podstawie pracy pt. „O twardzieli (skleroma)”, wydanej nakładem autora w Krakowie w 1896 r. 22 maja 1896 r. wygłosił wykład habilitacyjny „O ośrodkach i nerwach krtaniowych ze względu na fonację”, opublikowany w czterech odcinkach w Przeglądzie Lekarskim (Przeł. Lek. 1896, 35, 17, 227-228; 19, 257-259; 20, 273-274; 22, 303-305). Docentem prywatnym laryngologii został mianowany 23 lipca 1896 r. Obok laryngologii zajmował się otiatrią i prowadził oddzielne kliniczne ambulatorium chorób uszu.

W roku 1900 przestał pracować w Klinice Laryngologicznej i prowadził prywatną lecznicę. Z Kliniką utrzymywał jednak łączność i na organizowanych przez prof. P. Pieniżka praktycznych kursach laryngologii dla lekarzy prowadził ćwiczenia i wykłady z zakresu badania i fizjologii górnych



dróg oddechowych i narządu słuchu. Jego *venia legendi* została rozszerzona także na otologię specjalnym reskryptem Ministerstwa Oświaty i Wychowania z 6 maja 1906 r. 3 lutego 1908 r. otrzymał nominację na tytularnego profesora nadzwyczajnego laryngologii i otiatrii. W latach 1900–1919 mało poświęcał się praktycznej pracy klinicznej. 1 kwietnia 1919 r. został mianowany etatowym profesorem nadzwyczajnym laryngologii i otiatrii oraz kierownikiem Kliniki Otolaryngologicznej UJ. Jednocześnie Rada Wydziału Lekarskiego zobowiązała go do zapewnienia w Klinice warunków do pracy naukowej i dydaktycznej profesorowi nadzw. Franciszkowi Nowotnemu. Taki stan rzeczy rodził konflikty między profesorami. Aby je zlikwidować, komisja laryngologiczna Rady Wydziału Lekarskiego UJ decyzją z 11 marca 1920 r. oddzieliła laryngologię od otiatrii i podzieliła pomieszczenia oraz wyposażenie Kliniki na równe części, jak również zleciła prof. Baurowiczowi kierowanie Kliniką Laryngologiczną. Kierownikiem Kliniki Otiatrycznej został mianowany prof. F. Nowotny. Obejmując klinikę, z zapałem zainteresował się laryngologią operacyjną i w 1919 r. przeprowadził pierwszą laryngektomię całkowitą. Po śmierci prof. F. Nowotnego objął 1 stycznia 1925 r. kierownictwo całej Kliniki, którą prowadził



**Klinika Otolaryngologii**  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

## 44 ZJAZD

# POLSKIEGO TOWARZYSTWA OTORYNOLARYNGOLOGÓW CHIRURGÓW GŁOWY I SZYI

WARSZAWA

9–12 CZERWIEC 2010



do przejścia na emeryturę 31 października 1934 r. Zamieszkał wówczas w Żywcu, gdzie praktykował w swojej specjalności. Był człowiekiem bardzo przystępnym.

Profesor Baurowicz ogłosił w czasopismach polskich, austriackich i niemieckich 60 publikacji naukowych, głównie opracowań klinicznych odznaczających się jasnością wykładu i doskonałym plastycznym opisem zmian chorobowych, udokumentowanych wynikami badań histologicznych i bakteriologicznych. Szczególnie cenne są prace o twardzieli, w których podał anatomie patologiczną, bakteriologię i leczenie tej choroby. Wiele prac poświęcił gruźlicy oraz nowotworom złośliwym i łagodnym górnych dróg oddechowych i ucha. Pisał o leczeniu zwężenia krtani i tchawicy za pomocą kaniul własnego pomysłu, wszywanych w krtani i tchawicę na dwa lata. Omówił sposób usuwania polipa choanalnego przez jamę nosa za pomocą pętli oraz propagował operowanie pętlą niektórych guzów krtani, nosa, nosogardła i ucha. Od 1894 do 1899 r. zamieszczał w prasie lekarskiej sprawozdania z Oddziału Laryngologicznego prof. P. Pieniążka w Szpitalu św. Łazarza w Krakowie. Inne opracowania kliniczne poświęcił różnym zagadnieniom. Bratnia Pomoc Medyków UJ wydała jego wykłady pt. „Choroby górnych dróg oddechowych, narządu słuchowego oraz jamy ustnej i przetyku”, Kraków 1930.

Od 1912 r. był członkiem Towarzystwa Lekarskiego Krakowskiego, w okresie międzywojennym – członkiem Polskiego Towarzystwa Otolaryngologicznego. a w latach 1933–1935 – przewodniczącym Sekcji Krakowskiej Towarzystwa. W 1907 r. wszedł w skład tymczasowego zarządu Towarzystwa „Powszechna Poliklinika Krakowska”, zawiązanego na wzór poliklinik istniejących w innych miastach polskich.

Zmarł 10 lutego 1949 r. w Żywcu z powodu nowotworu złośliwego oczodołu. Był żonaty dwukrotnie; żona Maria zmarła w 1900 r. w Krakowie, żona Regina, z domu Flisek, zmarła w 1944 r. w Żywcu.

**dr med. Stanisław Zabłocki**

### Przypisy

1. Barciński J.: Zarys historii laryngologii polskiej w okresie 1918–1939. Acta Biol. Med. Soc. Sci. Gedan. 1966, 10, 9-12, 14, 59 i 64.
2. Heiman T.: Krótki rys historii otiatryi. Warszawa 1912.
3. Miodoński J.: Historia kliniki otolaryngologicznej w Krakowie. W: Sześćsetlecie medycyny krakowskiej. T. II: Historia katedr. Kraków 1964, 549-566.
4. Sekuła J. i in.: Historia Kliniki Oto-ryno-laryngologicznej w Krakowie. Otolaryng. Pol. 1986, 4, 296-314.
5. Informacja ustna Aleksandra Zakrzewskiego z Poznania – spisana przez autora.

# 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



syllabus  
rynologiczny

## Sprawozdanie z dorocznej konferencji Europejskiej Akademii Chirurgii Plastycznej Twarzy (EAFPS) w Düsseldorfie

Doroczna konferencja Europejskiej Akademii Chirurgii Plastycznej Twarzy (EAFPS) w 31. roku istnienia tej organizacji odbyła się w dniach 24-28 września 2008 roku w Düsseldorfie w Niemczech. Zjazd został zorganizowany z dużym rozmachem i w niczym nie przypominał dotychczasowych kameralnych spotkań: program obejmował dwa dni warsztatów i posiedzeń organizacyjnych członków Akademii, a następnie wykłady prowadzone w dwóch salach równocześnie. Obrady odbywały się w hotelu „Hilton Düsseldorf”, położonym nieopodal Renu i Starego Miasta. Konferencja zgromadziła przeszło 500 uczestników; z Polski przyjechało jedynie 7 delegatów.

Miejsca na najciekawsze warsztaty należało rezerwować kilka miesięcy wcześniej, pomimo że były one dodatkowo płatne. Najwięcej chętnych zgromadziły kursy prowadzone przez prof. R. Siegerta (podstawy otoplastyki), dr. P. A. Adamsona (10 narzędzi, które są potrzebne, aby zostać dobrym chirurgiem), dr. P. Palmę i prof. G. J. Nolsta Trenité (chirurgia wierzchołka nosa). Niezwykłą popularnością cieszył się kurs rzeźby nosa prowadzony przez dr. C. Cingi z Turcji, który jest nie tylko chirurgiem plastycznym twarzy, byłym stypendystą EAFPS, ale również rzeźbiarzem amatorem. Zadaniem

uczestników kursu było wyrzeźbienie nosa ze świeżej gliny i dopasowanie go do otrzymanej głowy. Zaletą tego szkolenia była nauka właściwych proporcji twarzy i trening poczucia estetyki w chirurgii plastycznej nosa. Po warsztatach wykładowca stwierdził, że najczęstszym błędem było rzeźbienie zdecydowanie zbyt dużego nosa. Dr F. G. Seidel (Niemcy) zaprezentował podczas swoich warsztatów metody i techniki transplantacji pojedynczych cebulek włosów; każdy uczestnik miał możliwość zapoznania się z narzędziami oraz spróbować sił na przygotowanych preparatach. Bardzo interesujący wykład wygłosił dr D. Gault (W. Brytania) na temat laserowego usuwania włosów; swoje doświadczenie wykładowca nabył podczas usuwania owłosienia ze skóry zrekonstruowanych przez siebie małżonin usznych.

W czwartek 24 września w trakcie posiedzenia międzynarodowej rady Europejskiej Akademii Chirurgii Plastycznej Twarzy dokonano oficjalnego wyboru przyszłych władz EAFPS w następującym składzie: prezydent elekt dr P. Palma, sekretarz prof. R. Siegert i skarbnik dr A. J. Tasman. Przekazanie obowiązków nastąpi na kolejnym dorocznym zjeździe, który odbędzie się w Porto w Portugalii na początku września 2009 roku.

Uroczyste otwarcie obrad nastąpiło w czwartek w miejscu konferencji. Przemówienia wygłosili prezydent EAFPS prof. G. J. Nolst Trenité (Holandia) i prezydent Niemieckiego Stowarzyszenia Chirurgii Estetycznej prof. H. G. Bull. Prezydent Europejskiej Akademii Otolaryngologii, Chirurgii Głowy i Szyi prof. K. Jahnke (Niemcy) podkreślił znaczenie chirurgii plastycznej i rekonstrukcyjnej głowy i szyi w rozwoju otolaryngologii, podając za przykład jej ścisły związek z chirurgią onkologiczną czy funkcjonalną nosa. Wykład honorowy Joseph-Lecture wygłosił prof. H. Wereda (Niemcy) na temat historii chirurgii plastycznej twarzy. Część artystyczną uroczystości stanowił występ duetu Ponticello.

W piątek w programie naukowym wiele miejsca poświęcono tematyce korekcji defektów estetycznych uszu. Omawiano biomechanikę chrząstki małżowiny usznej (dr T. Hildebrandt z Niemiec, techniki z nacięciami chrząstki małżowiny usznej i z zakładaniem szwów). Interesującą technikę otoplastyki za pomocą szwów przezskórnych i nacięć chrząstki małżowiny usznej bez nacięcia skóry przedstawił dr M. Fritsch (USA). Dr V. Pavlidelis (Grecja) podzielił się swoim doświadczeniem w leczeniu operacyjnym mikrocji, a dr A. Bischoff (Holandia) omówiła aspekty kliniczne i jakość życia pacjentów z protezą uszu. Dr D. Gault (W. Brytania) przedstawił nową metodę korekcji deformacji uszu u noworodków i niemowląt za pomocą wynalezionych przez siebie tzw. *ear buddies* – rodzaju miękkich szyn, które dziecko nosi stale przez okres od 2 tygodni do 4 miesięcy, unikając w przyszłości operacji plastycznej.

W tym dniu wiele wykładów poświęcono chirurgii nosa, znaczeniu chirurgii małżowin nosowych i zastawki nosa dla jego funkcji oraz operacjom zastawki nosa w chirurgii estetycznej. Dr S. Wong (W. Brytania) przedstawił dobre wyniki leczenia perforacji przegrody nosa za pomocą kolagenu świńskiego (Permacolu) z dostępu zewnętrznego.

Odrębną sesję poświęcono procesowi kształcenia w zakresie chirurgii plastycznej twarzy w Europie. Swoje doświadczenia ze szkolenia w ramach stypendium EAFPS przedstawił dr S. Ibrahim (Egipt), który opowiedział o pierwszych doświadczeniach w leczeniu mikrocji, oraz dr M. Krawczyński (Polska), który mówił o rynoplastykach.

Interesujące były wykłady dr. S. Wonga i dr. F. T. C. Wonga z Chin na temat znaczenia niektórych deformacji twarzy w kulturze chińskiej oraz percepcji estetycznej profilu nosa i bródki u Azjatów. Na przykład deformacja obrąbka ucha prawego u dziecka miałyby wskazywać, że jego ojciec miał kochankę, a ucha lewego, że niewierna była matka – takie dziecko w przyszłości może mieć kłopoty z złożeniem rodziny. Natomiast nos z garbem u kobiety wskazuje podobno na krnąbrny, dominujący charakter i może utrudniać jej znalezienie pracy. Dlatego też chirurgia twarzy u azjatyckich pacjentów znacznie bardziej wpływa na społeczne aspekty ich życia niż u pacjentów z innych obszarów kulturowych.

W sobotę istotną część wykładów poświęcono chirurgii nosa. Duże zainteresowanie budzi wciąż zastosowanie technik komputerowych w celu poprawy komunikacji z pacjentem, planowania operacji czy oceny pooperacyjnej. Dr F. Apaydin (Turcja) podkreślał, że w jego kraju niewskazane jest wręczanie pacjentowi wydruku symulacji komputerowej, ponieważ pomimo tłumaczeń uzna on obraz za obietnicę rezultatu operacji, a wydruk może zostać wykorzystany w sądzie. Doskonały wykład o swojej filozofii rynoplastyki wygłosił dr P. Adamson (Kanada), w którym systematycznie przedstawił wszystkie warianty przeszczepów stosowane w chirurgii nosa.

Kilka wystąpień zostało poświęconych wykonaniu gojenia ran samoistnie i ich kontroli w celu uzyskania dobrych efektów estetycznych. Pozostawienie rany do granulacji samoistnej jest dopuszczalne przy niewielkich ubytkach, szczególnie w okolicy kącika przyśrodkowego oka, ale z zaleceniem miejscowego stosowania maści bakteriobójczej, np. z kwasem fusydowym. Dr P. Federspil (Niemcy) przedstawił możliwości zastosowania protez silikonowych w obrębie twarzy u pacjentów onkologicznych z dużymi defektami estetycznymi oraz w leczeniu paliatywnym.

Prof. B. G. Lengelé (Belgia) omówił aktualny stan pacjentki, u której dokonano pierwszego w świecie przeszczepu twarzy. Pokazał kolejne obszary reinerwacji przeszczepionych tkanek oraz powrót funkcji twarzy. Wspomniał też o doniesieniach na temat wykonania przeszczepu twarzy w Chinach, ale stwierdził, że dawcą został więzień, na którym dokonano egzekucji w celu uzyskania tkanek (!).

Kilka wykładów poświęcono technikom medycyny estetycznej, takim jak zastosowanie toksyny botulinowej, także w leczeniu zespołu Łucji Frey, lasera IPL w usuwaniu łagodnych zmian skórnych, bleomycyny (LIPO B) w leczeniu raka podstawnokomórkowego skóry, Thermaliftu, fosfatydylocholiny.

W niedzielę, ostatniego dnia konferencji, wiele emocji wzbudziła sesja dotycząca liftingu skóry twarzy. Największe kontrowersje wywołała kwestia, czy wykonywać zabiegi mniej inwazyjne, które pozwalają na szybki powrót pacjenta do normalnej aktywności, czy rozległe i trwalsze, ale związane z większym ryzykiem powikłań i dłuższym okresem gojenia. Dr T. Romo (USA) stwierdził, że obecnie pacjenci przychodzą do gabinetu chirurga plastyka wcześniej, a przeciętnie żyją dłużej, dlatego techniki operacyjne muszą zmienić się na takie, które dają dobry efekt na dłużej. Dr J. A. Bunaes (Norwegia) zalecał przed wykonaniem faceliftu u palaczy stosowanie przez 6 tygodni leczenia kwasem retinowym doustnie w celu uzyskania lepszego wyniku operacji, a także uzupełnienie leczenia operacyjnego leczeniem skóry za pomocą peelingu chemicznego.

W niedzielę odbyła się również sesja łączona Europejskiej Akademii Chirurgii Plastycznej Twarzy i Europejskiego Towarzystwa Rynologicznego, w której dr M. Krajewski (Polska) przedstawił swoje doświadczenia w zakresie łączenia zabiegów chirurgii endoskopowej zatok przynosowych z rynoplastyką w trakcie jednej operacji. Ostatnia sesja konferencji w Düsseldorfie dotyczyła zabiegów w rejonie oka: rekonstrukcji powiek i ścian oczodołu, urazów i powikłań oczodołowych w chirurgii zatok przynosowych.

W programie towarzyszącym konferencji znalazł się czas na romantyczną podróż statkiem po Renie. Z pokładu uczestnicy podziwiali w promieniach zachodzącego słońca przepiękną architekturę starówki oraz fantazyjne budynki zaprojektowane przez Franka Gehrego. Po zachodzie słońca, w przytulnym wnętrzu zaserwowano uczestnikom wyśmienitą kolację. Była to doskonała okazja, aby przy kieliszku wina spędzić miło czas w towarzystwie starych przyjaciół, a także nawiązać nowe znajomości.

**lek. Anna Tuszyńska**

Warszawa, wrzesień 2008

## VI KRAJOWE FORUM RYNOLOGICZNE

WARSZAWA, 27-28 LISTOPADA 2009

### Komunikat

Uprzejmie informujemy,  
że w ramach programu  
VI Krajowego Forum Rynologicznego,  
które odbędzie się w Warszawie  
w dniach 27-28.11.2009  
odbędzie się sesja „tematy wolne”.

Osoby zainteresowane czynnym udziałem  
w tej sesji proszone są o nadsyłanie zgłoszeń  
wraz ze streszczeniem (do 120 słów)  
na adres e-mail: [tomasz.gotlib@gmail.com](mailto:tomasz.gotlib@gmail.com)  
do 15 września 2009.

W przypadku dużej ilości zgłoszeń  
do wygłoszenia przyjęte będą  
tylko wybrane prezentacje.  
Warunkiem przyjęcia pracy do prezentacji  
jest wniesienie opłaty uczestnictwa.

Osobą odpowiedzialną  
za organizację sesji (tematy wolne)  
jest kolega Tomasz Gotlib

Klinika Otolaryngologii  
Warszawski Uniwersytet Medyczny  
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

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 Melztera 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 zacienienia, 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  $\mu\text{g}$  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  $\mu\text{g}$  vs mometazon 1x200  $\mu\text{g}$  vs amoksycyliną 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  $\mu\text{g}$  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  $\mu\text{g}$  w porównaniu z dawką 200  $\mu\text{g}$  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)

### PIŚMIENICTWO

- 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.

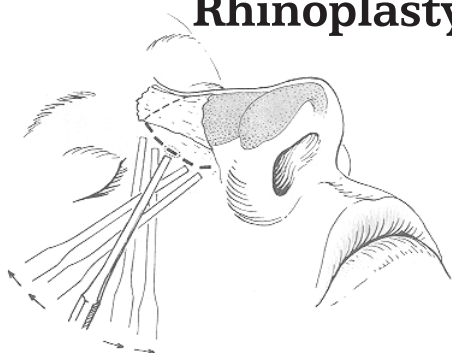


- Kennedy D.W. (1999) „Sinusitis” or „Rhinosinusitis”? Say the experts: „That is good question”. Symposia Monitor Daroien, Conn., Health Communication. 1993 AH CPR Diagnosis and treatment of acute bacterial rhinosinusitis. Agency for Health Care Policy and Research, Rockville.
- Krzeski A. (2007) komentarz 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 Otolaryngology (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 Specjalne, 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., Yape J. (2007) Steroids for acute sinusitis. Cochrane Database of Systemic Reviews. Issue 2. Art. No.: CD005149. DOI:10.1002/14651858.CD005149. pub. 2.

## 15<sup>th</sup> Jubilee International Course in Modern Rhinoplasty Techniques and Facial Plastic Surgery 20-23 May, 2009

**Pécs University, Faculty of Medicine  
Department of Otorhinolaryngology,  
Head and Neck Surgery**

Invited lecturer and live surgery demonstration:  
**Prof. Gilbert J. Nolst Trenité**



**Course Director:** Prof. J. Pytel

### **Board of Teachers:**

Prof. G.J. Nolst Trenité (Amsterdam)  
Prof. R.M.L. Poublon (Rotterdam)  
Prof. J. Pytel (Pécs)  
Prof. R. Cobo (Cali)  
Prof. P. Palma (Italy)  
Prof. J. Vokurka (Czech Republic)  
Ö. Rezek (Budapest)  
M. Bönisch (Linz)

**Organizer:** Gy.Göbel (Pécs)

**Official Language:** English

Participation fee: with dissection: 600,- EURO  
without dissection: 400,- EURO

For further information & to register please contact:  
Secretary: Rita Boros  
University of Pécs, Faculty of Medicine  
Department of Otorhinolaryngology,  
Head and Neck Surgery  
H-7621 Pécs, Munkácsy u.2. Hungary

Phone/Fax: +36 72 312 151  
E-mail:boros@ent.pote.hu

# ZAKAŻENIA DROBNOUSTROJAMI ATYPOWYMI W PRAKTYCE LARYNGOLOGICZNEJ

prof. dr hab. med. Maciej Misiołek<sup>1</sup>, prof. dr hab. med. Andrzej Wiczkowski<sup>2</sup>,  
dr hab. med. Ireneusz Rzewnicki<sup>3</sup>, dr hab. med. Beata Zielnik-Jurkiewicz<sup>4</sup>,  
prof. dr hab. med. Dariusz Jurkiewicz<sup>5</sup>

## ATYPICAL PATHOGENS INFECTIONS IN ENT PRACTICE

Atypical infections caused mainly by pathogens *Chlamydia* and *Mycoplasma* appear more and more often. The above mentioned infections result in respiratory tract symptoms. There are also extrapulmonary manifestations of those infections such as laryngological diseases. Otitis, rhinitis, pharyngitis and laryngitis are described in many papers. The diagnostic problems are commonly emphasized by authors. Due to some peculiar features of atypical pathogens the treatment consists of macrolides, tetracyclines and quinolones administration.

(Mag. ORL, 2009, VIII, 1, 23–26)

### Key words:

atypical pathogens, ent infections, *Chlamydia*, *Mycoplasma*

## PRACA RECENZOWANA

<sup>1</sup> Katedra i Oddział Kliniczny Laryngologii w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Ogólnej Biologii Lekarskiej w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

<sup>3</sup> Katedra i Klinika Otolaryngologii Akademii Medycznej w Białymstoku

<sup>4</sup> Oddział Otolaryngologiczny Szpitala Dziecięcego SZPZOZ w Warszawie

<sup>5</sup> Klinika Otolaryngologii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Infekcje atypowe zostały opisane w odniesieniu do zapaleń płuc w roku 1938. Termin ten wprowadził Reyman. Atypowość polegała na przebiegu choroby zasadniczo odbiegającym od kanonu medycznego (Nitsch-Osuch i in. 2007). W ciągu lat termin „atypowy” został przeniesiony na chlamydie, legionelle i mykoplazmy chorobotwórcze, a okresowo także w odniesieniu do zapaleń płuc – na grzyby i wirusy. Za atypowość przyjęto również biologię mykoplazm i chlamydii z uwagi na ich budowę i metabolizm, brak ściany komórkowej, rozwój wewnątrzkomórkowy i wykorzystanie możliwości energetycznych zakażonej komórki (Choroszy-Król i in. 2003). Poza atypowością biologiczną bakterie te wymagają szczególnych metod hodowli i odczynów diagnostycznych. W laryngologii najczęściej spotykamy się z infekcjami chlamydiovymi i mykoplazmozą. Dla człowieka chorobotwórcze chlamydie to: chlamydia jaglicy (*Ch. trachomatis*), szczególnie zaś postać chlamydii genitalnej (wenerycznej), chlamydia zapalenia płuc (*Ch. pneumoniae*) oraz chlamydia papuzicy (*Ch. psitacci*). Okresowo spotykamy się z publikacjami na temat nowych chlamydii o nie do końca ustalonej patogenności dla człowieka, przenoszonych przez zwierzęta (Choroszy-Król i in. 2003, Dutko i in. 2000, Sugijama i in. 1984). Za problemy diagnostyczne odpowiada również szczególny tryb rozwojowy tych bakterii, w którym każda faza stwarza odrębne warunki i implikuje dodatkowe trudności diagnostyczne.

Cykl rozwojowy chlamydii obejmuje występowanie formy zakaźnej, czyli ciała podstawowego (EB), pozbawionego aktywnego metabolizmu, które jest zdolne do przebywania poza organizmem. Zakażenie polega na połączeniu się EB z komórką docelową (nabłonek błony śluzowej). Po przejściu dwufazowego etapu wnikania do wnętrza komórki, zakaźna forma wegetatywna przekształca się w formę metaboliczną

i niezakaźną (ciałko siateczkowate RB). W RB dochodzi do namnażania się chlamydii. Po osiągnięciu maksymalnego wzrostu następuje zniszczenie zakażonej komórki i wysyp uwolnionych EB, co powoduje rozszerzanie się infekcji. W nieprzychylnych warunkach rozwój RB może ulec zahamowaniu i cykl rozwojowy zatrzymuje się przed wytworzeniem EB. W tym stanie zakażona komórka może stać się rezerwuarem chlamydii, co zdarza się zazwyczaj przy niekorzystnych warunkach dla chorego.

### Wybrane metody diagnostyczne w infekcjach wywołanych przez bakterie atypowe

Diagnostyka chlamydii opiera się na hodowli, poszukiwaniu ciałek podstawowych, wykazaniu obecności antygeny chlamydowego, wykryciu przeciwciał klas IgM, IgA i IgG oraz wykryciu DNA metodą PCR (Kuo i in. 1995).

Czułość metody hodowlanej w ostrej infekcji dróg oddechowych wywołanej przez *Chlamydia pneumoniae* wynosi najwyżej 60%, natomiast izolacja drobnoustroju w infekcji o charakterze przewlekłym jest bardzo trudna (Peeling 1999). Prawdopodobną przyczyną trudności w hodowli jest pozyskiwanie nieodpowiedniego materiału. Chlamydie zasiedlają głębokie tkanki i lokalizują się w makrofagach tkanki śródmiąższowej płuc, sieci naczyń krwionośnych i limfatycznych oraz komórkach mięśni gładkich (Moazed i in. 1998). Miano chlamydii zwykle jest niskie w wyniku słabego ich wzrostu w tych komórkach. Najbardziej pewnym serologicznym dowodem ostrej infekcji chlamydowej jest czterokrotny wzrost miana przeciwciał w parach surowic pobranych w odstępie kilku tygodni. Badanie przeciwciał nie jest jednak odpowiednie dla identyfikacji zakażenia przewlekłego. W związku z szerokim rozpowszechnieniem przeciwciał w populacji wykazanie zależności pomiędzy ich mianem a stanem klinicznym chorego jest trudne. Lepszym wskaźnikiem przewlekłej infekcji może być wykazanie przetrwałego wytwarzania przeciwciał w klasie IgA. Dużą wartość diagnostyczną przypisuje się metodzie mikroimmunofluorescencji. Wykorzystanie antygeny EBs pozwala na oddzielne określenie miana przeciwciał IgA, IgM, IgG, umożliwiając w ten sposób rozróżnienie zakażenia przewlekłego od reinfekcji (Kuo i in. 1999). Przeciwciała wykrywa się poza surowicą, także w innych płynach ustrojowych. Obecność przeciwciał w kompleksach immunologicznych jest dowodem stałego wytwarzania

antygenów bakteryjnych i dzięki temu wskaźnikiem przetrwałej infekcji (Saikku 1999).

Podobna ocena dotyczy metody immunoenzymatycznej wykrywania przeciwciał. Najmniej czułym testem jest odczyn wiązania dopełniacza, którego czułość w zakażeniach pierwotnych wynosi 60%, ale w reinfekcjach już tylko 10% (Peeling 1999). Metody diagnostyczne oparte na reakcji PCR, a szczególnie tzw. *nested* PCR, są uznawane za bardziej czułe niż wcześniej wymienione (Khan i in. 1996). Wymagają one jednak dobrej standaryzacji w celu uniknięcia wyników fałszywie dodatnich w przypadku zanieczyszczenia próbki i fałszywie ujemnych w razie pobrania zbyt małej porcji materiału.

### Epidemiologia, objawy i leczenie atypowych infekcji w laryngologii

Pomimo znaczącego postępu w diagnostyce i możliwościach terapeutycznych w ostatnich latach nie obserwuje się istotnego spadku zachorowań w obszarze zapalnych schorzeń nieswoistych górnych dróg oddechowych. Wyobrażenie o skali problemu w infekcjach laryngologicznych podają amerykańskie statystyki. Według ostatnio publikowanych doniesień, rocznie w USA rozpoznaje się około 31 mln zapaleń zatok przynosowych oraz około 10 mln ostrych zapaleń gardła. Stwierdza się również wzrost zachorowań na ostre zapalenie zatok i ucha środkowego w USA i Finlandii. Leczenie ostrego zapalenia zatok i ucha środkowego w USA pochłania rocznie ok. 3,5 mld dolarów (Gates i in. 1996).

W 2004 r. w ramach American Academy Pediatrics & American Academy of Family Physicians powołano Subcommittee on Management of Acute Otitis Media (Am. Ac. Report). W związku z zaobserwowanym wzrostem zachorowań na ostre zapalenie ucha środkowego podjęto pracę nad poprawą zdolności trafnego rozpoznawania, racjonalizacją antybiotykoterapii, wdrożeniem skutecznej profilaktyki i nad walką z bólem (Segal i in. 2005).

Zgodnie z istniejącym pojęciem schorzenia samoograniczającego się, dotyczącego ostrego zapalenia ucha środkowego i zatok przynosowych, propaguje się zasadę antybiotykoterapii dopiero po upływie 72 godzin od rozpoznania, w sytuacjach na to pozwalających. Oczywiście nie dotyczy to małych dzieci (6–24 miesiące) oraz postaci ostrego ropnego zapalenia ucha środkowego i zatok przynosowych.

Wielu autorów podkreśla dokonującą się ewolucję etiologiczną infekcyjnych schorzeń

górnym dróg oddechowych. W ostatnich latach znacznie wzrosła liczba infekcji wirusowych, zmalała natomiast liczba zapaleń wywołanych bakteriami zarówno Gram-dodatnimi, jak i Gram-ujemnymi. Dodatkowo widoczny jest znaczny wzrost liczby zachorowań z powodu infekcji atypowych. Tę tendencję obserwowano wcześniej w dolnych drogach oddechowych. Obecnie dotyczy ona także gardła, krtani, zatok i ucha (Nitsch-Osuch i in. 2005).

Większość infekcji atypowych, a szczególnie o etiologii *Chlamydia pneumoniae*, rozwijających się w górnych drogach oddechowych jest bezobjawowych (Miyashita i in. 2001). Blasi (2000) wskazuje na najczęstsze objawy infekcji atypowych o lokalizacji w górnych drogach oddechowych jako imitujących grypę, przewlekający się kaszel, zapalenie gardła, zatok i ucha środkowego. Krenke (2006) podkreśla, że jedynie 15–20% zakażeń wywołanych przez *Chlamydia pneumoniae* przebiega pod postacią zapaleń górnych dróg oddechowych.

Trudnościami, na jakie napotykamy w przypadku infekcji spowodowanych patogenami atypowymi, są istotne ograniczenia w dostępności do współczesnych metod diagnostycznych oraz często brak wiedzy i doświadczenia w tym zakresie. Nie wszystkie laboratoria prowadzą diagnostykę w tym kierunku. Technika pobierania materiału do badania bakteriologicznego jest odmienna i wymaga stosowania sprzętu jednorazowego.

Trudno przesądzić, dlaczego w ostatnich latach odsetek infekcji o różnej etiologii wskazuje na wzrost liczby zachorowań atypowych. Na pewno wzrasta liczba chorych predysponowanych do tych infekcji. Za predyspozycje w tym kierunku uznaje się przebywanie w skupiskach ludzkich (przedszkola, szkoły, wojsko), spadek wydolności układu immunologicznego w anemii sierpowatej, zespół Downa, zakażenia wirusem HIV, immunosupresję – przeszczepy narządów, radioterapię i chemioterapię, hipogammaglobulinemię (Nitsch-Osuch i in. 2005).

Do głównych patogenów atypowych zalicza się: *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Chlamydia trachomatis*, *Legionella* i *Rickettsia*. *Mycoplasma pneumoniae* rozprzestrzenia się drogą kropelkową. Charakteryzuje się brakiem ściany komórkowej, co skutkuje opornością na penicyliny, cefalosporyny i karbapenemy. Wielu autorów zwraca uwagę na możliwość wywoływania epidemii przez tę bakterię (Waites i in. 2003). Infekcja spowodowana przez *Mycoplasma pneumoniae*, zlokalizowana w gardle i krtani, charakteryzuje się długim i stopniowo

narastającymi objawami typowymi dla wymienionych miejsc, opornością na leczenie i dokuczliwym kaszlem.

W obrębie ucha opisywane są przypadki *myringitis bullosa* z pęcherzykami na błonie bębenkowej. Różnicowanie z typowym zapaleniem błony bębenkowej o etiologii wirusowej nastrocza duże trudności. Opisywane są przypadki zapalenia ucha środkowego o typowym, a także gwałtownym przebiegu, z utratą słuchu włącznie (Sugijama in. 1984).

Nieliczne przypadki *rhinosinusitis* o wspomnianej etiologii są opisywane u osób z potwierdzonym *Mycoplasma pneumoniae* w nosogardle (Pullnam i in. 2003).

W leczeniu stosuje się fluorochinolony, które wykazują działanie bakteriobójcze w stosunku do mikoplazm, oraz makrolidy i tetracykliny działające bakteriostatycznie. Leczenie antybiotykiem powinno trwać co najmniej 14 dni (Waites i in. 2003, Pullnam i in. 2003). W niektórych przypadkach nie dochodzi do wyeliminowania mikoplazm z organizmu, co wiąże się z problemem nosicielstwa. Zakażenie zarówno objawowe, jak i bezobjawowe skutkuje powstaniem odporności trwającej od 2,5 do 10 lat, chociaż w przypadku zaburzeń odporności stwierdza się reinfekcje po upływie nawet 12 miesięcy (Foy 1999, Kopytko 1997, Pereyre i in. 2004).

Bakterie z rodzaju *Chlamydia* są uznawane również za częstą przyczynę infekcji atypowych w rejonie głowy i szyi. Są nazywane pasożytami energetycznymi, żyją bowiem tylko we wnętrzu komórki gospodarza, wykorzystując jego ATP. Na podstawie publikowanych danych gatunek *Chlamydia pneumoniae* potwierdza się w aspiracie z ucha środkowego w 9% przypadków w przebiegu ostrego zapalenia (badanie PCR) oraz u 5% chorych z zapaleniem błony śluzowej nosa i zatok przynosowych. Kolonizacja *Chlamydia pneumoniae* w uchu środkowym może prowadzić do włóknienia błony bębenkowej i tympanosklerozy (Storgaard 1997, Nitsch-Osuch i in. 2005).

Inny gatunek *Chlamydia trachomatis* jest odpowiedzialny za wielonarządowe infekcje górnych dróg oddechowych, spojówek i dróg moczowo-płciowych. Goh przytacza pozytywne badanie bakteriologiczne, potwierdzające obecność *Chlamydia trachomatis* w aspiracie z ucha środkowego w przebiegu zapalenia spojówek o tej etiologii. Podobna zależność dotyczy współwystępującej infekcji dróg moczowo-płciowych. Autorzy podkreślają konieczność badania i leczenia partnerów osób zakażonych (Goh 2006).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że mimo dużych trudności diagnostycznych coraz częściej identyfikuje się zwłaszcza *Chlamydia* i *Mycoplasma* jako patogeny odpowiedzialne za zakażenia górnych dróg oddechowych. Wczesne

rozpoznanie infekcji atypowej skraca czas trwania choroby i zmniejsza ryzyko ewentualnych powikłań. Ze względu na pewne swoiste cechy bakterii atypowych leczeniem z wyboru jest stosowanie makrolidów, tetracyklin i chinolonów. ●

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

## PIŚMIENNICTWO

- American Academy of Pediatrics and the American Academy of Family Physicians, subcommittee on management of acute otitis media. Clinical practice guidelines on diagnosis and management of acute otitis media. Diagnosis and management of acute otitis media (2004). *Pediatrics* 113, 1451-1465.
- Blasi F. (2000) Chlamydia pneumoniae in respiratory infections. W: Proceedings of the Fourth Meeting of the European Society for Chlamydia Research. Red.: Saikku P. Helsinki, Finland, August 2000, 231-234.
- Choroszy-Król I., Przystalski M. (2003) Chlamydiozy w aspekcie praktyki laryngologicznej. *Adv. Clin. Experim. Med.* 12, Suppl. 1, 3-13.
- Choroszy-Król I., Ruczkowska J., Przystalski M., Teryks-Wołyniec D. (2003) Wyniki leczenia klarytromycyną (Klacid) chlamydialnego zakażenia dróg oddechowych. *Adv. Clin. Experim. Med.* 12, Suppl. 1, 15-19.
- Dudko S., Plusa T., Chciałowski A., Bejm J., Carewicz R. (2000) Serological screening examinations of atypical pathogens (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) in respiratory tract infections. *Pol. Merk. Lek.* 7 (43), 23-26.
- Foy H.M. (1999) Long-term epidemiology of infections with *Mycoplasma pneumoniae*. *J. Infect. Dis.* 139, 681-687.
- Gates G.A. (1996) Cost effectiveness considerations in otitis media treatment. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 114, 525-530.
- Goh B.T., Hadley J.M., Lomax N.J., Patel H.C., Viswalingam N.D. (2006) Otitis media in adults with chlamydial conjunctivitis. *Sex Transm. Infect.* 82, 219-220.
- Khan M.A., Potter C.W., Sharrard R.M. (1996) A reverse transcriptase-PCR based assay for *in vitro* antibiotic susceptibility testing of *Chlamydia pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 37, 677-685.
- Kopytko E. (1997) Mykoplazmatyczne zapalenie płuc u dzieci. *Klin. Ped.* 4, 27-31.
- Krenke R. (2006) Zakażenia górnych dróg oddechowych wywołane przez drobnoustroje atypowe. *Mag. Otorinolaryngol. Wyd. Spec.* 3-15.
- Kuo C.C. (1999) *Chlamydia pneumoniae*: culture methods. W: *Chlamydia pneumoniae, the lung and the heart*. Red.: Allegra L., Blasi F. Springer-Verlag, Milan, 9-15.
- Kuo C.C., Jackson L.A., Campbell L.A., Grayston J.T. (1995) *Chlamydia pneumoniae* (TWAR). *Clin. Microbiol. Rev.* 8, 451-461.
- Miyashita N., Fukano H., Niki Y., Matsushima T. (2001) *In vitro* activity of telithromycin, a new ketolide, against *Chlamydia pneumoniae*. *J. Antimicrob. Chemother.* 48, 403-405.
- Moazed T.C., Kuo C.C., Grayston J.T., Campbell L.A. (1998) Evidence of systemic dissemination of *Chlamydia pneumoniae* via macrophages in the mouse. *J. Infect. Dis.* 177, 1322-1325.
- Nitsch-Osuch A., Gyrzyk E., Topczewska-Cabanek A., Wardyn A.K. (2005) Pozapłucne postaci zakażeń wywołanych patogenami atypowymi. *Mag. Lek. Rodz.* 8 (24), 14-21.
- Nitsch-Osuch A., Choroszy-Król I. (2007) W: Zakażenia wywołane patogenami atypowymi w praktyce lekarskiej. Red.: Nitsch-Osuch A., Wrдын K.A., Choroszy-Król I., Górnicki, Wydawnictwo Medyczne, Wrocław, 4-9.
- Peeling R.W. (1999) *Chlamydia pneumoniae* infections: applications of laboratory methods. W: *Chlamydia pneumoniae, the lung and the heart*. Red.: Allegra L., Blasi F. Springer-Verlag, Milan, 33-42.
- Pereyre S., Guytot C., Renudin H., Charron A., Babear C., Babear C.M. (2004) *In vitro* selection and characterization of resistance to macrolides and related antibiotics in *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob. Agents Chemother.* 48 (2), 460-465.
- Pullman J., Chaplin J. (2003) Efficacy and tolerability of once-daily oral therapy with telithromycin compared with trovafloxacin for the treatment of community acquired pneumonia in adults. *Int. J. Clin. Pract.* 57, 377-384.
- Saikku P. (1999) Chronic *Chlamydia pneumoniae* infections. W: *Chlamydia pneumoniae, the lung and the heart*. Red.: Allegra L., Blasi F. Springer-Verlag, Milan, 96-113.
- Segal N., Leibovitz E., Dagan R., Leiberman A. (2005) Acute otitis media-diagnosis and treatment in the era of antibiotic resistant organisms: Updated clinical practice guidelines. *Int. J. Ped. Otorhinolaryngol.* 69, 1311-1319.
- Storgaard M. (1997) *Chlamydia pneumoniae* in children with otitis media. *Clin. Infect. Dis.* 25, 1090-1093.
- Sugiyama M., Nakai Y., Tanabe K., Chang K.C. (1984) Respiratory viruses and *Mycoplasma pneumoniae* infections at the time of the acute exacerbations of chronic otitis media. *Aurius, Nasus, Larynx* 11 (3), 139-147.
- Waites K.B., Crabb D.M., Duffy L.B. (2003) *In vitro* activities of ABT-773 and other antimicrobials against human mycoplasmas and ureaplasmas. *Agents Chemother.* 47, 39-42.