ISSN 1643-0050

magazyn OTORYNO-LARYNGOLOGICZNY

WYDANIE SPECJALNE • sierpień 2005

Zastosowanie makrolidów w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

lek. Norbert Górski, lek. Iwona Gromek

KRKA

Zastosowanie makrolidów w leczeniu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

lek. Norbert Górski, lek. Iwona Gromek

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (**PZZP**) należy do grupy najczęściej rozpoznawanych schorzeń. W krajach wysoko rozwiniętych występuje częściej niż nadciśnienie tętnicze czy zapalenie stawów. Znacząco pogarsza jakość życia oraz ma istotny wpływ na zawodową aktywność i produktywność chorych. Jako czynnik istotnie wpływający na aktywność społeczną i efektywność zawodową znacznej części czynnych zawodowo członków społeczeństwa można je porównać z takimi przewlekłymi chorobami wyniszczającymi, jak cukrzyca czy choroba niedokrwienna serca. Schorzenie to powoduje nie tylko poważne dolegliwości fizyczne, ale także dyskomfort psychiczny i upośledzenie społecznego funkcjonowania [4].

Należy się zastanowić, czy wszystkie rozpoznania zapalenia zatok przynosowych są poprawne, skoro w wielu przypadkach opierają się tylko na stwierdzanych dolegliwościach. Ta istotna wątpliwość jest szczególnie prawdopodobna w odniesieniu do przewlekłych stanów zapalnych zatok przynosowych (*chronic rhinosinusitis*, **CRS**), w których to przypadkach rozpoznanie postawione tylko na podstawie objawów może być szczególnie niepewne. Brak precyzyjnych danych dotyczących częstości występowania przewlekłych stanów zapalnych zatok pozostaje w związku z brakiem ogólnie akceptowanej definicji CRS.

Katedra i Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Kazimierz Niemczyk
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Brak dokładnej definicji CRS wynika po części z faktu, że przewlekłe stany zapalne w obrębie zatok przynosowych współwystępują z wieloma rodzajami schorzeń bądź są ich następstwem, a co za tym idzie – mogą wymagać różnego rodzaju terapii. Wielu autorów określa górne i dolne drogi oddechowe jako układ jednolity pod względem morfologicznym i czynnościowym (*united airways*). Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, istnieje znaczące podobieństwo mechanizmów chorób zapalnych w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych. Dawne pojęcie „zespół zatokowo-oskrzelowy" określało stymulację procesu zapalnego w dolnych drogach oddechowych przez proces zapalny toczący się w zatokach przynosowych. Współcześnie przyjmuje się, iż proces chorobowy toczy się w jednym narządzie i określany jest jako choroba dróg oddechowych (*united airways disease*). Powstały nowe określenia: *rhinobronchitis* i *rhinosinobronchitis*.

W wielu doniesieniach zauważa się, że wyniki chirurgicznego leczenia chorych, u których współwystępuje alergia, są gorsze niż pacjentów bez nadwrażliwości. Ta zauważona prawidłowość spowodowała, iż niektórzy badacze powzięli decyzję o wykonywaniu zabiegów operacyjnych o mniejszej niż rutynowa rozległości.

Wzajemna zależność współwystępowania odmienności budowy anatomicznej, stanu zapalnego, alergii i zakażeń sprawia, że diagnostyka i leczenie tych chorych jest wyjątkowo trudne. Coraz liczniejsze są doniesienia o kluczowej roli

stanu zapalnego błony śluzowej dróg oddechowych w rozwoju przewlekłego zapalenia zatok przynosowych [31].

Definicja

Brak ogólnie przyjętej definicji przewlekłych stanów zapalnych zatok przynosowych nie pozostaje bez wpływu na liczbę prowadzonych badań naukowych poświęconych patofizjologii i leczeniu tych schorzeń.

Według obecnego stanu wiedzy funkcjonujący dotychczas termin „zapalenie błony śluzowej zatok przynosowych" (*sinusitis*) powinno się zastąpić określeniem „zapalenie błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych" (*rhinosinusitis*). Wynika to z faktu, iż zapalenie zatok jest zwykle poprzedzone nieżytem nosa i nadzwyczaj rzadko występuje bez współistniejącego zapalenia błony śluzowej jamy nosowej. Uważa się, że pojęcie *rhinosinusitis* obejmuje całe spektrum chorób zapalnych i infekcyjnych błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych.

W roku 1996 Grupa Badawcza Amerykańskiej Akademii Otolaryngologii przedstawiła definicję *rhinosinusitis*, podając zestaw objawów głównych i drugorzędowych, których występowanie u chorego upoważniało do postawienia takiego rozpoznania (**tab. 1**).

Jak wynika z **tabeli 2**, rozpoznanie przewlekłego stanu zapalnego zatok jest uzasadnione, gdy chory prezentuje 2 lub więcej objawów głównych lub 1 objaw główny i 2 drugorzędowe.

Opublikowanie wyników pracy Grupy Badawczej Amerykańskiej Akademii Otolaryngologii (**AAO**) w latach 1996 i 2003 stanowiło przełom w definiowaniu PZZP. Zaproponowana przez to gremium definicja określała grupę dolegliwości, nie wskazując na leżącą u ich podstaw patogenezę. Według raportu opublikowanego w roku 2003 zapalenie zatok przynosowych (*rhinosinusitis*) jest grupą schorzeń, które charakteryzują się występowaniem stanu zapalnego błon śluzowych jamy nosowej i zatok przynosowych. Za przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (*chronic rhinosinusitis*) uznaje się utrzymywanie się stanu zapalnego błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych nieprzerwanie przez12 tygodni.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych należy pojmować jako grupę schorzeń charakteryzującą się występowaniem stanu zapalnego błon śluzowych jam nosa i zatok przynosowych, który utrzymuje się nieprzerwanie przez co najmniej 12 tygodni.

W wielu przypadkach z zapaleniem zatok przynosowych współwystępują: astma, alergia, schorzenia stomatologiczne, polipy nosa, mukowiscydoza czy zaburzenie immunologiczne (**tab. 3**).

Według opracowania opublikowanego przez AAO w 2003 roku konieczne jest stwierdzenie w badaniu fizykalnym zmian patologicznych uzasadniających to rozpoznanie. Elementy procesu diagnostycznego prowadzącego do rozpoznania CRS przedstawiono w **tabeli 4**.

Metody leczenia PZZP

Leczenie operacyjne a leczenie zachowawcze

Rola radykalnego leczenia zachowawczego

Według definicji opracowanej przez Grupę Badawczą AAO w roku 1996 za przewlekłe uznaje

Tabela 1. Objawy upoważniające do rozpoznania *rhinosinusitis* (zalecenia AAO 1996)

Objawy główne	Objawy drugorzędowe
Ból lub rozpieranie twarzy *	Ból głowy
Upośledzenie drożności nosa	Gorączka (wszystkie stany nieostre)
Spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła	Cuchnienie z ust Zmęczenie
Zaburzenia węchu	Ból zębopochodny
Wydzielina śluzowo-ropna	Kaszel
Gorączka (tylko OZZP) **	Ból ucha/uczucie pełności w uchu

* Ból lub rozpieranie twarzy jako odosobniony objaw nie wystarcza do rozpoznania *rhinosinusitis* w przypadku braku innych objawów głównych lub dolegliwości.

** Gorączka w przypadku ostrego zapalenia zatok przynosowych OZZP (*acute rhinosinusitis*, ARS) jako jedyna dolegliwość nie jest wystarczająca do rozpoznania *rhinosinusitis* w przypadku braku innych głównych objawów lub dolegliwości.

Tabela 2. Kliniczne rodzaje zapalenia zatok przynosowych (zalecenia AAO 1996)

Zapalenie zatok przynosowych	Czas trwania	Wywiad	Uwzględnić w różnicowaniu	Uwagi
Ostre	Do 4 tygodni	2 lub więcej objawów głównych; 1 objaw główny i 2 objawy drugorzędowe; lub obecność wydzieliny ropnej w jamie nosowej podczas badania	1 objaw główny, 2 lub więcej objawów drugorzędowe	Gorączka lub ból twarzy jako odosobniony objaw nie wystarcza do rozpoznania w przypadku braku innych objawów lub dolegliwości ze strony jam nosa i zatok przynosowych
Podostre	4-12 tygodni	Jak wyżej	Jak wyżej	Ustępuje całkowicie po kompetentnym leczeniu zachowawczym
Przewlekłe	Powyżej 12 tygodni	Jak wyżej	Jak wyżej	Ból twarzy jako odosobniony objaw nie wystarcza do rozpoznania w przypadku braku innych objawów lub dolegliwości ze strony jam nosa i zatok przynosowych
Ostre nawracające	4 lub więcej epizodów rocznie, każdy z epizodów trwa dłużej niż 7-10 dni, brak cech przewlekłego *rhinosoniusitis*	Jak wyżej		
Zaostrzenia przewlekłego	Nasilenie dolegliwości przewlekłego *rhinosinusitis*; powrót do stanu poprzedzającego leczenie			

Tabela 3. Czynniki mogące predysponować do rozwinięcia się przewlekłego zapalenia zatok przynosowych (zalecenia AAO 2003)

Choroby ogólnoustrojowe	Miejscowe	Środowiskowe
Alergia Zaburzenia układu odpornościowego	Anatomiczne Rozrostowe	Mikroorganizmy (wirusy, bakterie, grzyby)
Genetyczne/wrodzone Dysfunkcje aparatu śluzowo-rzęskowego	Nabyte dysfunkcje aparatu śluzowo-rzęskowego	Drażniące środki chemiczne, zanieczyszczenia, dym
Zaburzenia endokrynologiczne Zaburzenia neurologiczne		Leki Urazy Zabiegi chirurgiczne

Tabela 4. Zasady rozpoznawania PZZP u dorosłych

1. Czas trwania choroby (rozumiany jako utrzymywanie się dolegliwości lub zmian w badaniu fizykalnym): co najmniej 12 tygodni bez przerwy.*
2. Występowanie i potwierdzenie jednej z wymienionych poniżej cech zapalenia w połączeniu z występowaniem objawów CRS.
   a. Bezbarwna wydzielina uchodząca z jamy nosowej, polipy nosa lub obrzęk polipowaty stwierdzane w badaniu podmiotowym uwzględniający wykonanie rynoskopii przedniej lub endoskopii jam nosa (rynoskopia przednia powinna być wykonywana po obkurczeniu błony śluzowej).
   b. Obrzęk lub przekrwienie w rejonie przewodu nosowego środkowego lub puszki sitowej stwierdzane podczas badania endoskopowego jam nosa.
   c. Uogólnione lub miejscowe przekrwienie, obrzęk lub ziarnina. Jeżeli zmiany te nie obejmują przewodu nosowego środkowego lub puszki sitowej – rozpoznanie wymaga potwierdzenia w diagnostyce radiologicznej.**
   d. Diagnostyka obrazowa wymagana do potwierdzenia diagnozy:
      – tomografia komputerowa – wykazuje izolowane lub uogólnione pogrubienie błon śluzowych, zmiany w strukturach kostnych, poziomy płynu
      – zdjęcie przeglądowe zatok – uwidacznia pogrubienie błon śluzowych powyżej 5 mm lub całkowite zacienienie jednej lub kilku zatok; badanie to pozwala na uwidocznienie poziomu płynu częściej w ostrym zapaleniu zatok przynosowych, lecz czasem także w PZZP
      – w diagnostyce rutynowej PZZP rezonans magnetyczny nie jest zalecany jako badanie alternatywne wobec tomografii komputerowej ze względu na swą nadmierną czułość i brak swoistości.

*Czas trwania objawów jest równoznaczny z czasem trwania PZZP. Inne przewlekłe dolegliwości rynologiczne, jak *rhinitis allergica*, mogą w badaniu prezentować podobny obraz, ale nie muszą mieć związku z zapaleniem zatok przynosowych (*rhinosinusitis*). Zaleca się, aby w tych przypadkach rozpoznanie stawiać po przeprowadzeniu diagnostyki radiologicznej.

** Przeglądowe zdjęcie RTG zatok bez zmian opisanych w punktach a, b i c nie jest uważane za diagnostyczne. Poza tym, że umożliwia stwierdzenie poziomu płynu, cechuje się małą czułością i swoistością.

się zapalenie zatok niepodatne na leczenie farmakologiczne. Późniejsza ewolucja poglądów na to schorzenie doprowadziła do bardziej liberalnego określenia. Obecnie, mimo że leczenie chirurgiczne uznaje się za podstawowe postępowanie terapeutyczne, to jednak nie wyklucza się innych metod. Jedną z opcji jest zalecenie kontynuacji leczenia zachowawczego po zabiegu chirurgicznym, w innej z kolei postępowanie zachowawcze jest alternatywne wobec leczenia chirurgicznego. W rzeczywistości charakter schorzenia, wielość czynników patogennych prowadzących do jego powstania oraz długotrwały przebieg sprawiają, iż kompetentne leczenie PZZP jest procesem złożonym, niejednokrotnie wymagającym indywidualnego podejścia [6, 10, 27]. W zasadniczym leczeniu zachowawczym stosuje się leki przeciwzapalne, przeciwbakteryjne, anemizujące błonę śluzową, mukolityki oraz płukanie jamy nosowej. W przypadkach udowodnionej alergii niezbędne jest podawanie leków przeciwhistaminowych, a w przypadkach choroby refluksowej przełyku – leczenie przeciwrefluksowe.

Dyskusyjna pozostaje kwestia, jak długo musi trwać leczenie, a zwłaszcza – jak długo zalecać przyjmowanie antybiotyku. W drugiej połowie lat 90. XX wieku w literaturze medycznej opublikowano kilka doniesień poruszających kwestię stosowania przedłużonej antybiotykoterapii [5, 12, 22, 23, 38].

Zasadniczo koncepcja tej terapii polega na przedłużonym jednoczesnym przyjmowaniu przez chorego: celowanego antybiotyku, preparatów przeciwzapalnych (steroidów) najpierw doustnie, a następnie donosowo, mukolityków i płukania nosa. Autorzy omawiający taką strategię suge-

rują, że w wielu przypadkach może się ona okazać wystarczająco skuteczna, aby można było odstąpić od leczenia operacyjnego. Jest oczywiste, że w przypadkach niepowodzenia radykalnego leczenia zachowawczego postępowaniem z wyboru pozostaje leczenia operacyjne – minimalnie inwazyjna chirurgia endoskopowa zatok przynosowych. Obserwacja przyczyn niepowodzeń radykalnego leczenia zachowawczego może być cenną wskazówką prognostyczną w prowadzeniu chorych na PZZP.

W opublikowanych dotychczas doniesieniach zwraca się szczególną uwagę na zastosowanie makrolidów. Poza niewątpliwie szerokim spektrum działania, leki te wykazują kilka innych istotnych właściwości, jak np. działanie immunomodulujące.

Zastosowanie makrolidów w leczeniu zachowawczym PZZP

Antybiotyki makrolidowe, takie jak erytromycyna, klarytromycyna czy roksytromycyna, od wielu lat znajdują zastosowanie w leczeniu chorób o etiologii bakteryjnej. Potwierdzona klinicznie jest ich skuteczność w zwalczaniu patogenów wewnątrzkomórkowych, zwłaszcza *Mycoplasma pneumoniae* czy *Chlamydia pneumoniae*. Opublikowane wyniki badań wskazują na skuteczność stosowania przez długi czas małych dawek makrolidów w leczeniu przewlekłych zapaleń dróg oddechowych. Cervin i in. sugerowali istotną ich rolę w leczeniu PZZP oraz polipów nosa [8, 19]. Wydaje się, że wykazują one działanie przeciwzapalne niezależnie od przeciwbakteryjnego. Ostatnie badania wskazują na istnienie mechanizmu, w którym makrolidy powodują supresję procesu zapalnego.

W piśmiennictwie medycznym istnieje wiele dowodów na efekty działania makrolidów *in vitro*. Hand i in. wykazali, że powodują zależną od dawki inhibicję wytwarzania nadtlenku azotu przez neutrofile [18]. Kawasaki i Wallwork donieśli, że hamują wytwarzanie cytokin odpowiedzialnych za wywoływanie reakcji zapalnej *in vitro* w wielu typach komórek [3, 24, 39]. Inamura i in. wykazali także, że makrolidy zwiększają apoptozę neutrofili *in vitro* i w ten sposób mogą skracać czas ich przetrwania w ogniskach zapalnych [21, 7]. Lin i in. wykazali ponadto ich działanie zmniejszające liczbę komórek stanu zapalnego w miejscach zapalenia poprzez zmniejszenie ekspresji molekuł adhezyjnych [28]. Ostatnie doniesienia sugerują, że celem molekularnym działania makrolidów może być kluczowy czynnik jądrowej transkrypcji zapalnej – czynnik jądrowy κB (NF-κB) [20]. Na podstawie prac Desakiego i in. [14] można stwierdzić, że erytromycyna hamuje aktywację czynników transkrypcyjnych NF-κB i AP-1 w ludzkich komórkach nabłonka oddechowego. Podobne wyniki odnotowali Miyanohara i in. Wykazali oni działanie klarytromycyny zmniejszające zdolność wiązania przez DNA czynnika NF-κB w ludzkich komórkach nabłonka oddechowego i fibroblastach [32, 41, 43]. Większość doniesień o działaniu przeciwzapalnym makrolidów dotyczy ich wpływu na zapalenie neutrofilowe, jednak dobrze udokumentowany jest także wpływ tych antybiotyków na zapalenie eozynofilowe [9].

Proces zapalny, z którym mamy do czynienia w PZZP, niejednokrotnie charakteryzuje się występowaniem w błonie śluzowej eozynofili. Według badań Demoly'ego i in., zarówno w PZZP powikłanym alergią, jak i niepowikłanym ich liczba w błonie śluzowej jest jednakowa [13]. Eozynofile wytwarzają mediatory reakcji zapalnej: główne białka podstawowe, eozynofilowe białko kationowe, czynnik aktywujący płytki i cytokiny stanu zapalnego. Substancje te przyczyniają się do powstania obrazu stanu zapalnego obserwowanego w PZZP. Wright i in. wykazali, że stężenia interleukiny 5 (IL-5) i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF), kluczowych czynników wywołujących zapalenie eozynofilowe, są zwiększone w PZZP [42]. Wei i in. udowodnili, że migracja eozynofili jest wywoływana przez czynniki chemotaktyczne występujące w wydzielinie nosowej oraz tkankach jam nosa i zatok przynosowych [40].

Wiele doniesień opisuje badania dotyczące wpływu makrolidów na procesy zapalne błon śluzowych *in vitro*. Badania Wallworka i in. porównywały efekt działania klarytromycyny, prednizolonu i roztworu kontrolnego na wytwarzanie cytokin w błonie śluzowej zatok przynosowych w stanie przewlekłego zapalenia [39]. Badanie te miały na celu sprawdzenie efektu działania makrolidów w modelu *in vitro*, który miał symulować warunki *in vivo* w sposób możliwie najdokładniejszy. Aby to osiągnąć, badaniu poddano całość pobranej wydzieliny błony śluzowej zatok, ze wszystkimi występującymi w niej komórkami, z uwzględnieniem interakcji pomiędzy tymi komórkami. To istotna różnica w stosunku do większości dotychczas prezentowanych badań, w których określano wpływ makrolidów na pojedyncze linie komórkowe. Klarytromycyna powodowała znaczące, zależne od dawki zmniejszenie wytwarzania przez eozynofile cytokin: IL-5 i GM-CSF, podobnie jak prednizolon. Sato i in. [34] zbadali efekt działania erytromycyny na fibroblasty ludzkiego płuca. Lek ten w sposób znaczący zmniejszył aktywność

chemotaktyczną eozynofili i zahamował wytwarzanie eozynofilowych cytokin chemotaktycznych: GM-CSF i eotaksyny. Wydaje się, że te mechanizmy należy uwzględnić w leczeniu astmy oskrzelowej z zastosowaniem makrolidów. Matsuoka i in. [30] donieśli, że klarytromycyna znacząco hamuje ekspresję cząstek adhezyjnych ICAM-1 i VCAM-1 w komórkach synowialnych. Gonzalo udowodnił, że obie te cząsteczki odgrywają istotną rolę w migracji eozynofili do tkanek w modelu zapalenia dróg oddechowych [17]. Według Ergera i in. IL-8 jest silnym chemoatraktantem wobec wielu komórek stanu zapalnego, w tym eozynofili [15]. W badaniach Wallworka i Suzuki makrolidy wykazały zdolność hamowania wytwarzania IL-8 przez komórki nabłonkowe błony śluzowej jamy nosowej i przez komórki wydzielnicze znajdujące się w wydzielinie nosowej [39, 36, 37]. Kohyama i in. [25] dowiedli, iż erytromycyna i klarytromycyna wywierają zależny od dawki efekt hamujący na wydzielanie IL-8 przez eozynofile wyizolowane od chorych z atopią. Efekt ten nie był zauważalny w przypadku stosowania innego makrolidu – josamycyny. To odkrycie układa się w logiczny ciąg z wynikami wielu innych badań, które udowodniły, że przeciwzapalne działanie makrolidów występuje tylko w przypadku, gdy są one molekułami 14-węglowymi. W badaniach potwierdzono brak wpływu erytromycyny na stężenie IL-8 we wnętrzu eozynofili, mRNA i zwiększone stężenie międzykomórkowej IL-8. Te odkrycia sugerują działanie mechanizmu hamującego IL-8 na etapie potranskrypcyjnym lub podczas procesu wydzielania cytokin. Przypuszcza się, że 14-węglowe makrolidy (erytromycyna, klarytromycyna i roksytromycyna) wywierają wpływ proapoptyczny na komórki stanu zapalnego. To może sugerować istnienie kolejnego mechanizmu działania, w którym makrolidy mogą zmniejszać stan zapalny. Adachi i in. wykazali, iż erytromycyna wyzwala efekt proapoptyczny na stymulowane przez IL-5 izolowane eozynofile u świni [1].

W przeciwieństwie do licznych prac doświadczalnych prowadzonych w warunkach *in vitro*, liczba badań *in vivo* dotyczących przeciwzapalnego działania makrolidów jest mniejsza. Konno i in. [26] badali efekt działania roksytromycyny na model astmy u myszy. Terapia trwająca 21 dni z zastosowaniem roksytromycyny powodowała zmniejszenie stężenie IL-5 w wyciągach z płuca, a także zmniejszała wrażliwość oskrzeli na metacholinę. Amayasu i in. [2] leczyli grupę 17 chorych z rozpoznaną astmą, podając im przez 8 tygodni klarytromycynę *versus* placebo. Próba była podwójnie zamaskowana i randomizowana. Pacjenci leczeni klarytromycyną wykazywali zdecydowane zmniejszenie stężenia eozynofili we krwi i plwocinie w porównaniu z grupą leczoną placebo. Dodatkowo objawy stwierdzane u chorych i podatność ich oskrzeli na metacholinę także uległy zmniejszeniu. W podobnym badaniu Shoji i in. [35] wykazali, że leczenie roksytromycyną przez 8 tygodni znacząco zmniejszyło u chorych na astmę dolegliwości, odsetek eozynofili w surowicy i liczbę eozynofili w ślinie. Jest jednak możliwe, że te obiecujące efekty: poprawa stanu dróg oddechowych i obniżenie wartości parametrów stanu zapalnego u chorych na astmę, mogą wynikać raczej z faktu leczenia infekcji niż bezpośredniego działania przeciwzapalnego i z tego względu powinny być traktowane z dystansem, co wynika z prac Culica i in. [11].

Mniejsza liczba badań była poświęcona wpływowi makrolidów na zapalenie eozynofilowe w PZZP. W badaniach przeprowadzonych przez Cervina chorym na nawracające PZZP, którzy przebyli leczenie chirurgiczne (FESS), podawano 250 mg klarytromycyny dziennie przez 3 miesiące, a następnie stwierdzono u nich znaczne zmniejszenie stężenia eozynofilowych białek kationowych w popłuczynach z jamy nosowej. MacLeod i in. [29] poddali leczeniu 25 chorych na PZZP, podając im 2 razy dziennie 500 mg klarytromycyny, rejestrując znaczące zmniejszenie dolegliwości, obrzęków błony śluzowej i stężenia EG2 (znacznik aktywności eozynofili). Stwierdzono także nieistotne statystycznie zmniejszenie całkowitej liczby eozynofili. Należy zaznaczyć, iż były to badania bez kontroli placebo, a dawka leku i czas trwania terapii nie spełniał definicji długookresowego protokołu z zastosowaniem niskich dawek leku, który jest stosowany w większości badań dotyczących przeciwzapalnego efektu działania makrolidów. W innych badaniach, inaczej niż w opisanych powyżej, sugeruje się, że w przypadkach PZZP, w których występuje duża komponenta zapalenia eozynofilowego, leczenie makrolidami jest efektywne. Iino i in. [20] przeprowadzili badania immunohistologiczne komórek stanu zapalnego błony śluzowej zatok przynosowych u chorych na PZZP leczonych długoterminowo małymi dawkami makrolidów. Badacze stwierdzili, że wartość stosunku komórek IgA-pozytywnych do komórek IgE-pozytywnych uległa znacznemu zmniejszeniu po leczeniu i wyciągnęli wniosek, że makrolidy mają zdolność hamowania odpowiedzi zapalnej z wyjątkiem przypadków zapalenia typu IgE zależnego lub o dominującej roli eozynofili. Podobne wnioski wyciągnęli Suzuki i in. na podstawie badania dotyczącego czynników prognostycznych mających wpływ na efekt leczenia PZZP makrolidami [37].

Wśród 16 chorych, którzy przez 2 do 3 miesięcy byli leczeni małymi dawkami makrolidów, osoby z prawidłowymi stężeniami IgE wykazywały zdecydowanie większą poprawę w zakresie objawów i dolegliwości niż chorzy ze zwiększonymi stężeniami IgE. Zmniejszenie dolegliwości pozostawało odwrotnie proporcjonalne do odsetka eozynofili stwierdzanego we krwi, wymazie z nosa czy w błonie śluzowej nosa. Zdaniem autorów, leczenie makrolidami nie jest więc tak samo efektywne u chorych z atopią lub zapaleniem eozynofilowym jak w innych przypadkach.

Odkrycie, że komórki ssaków wytwarzają tlenek azotu (NO), wolnorodnikowy gaz uważany dotychczas za czynnik zanieczyszczający atmosferę, dostarcza ważnej informacji o wielu procesach biologicznych. Tlenek azotu jest wytwarzany z argininy przez rodzinę enzymów, syntetaz NO (**NOS**), i działa jako przekaźnik auto- i parakrynny. Odgrywa istotną rolę jako nieswoisty czynnik obronny gospodarza ze względu na swe właściwości przeciwwirusowe i antybakteryjne. Udowodniono, iż NOS typu II, początkowo wykryta w makrofagach, ulega ekspresji tylko pod wpływem cytokin stanu zapalnego lub bakteryjnych liposacharydów. Ten rodzaj NOS może ulegać ekspresji w większości komórek odgrywających rolę w procesach zapalnych i bywa nazywana indukowanym NOS. W badaniach Lundberga i in. wykazano, że większość NO w powietrzu wydychanym przez zdrowych osobników jest wytwarzana w górnych drogach oddechowych, a tylko niewielka ilość w dolnych drogach oddechowych. Syntetazy NO typu II występują głównie w nabłonku zatok przynosowych i wytwarzają większość powstającego w górnych drogach oddechowych NO. Tak więc możliwe jest, iż NO odgrywa istotną rolę w procesach fizjologicznych i patologicznych górnych dróg oddechowych, ponieważ prócz opisanego powyżej działania na procesy odpornościowe i obronę organizmu, stymuluje także ruch rzęsek nabłonka górnych dróg oddechowych. Lunberg i in. wykazali bardzo małą koncentrację NO w wydychanym powietrzu u chorych z zespołem Kartagenera (zespół nieruchomych rzęsek, zapalenie zatok przynosowych, rozstrzenie oskrzeli).

W badaniach Arnala i in. stężenie NO w jamach nosa u chorych bez alergii, lecz z polipami nosa, było znacznie mniejsze niż w grupie kontrolnej i istniałą zależność pomiędzy stopniem zajęcia zatok przynosowych procesem zapalnym a stężeniem NO w wydychanym powietrzu. Przy porównywalnym stopniu nasilenia procesów zapalnych w zatokach stężenie NO w wydychanym powietrzu było większe u chorych z alergią niż u chorych z polipami nosa, u których nie stwierdzono alergii.

W badaniach przeprowadzonych przez Cervina i in. chorym na PZZP podawano przez 3 miesiące klarytromycynę w dawce 2 razy 250 mg na dobę i stwierdzono, że stężenie NO w wydychanym powietrzu uległo u nich zwiększeniu w trakcie leczenia [8]. Może to wynikać ze zwiększenia liczby komórek rzęsatych w błonie śluzowej, co sugerowałoby przywrócenie prawidłowej funkcji błony śluzowej jamy nosowej i zatok przynosowych, ale także może oznaczać zmniejszenie nasilenia procesu zapalnego po zastosowaniu makrolidów.

Cel badania, zgoda komisji etycznej

Od roku 2003 w Klinice Otolaryngologii Akademii Medycznej w Warszawie jest realizowany trwający program leczenia zachowawczego PZZP, w którego ramach przeprowadzono między innymi obserwacje kliniczne dotyczące skuteczności działania klarytromycyny w protokole radykalnego leczenia zachowawczego PZZP. Badanie służy ocenie skuteczności leczenia zachowawczego przewlekłego zapalenia zatok przynosowych.

Na prowadzone badanie uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Akademii Medycznej w Warszawie (KB/78/2003).

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w grupie 68 chorych w wieku od 18 do 75 roku życia, średnia wieku +/- SD, 37 kobiet i 31 mężczyzn. Pacjenci wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniach.

Chorzy zakwalifikowani do badania spełniali kryteria rozpoznania PZZP przedstawione w Międzynarodowym Konsensusie dotyczącym Leczenia Chorób Zatok Przynosowych:

- utrzymywanie się objawów podmiotowych i przedmiotowych przez 8 tygodni lub 4 epizody nawracającego ostrego ZZP w ciągu roku, każdy trwający co najmniej 10 dni
- każde rozpoznanie zostało zweryfikowane badaniem tomograficznym zatok przynosowych, które wykazało występowanie cech stanu zapalnego.

Protokół badania przedstawiono w **tabeli 5**.

U wszystkich badanych wykonano badanie bakteriologiczne (posiew) wydzieliny zatok przynosowych wraz z antybiogramem w kierunku bakterii tlenowych. Uwzględniając fakt, iż w piśmiennictwie światowym wykazano dużą zbieżność (85,7%) między wynikami posiewu z wydzieliny z zatok przynosowych, pobranej drogą punkcji z zatoki szczękowej, a wymazami spod małżowiny nosowej środkowej, za materiał do badań posłużyły wymazy spod małżowiny nosowej środkowej [7, 16, 33]. Materiał pobierano za pomocą specjalnie przygotowanych, jałowych

Tabela 5. Protokół badania

Kolejne wizyty	Leki	Badania
1	Bez leków	Endoskopowe badanie jam nosa Pobranie materiału na posiew do badania bakteriologicznego
2	Antybiotyk Steroid doustnie Mukolityk Płukanie jamy nosowej solą fizjologiczną	Endoskopowe badanie jam nosa
3	Antybiotyk Steroid donosowo Mukolityk Płukanie jamy nosowej solą fizjologiczną	Endoskopowe badanie jam nosa
4	Jak wyżej	Endoskopowe badanie jam nosa
5	Bez leków Płukanie jamy nosowej solą fizjologiczną	Endoskopowe badanie jam nosa
6 (kontrolna w 2 miesiące po zakończeniu leczenia)	Bez leków	Endoskopowe badanie jam nosa

sączków. W celu minimalizacji możliwego wpływu zanieczyszczenia przez bakterie saprofitujące w przedsionku nosa sączki te umieszczano pod kontrolą endoskopu pod małżowiną nosową środkową na 15 minut. Ten sposób pobierania materiału znacznie ułatwił diagnostykę bakterio-logiczną i umożliwił uzyskanie wiarygodnych wyników posiewu, a co za tym idzie – włączenie właściwej antybiotykoterapii celowanej stosowanej w radykalnym leczeniu zachowawczym. Materiał na posiew pobierano w Pracowni Endoskopowej Kliniki Otolaryngologii, umieszczano w podłożu transportowym i niezwłocznie przekazywano do opracowania do Zakładu Mikrobiologii Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego Akademii Medycznej w Warszawie. Warunkiem zakwalifikowania chorych do badanej grupy było stwierdzenie wrażliwości wyhodowanych bakterii na makrolidy. Do grupy badanej nie byli włączani chorzy z przeciwwskazaniami do kortykosteroidoterapii doustnej i donosowej.

Podczas kwalifikacji do leczenia chorzy byli poddani badaniu podmiotowemu i przedmiotowemu. Oceniano także stopień zaawansowania zmian zapalnych w TK zatok przynosowych stosując klasyfikację Kennedy'ego:

Stopień	Struktury objęte procesem zapalnym
I	Jedno- lub obustronne odmienności budowy anatomicznej bocznej ściany jamy nosowej
II	Sitowie po jednej stronie
III	Sitowie po jednej stronie i jedna zależna zatoka
IV	Sitowie obustronnie
V	Sitowie po jednej stronie i 2 lub 3 zależne zatoki
VI	Sitowie obustronnie i jedna zależna zatoka
VII	Sitowie obustronnie i 2 lub więcej zależnych zatok
VIII	Rozległe polipy nosa i zatok przynosowych

Po zakończeniu 6-tygodniowego okresu leczenia osoby z badanej grupy wypełniały kwestionariusz służący ocenie stopnia nasilenia ich dolegliwości.

Co 2 miesiące po zakończeniu leczenia przeprowadzano badania kontrolne, w tym badanie laryngologiczne oraz endoskopowe jamy nosowej z oceną stanu miejscowego. Podczas każdej wizyty pacjenci wypełniali ankietę SNOT 20 (*sinonasal outcome test*), która dawała obraz subiektywnej oceny wyników leczenia.

Wyniki

W grupie chorych leczonych klarytromycyną zidentyfikowano szczepy bakteryjne wymienione w **tabeli 6**.

Tabela 6. Flora bakteryjna w grupie chorych z CRS

Patogen	Liczba chorych [n]	Odsetek [%]
Staphylococcus aureus	39	59
Staphylococcus spp. koagulazo(-)	14	20
Streptococcus pneumoniae	5	7
Streptococcus pyogenes (group A)	4	5
Haemophilus influenzae	2	3
Streptococcus sp. α-haemolyticus	2	3
Streptococcus agalactiae	2	3

Wyniki leczenia oceniano na podstawie badania laryngologicznego, endoskopowego jam nosa oraz ankiety dotyczącej dolegliwości pacjenta. Jako ankiety użyto standardowego protokołu SNOT 20 (*sinonasal outcome test*). Ankieta ta zawiera 20 pytań uwzględniających m.in. ból głowy/twarzy, upośledzenie drożności nosa, wycieki wodniste z nosa, kaszel, spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, zatkanie uszu lub uczucie pełności w uszach, ból lub rozpieranie twarzy, trudności w zasypianiu, wstawanie w nocy, zaburzenia produktywności, zaburzenia koncentracji.

U 11 badanych osób (16%) stwierdzono występowanie w posiewach więcej niż jednego szczepu bakteryjnego.

Zarówno w badaniach obiektywnych, jak i w ocenie subiektywnej u wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę i różnego stopnia ustąpienie dolegliwości.

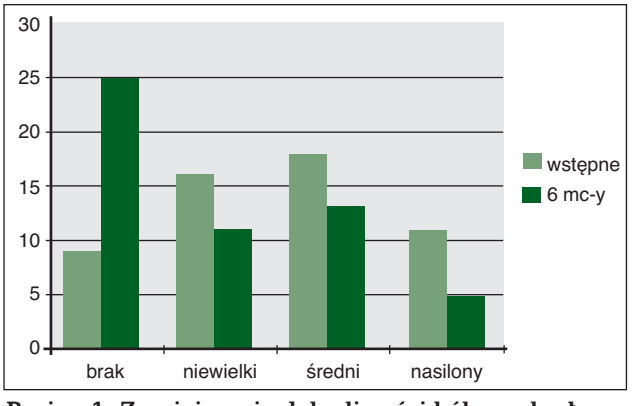
Ból głowy/twarzy. U wszystkich pacjentów, którzy podczas kwalifikacji do leczenia zgłaszali ten objaw, uzyskano zmniejszenie zgłaszanych dolegliwości. Liczba pacjentów nie odczuwających bólów głowy w ciągu 6 miesięcy po leczeniu była 2,7 raz większa niż przed leczeniem. Liczba pacjentów odczuwających nasilony ból głowy w 6 miesięcy po leczeniu była 2,2 razy mniejsza niż przed leczeniem (**ryc. 1**).

Niedrożność, blokada nosa. U wszystkich pacjentów stwierdzono poprawę drożności nosa. Liczba pacjentów z wyraźną poprawą drożności nosa w okresie 6 miesięcy po leczeniu była 4,4 razy większa niż przed leczeniem. Liczba pacjentów odczuwających nasiloną niedrożność nosa po 6 miesiącach była 2,3 razy mniejsza niż przed leczeniem (**ryc. 2**).

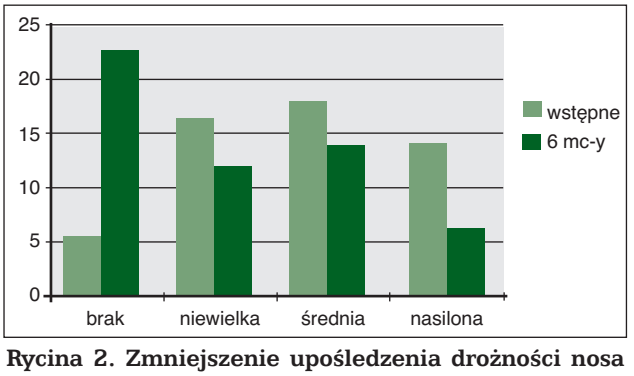
Wydzielina w jamach nosa. U wszystkich pacjentów, którzy podczas kwalifikacji do leczenia zgłaszali ten objaw, uzyskano zmniejszenie jego nasilenia. Liczba pacjentów bez kataru w okresie 6 miesięcy po leczeniu była 7 razy większa niż przed leczeniem. Liczba pacjentów odczuwających nasilony katar w 6 miesięcy po była 2,7 razy mniejsza niż przed leczeniem (**ryc. 3**).

Uzyskano także znaczącą zmianę rodzaju stwierdzanej przez pacjentów wydzieliny w jamie nosowej (rodzaju kataru). Liczba pacjentów, którzy po leczeniu stwierdzali u siebie katar surowiczo-śluzowy było 2,5 razy większa niż przed leczeniem, a liczba tych, którzy zgłosili katar śluzowo-ropny 3,5 razy mniejsza (**ryc. 4**).

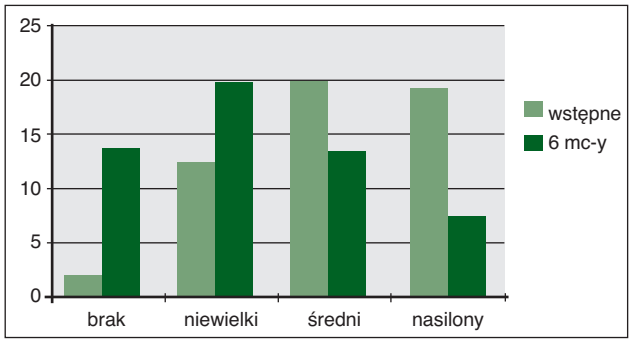
Spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła. Była to dolegliwość najtrudniejsza do wyeliminowania u pacjentów z CRS, jednak u wszystkich badanych uzyskano zmniejszenie jej nasilenia. Liczba pacjentów nieodczuwających spływania wydzieliny lub stwierdzających ją w niewielkim



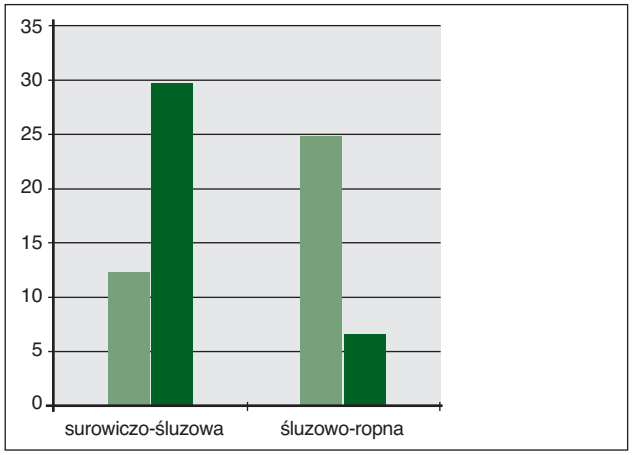
Rycina 1. Zmniejszenie dolegliwości bólowych głowy i twarzy po 6 miesiącach od przeprowadzonego leczenia. Na osi rzędnych pokazano liczbę pacjentów.



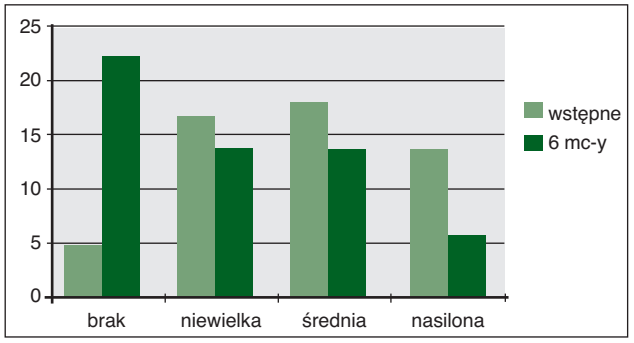
Rycina 2. Zmniejszenie upośledzenia drożności nosa po 6 miesiącach od przeprowadzonego leczenia. Na osi rzędnych pokazano liczbę pacjentów.



Rycina 3. Zmiana nasilenia dolegliwości nieżytu nosa po 6 miesiącach od przeprowadzonego leczenia. Na osi rzędnych pokazano liczbę pacjentów.



Rycina 4. Zmiana rodzaju wydzieliny w jamie nosowej po 6 miesiącach od przeprowadzonego leczenia. Na osi rzędnych pokazano liczbę pacjentów.

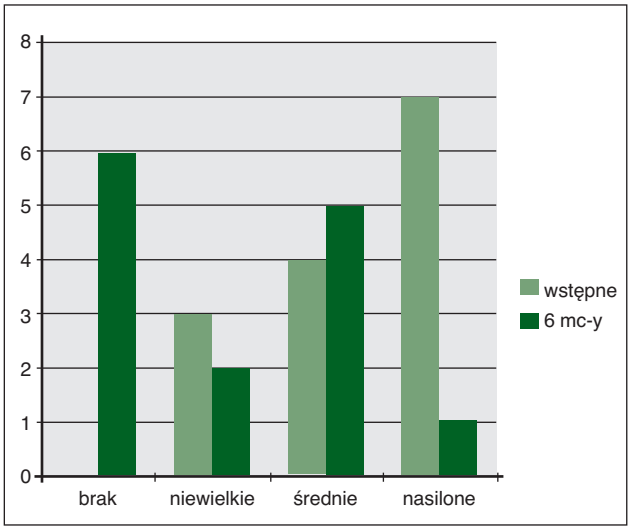


Rycina 5. Zmiejszenie nasilenia spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła po 6 miesiącach od przeprowadzonego leczenia. Na osi rzędnych pokazano liczbę pacjentów.

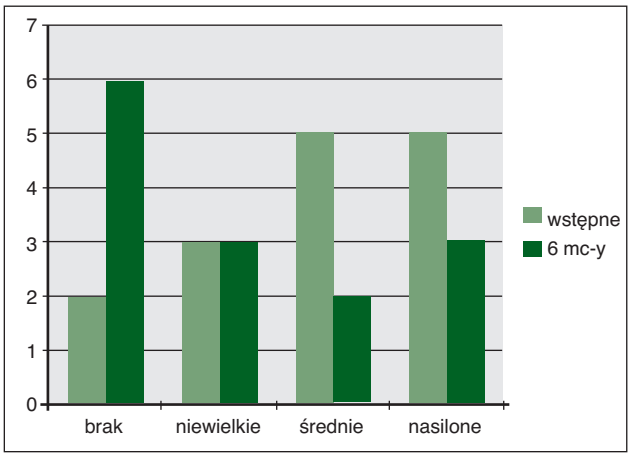
stopniu w okresie 6 miesięcy po leczeniu była 3 razy większa niż przed leczeniem. Liczba pacjentów mających nasilone dolegliwości w 6 miesięcy po leczeniu była 4-krotnie mniejsza niż przed leczeniem (**ryc. 5**).

Rozdrażnienie/zaburzenia koncentracji z powodu dolegliwości ze strony zatok. W grupie badanej uzyskano poprawę koncentracji. Liczba pacjentów zgłaszających brak zaburzeń koncentracji wzrosła po leczeniu 6-krotnie, a liczba pacjentów mających nasilone dolegliwości w 6 miesięcy po leczeniu była 7 razy mniejsza niż przed leczeniem (**ryc. 6**).

Trudności z zasypianiem z powodu dolegliwości zatokowych. W grupie badanej uzyskano zmniejszenie tej dolegliwości. Liczba pacjentów niestwierdzających problemów z zasypianiem w okresie 6 miesięcy po leczeniu była 3 razy większa niż przed leczeniem. Liczba pacjentów mających nasilone dolegliwości w 6 miesięcy po leczeniu była 4,6 razy mniejsza niż przed leczeniem (**ryc. 7**).

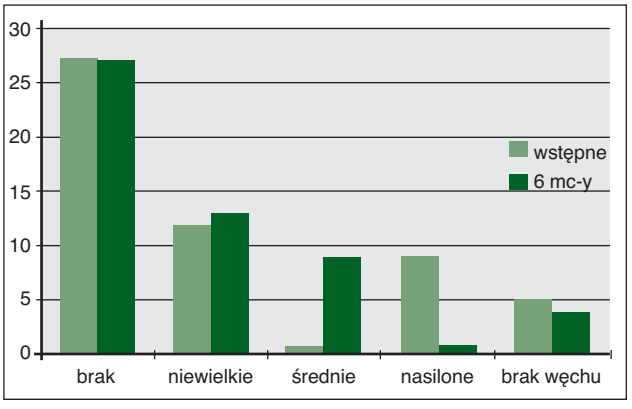


Rycina 6. Zmiejszenie zaburzeń koncentracji i rozdrażnienia pacjentów po 6 miesiącach od przeprowadzonego leczenia. Na osi rzędnych pokazano liczbę pacjentów.



Rycina 7. Zmniejszenie trudności z zasypianiem zgłaszanych przez pacjentów po 6 miesiącach od przeprowadzonego leczenia. Na osi rzędnych pokazano liczbę pacjentów.

Zaburzenia węchu. Liczba pacjentów niemających zaburzeń węchu była taka sama przed leczeniem i po leczeniu, ale liczba pacjentów z anosmią i cierpiących na nasilone zaburzenia węchu w 6 miesięcy po leczeniu była 1,7 razy mniejsza niż przed leczeniem, co pozwala na stwierdzenie, że stosowane leczenie spowodowało zmniejszenie nasilenia tej dolegliwości. (**ryc. 8**).



Rycina 8. Zmniejszenie zaburzeń węchu po 6 miesiącach od przeprowadzonego leczenia. Na osi rzędnych pokazano liczbę pacjentów.

Wszyscy pacjenci bardzo dobrze tolerowali zastosowane leczenie. Żaden nie zrezygnował z leczenia ze względu na działania uboczne leków.

W ankiecie, mając do wyboru 4 możliwości: 1) brak poprawy/pogorszenie, 2) nieznaczną poprawę, 3) znaczną poprawę, 4) całkowite ustąpienie dolegliwości – ponad 70% pacjentów oceniło efekty leczenia jako znaczną poprawę, ponad 10% – jako całkowite ustąpienie dolegliwości. Poprawę stanu miejscowego w badaniu endoskopowym stwierdzono u ponad 80% uczestników badania.

W około 17% procentach przypadków leczenie nie przyniosło wystarczającej poprawy i ta grupa chorych została skierowana do leczenia operacyjnego.

W grupie 15% pacjentów po 6 miesiącach obserwacji stwierdzono nawrót dolegliwości i wobec konieczności prowadzenia dalszego leczenia chorych tych skierowano do leczenia operacyjnego.

Pozostali chorzy z grupy badanej pozostają pod obserwacją. Zarówno w badaniach obiektywnych, jak i w ocenie subiektywnej mają oni dolegliwości i objawy mniej nasilone niż przed rozpoczęciem leczenia.

Omówienie

W przedstawionych badaniach zastosowano farmakologiczne leczenie PZZP przy użyciu protokołu radykalnego leczenia zachowawczego, w skład którego weszły: 6-tygodniowy kurs antybiotykoterapii celowanej (bakterie wrażliwe na klarytromycynę), płukanie nosa solą fizjologiczną, krótkotrwały kurs kortykosteroidoterapii doustnej, a następnie przedłużone stosowanie kortykosteroidów donosowo. Zastosowana metoda leczenia PZZP wydaje się efektywna, skuteczna i dobrze tolerowana. Wdrożone leczenie farmakologiczne znacząco poprawiło ocenianą w sposób subiektywny jakość życia oraz parametry obiektywne. Wydaje się, iż tego rodzaju terapia wypełnia istniejącą od lat lukę pomiędzy chirurgicznymi i farmakologicznymi metodami leczenia PZZP.

Efektywność długookresowego stosowania antybiotyków makrolidowych w leczeniu przewlekłe zapaleń górnych dróg oddechowych i zatok przynosowych została zauważona wcześniej. Istnieje kilka doniesień prezentujących zarówno nierandomizowane i niekontrolowane jak i badania randomizowane, podwójnie zamaskowane dotyczące stosowania makrolidów [34, 35]. Zauważona efektywność makrolidów może wynikać nie tylko z ich działania przeciwbakteryjnego, lecz także z ich właściwości przeciwzapalnych i oszczędzających hormony glikokortykosteroidowe. Ich działanie przeciwbakteryjne obejmuje zarówno wpływ bakteriostatyczny i bakteriobójczy, jak i tendencję do odkładania się w tkankach i komórkach obronnych gospodarza, redukowanie wirulentności bakterii i supresji toksyn bakteryjnych, zmniejszenie metabolizmu wodorowęglanów z ograniczeniem formowania biofilmów. Działania przeciwzapalne i immunomodulujące obejmują zmniejszenie wytwarzania cytokin stanu zapalnego i reaktywnych cząsteczek tlenu, ochronę przed aktywnymi biologicznie fosfolipidami, zmniejszenie liczby leukocytów, a zwłaszcza neutrofili, eozynofili i limfocytów, oraz przyspieszenie klirensu śluzowo-rzęskowego. Wydaje się, że makrolidy wykazują działanie oszczędzające hormony glikokortykosteroidowe poprzez zmniejszanie klirensu tych hormonów z całego organizmu, zmniejszanie objętości dystrybucji i wydłużanie okresu ich półtrwania.

Mimo że hormony kortykosteroidowe są przez klinicystów uważane za jeden z najskuteczniejszych leków w terapii PZZP, istnieją tylko cztery badania dotyczące stosowania kortykosteroidów donosowych w tej jednostce chorobowej bez jednoczesnego ogólnego zastosowania kortykosteroidów. Dwa z nich wskazują na znaczną efektywność stosowanej terapii *versus* placebo, dwa zaś nie odnotowują różnicy pomiędzy stosowaniem preparatów kortykosteroidowych a placebo. W przeciwieństwie do steroidów donosowych, efektywność ogólnego stosowania kortykosteroidów jest dobrze udokumentowana i wiadomo, iż

użycie tych preparatów pozwala dobrze kontrolować objawy PZZP i rozległość polipów nosa.

W świetle powyższych danych jest oczywiste, dlaczego terapia z zastosowaniem makrolidów w leczeniu PZZP wzbudzała w ostatniej dekadzie tak duże zainteresowanie. Ich działanie na mediatory zapalenia neutrofilowego zostało dobrze udowodnione. Doniesienia dotyczące wpływu makrolidów na zapalenie eozynofilowe w PZZP wciąż nie są jednoznaczne. Badania *in vitro* i badania na pacjentach, u których stwierdzono współwystępowanie astmy i PZZP, dowodzą antyeozynofilowego działania przeciwzapalnego makrolidów. Nieliczne badania kliniczne prowadzone bez kontroli placebo sugerują jednak, że w przypadkach znacznej eozynofilii lub atopii chorzy na PZZP nie reagują na leczenie makrolidami. Ta sprzeczność sugeruje konieczność dalszych badań na ten temat. Istnieje także konieczność przeprowadzenia dalszych badań klinicznych nad stosowaniem makrolidów w leczeniu PZZP. Powinny one dotyczyć zależności pomiędzy atopią a eozynofilią i służyć ocenie efektywności leczenia w tej grupie chorych. Ocena zmian stężenia NO w wydychanym powietrzu przed leczeniem PZZP i po jego zakończeniu może służyć w przypadku terapii zachowawczej określeniu stopnia osiągniętej poprawy klinicznej.

Opisane powyżej badania dostarczają dowodów na to, że PZZP można początkowo leczyć według protokołu radykalnego leczenia zachowawczego, łącznie z zastosowaniem antybiotyku doustnego, przez co najmniej 6 tygodni. Po tym kursie leczenia należy ocenić jego efekty i u chorych z niezadowalającymi postępami leczenia rozważone dalsze leczenie chirurgiczne. Rezultaty zastosowania protokołu leczenia zastosowanego w tych badaniach są bardzo obiecujące. Pozwalają na uniknięcie kosztów, potencjalnych komplikacji i obciążeń psychologicznych związanych z leczeniem chirurgicznym.

Wdrożenie protokołu radykalnego leczenia zachowawczego PZZP z zastosowaniem makrolidu (Fromilid, klarytromycyna) przyniosło znaczne zmniejszenie dolegliwości u większości leczonych pacjentów. Pełna oceny zarówno efektywności protokołu radykalnego leczenia zachowawczego PZZP, jak i roli makrolidów w tym procesie leczniczym wymaga dalszej obserwacji w celu ustalenia odległych rezultatów przeprowadzonego leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Adachi T., Motojima S., Hirata A., i in. (1996) Eosinophil apoptosis caused by theophylline, glucocorticoids and macrolides after stimulation with IL-5. J Allergy Clin Immunol, 98:207-215.
2. Amayasu H., Yoshida S., Ebana S., i in. (2000) Clarithromycin suppresses bronchial hyperresponsiveness associated with eosinophilic inflammation in patients with asthma. Ann Allergy Asthma Immunol, 84:594-598.
3. Aoshiba K., Nagai A., Konno K. (2000) Erythromycin shortens neutrophil survival by accelerating apoptosis. Antimicrob Agents Chemother, 39:872-877.
4. Benninger M., Ferguson B., Hadley J. i in. (2003) Adult chronic rhinosinusitis: Definitions, diagnosis, epidemiology, and pathophysiology. Otolaryngol Head Neck Surg. 129;1-S32.
5. Benninger M.S., Anon J., Mabry R.L. (1997) The medical management of rhinosinusitis. Otolaryngol Head Neck Surg. 117: 41-49.
6. Bent J.P., Kuhn F.A., (1994) Diagnosis of allergic fungal sinusitis. Otolaryngology Head Neck Surg. 111:580-588.
7. Bhattacharya N., Kepnes U. (1999) The microbiology of recurrent rhinosinusitis after endoscopic sinus surgery. Aren Otolaryngol Head Neck Surg. 103:1117-1120.
8. Cervin A., Kalm O., Sandkull P., i in. (2002) One-year low-dose erythromycin treatment of persistent chronic sinusitis after sinus surgery: clinical outcome and effects on mucociliary parameters and nasal nitric oxide. Otolaryngol Head Neck Surg. 126:481-489.
9. Chen C., Rosenbloom C., Anderson D., i in. (1995) Selective inhibition of E-selectin, vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 expression by inhibitors of I kappa B-alpha phosphorylation. J Immunol. 155:3538-3545.
10. Chrzanowski R.R., Rupp N.T., Kuhn F.A., Phillips A.E., Dolen W.K. (1993) Allergenic fungi in allergic fungal sinusitis. Ann Allergy Asthma Immunol. 79:431-435.
11. Culic O., Erakovic V., Parnham M. (2001) Anti-inflammatory effect of macrolide antibiotics. Eur J Pharmacol. 429:209-229.
12. Cullen M.M., Bolger W.E. (2000) Maximal medical management of chronic rhinosinusitis. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 8:7-10.
13. Demoly P., Crampette L., Mondain M., i in. (1994) Assessment of inflammation in noninfectious chronic maxillary sinusitis. J Allergy Clin Immunol. 94:95-108.
14. Desaki M., Takizawa H., Ohtoshi T., i in. (2000) Erythromycin suppresses nuclear factor kappa-B and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. Biochem Biophys Res Commun. 267:124-128.
15. Erger R., Casale T. (1995) Interleukin-8 is a potent mediator of eosinophil chemotaxis through endothelium and epithelium. Am J Physiol. 268:L117-L122.
16. Gold S.M., Tami T.A. (1997) Role of middle meatus aspiration culture in the diagnosis of chronic sinusitis. Laryngoscope. 107:1586-1589.

17. Gonzalo J., Lloyd C., Kremer L., i in. (1996) Eosinophil recruitment to the lung in a murine model of allergic inflammation. The role of T-cells, chemokines and adhesion receptors. J Clin Invest. 98:2332-2345.
18. Hand W., Hand D., King-Thompson N. (1990) Antibiotic inhibition of the respiratory burst response in human polymorphonuclear leukocytes. Antimicrob Agents Chemother. 34:863-870.
19. Hashiba M., Baba S. (1996) Efficacy of long-term administration of klarytromycyną in the treatment of intractable chronic sinusitis. Acta Otolaryngol Supl. 525:73-78.
20. Iino Y., Miyazawa T., Koyama S. (1996) Immunoglobulin positive cells in paranasal mucosa treated with macrolides. Arerugi. 45:62-69.
21. Inamura K., Ohta N., Fukase S., i in. (2000) The effect of erythromycin on human peripheral neutrophil apoptosis. Rhinolog. 38:124-129.
22. Josephson J.S. (1992) Current advances in the theraphy of sinus disease. Advances in Theraphy. 9 4, 255-264.
23. Kaliner M.A. (1997) Recurrent sinusitis: Examining medical treatment options. Am J Rhinol. 11 2:123-132.
24. Kawasaki S., Takizawa H., Ohtoshi T., i in. (1998) Roxithromycin inhibits cytokine production by and neutrophil attachment to human bronchial epithelial cells *in vitro*. Antimicrob Agents Chemother , 42:1499-1502.
25. Kohyama T., Takizawa H., Kawasaki H., i in. (1999): Fourteen--member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. Antimicrob Agents Chemother. 43:907-911.
26. Konno S., Asano K., Kurokawa M., i in. (1994) Antiasthmatic activity of a macrolide antibiotic, roxithromycin: analysis of possible mechanisms in vitro and in vivo. Int Arch Allergy Immunol. 105:308-316.
27. Leonard D.W., Bolgor W.E. (1999) Topical antibiotic therapy for recurrent sinusitis. Laryngoscope. 109:668-670.
28. Lin H., Wang C., Liu C., i in. (2000) Erythromycin inhibits beta 2-integrins (CD11b/CD18) expression, interleukin-8 release and intracellular oxidative metabolism in neutrophils. Respir Med. 94:654-660.
29. MacLeod C., Hamid Q., Cameron L., i in. (2001) Anti-inflammatory activity of clarithromycin in adults with chronically inflamed sinus mucosa. Adv Ther. 18:75-82.
30. Matsuoka N., Eguchi K., Kawakami A., i in. (1996) Inhibitory effect of clarithromycin on costimulatory molecule expression and cytokine production by synovial fibroblast-like cells. Clin Exp Immunol. 104:501-508.
31. Meltzer E., Hamilos D., Hadley J. i in. (2004) Rhinosinusitis: Establishing definitions for clinical research and patient care. Otolaryngol Head Neck Surg. 131;1-S62.
32. Miyanohara T., Ushikai M., Matsune S., i in. (2000) Effects of clarithromycin on cultured human nasal epithelial cells and fibroblasts. Laryngoscope. 110:126-131.
33. Nadel D.M., Lanza D.C., Kennedy D.W. (1998) Endoscopically guided cultures in chronic sinusitis. Am J Rhinol. 1 2:233-241.
34. Sato E., Nelson D., Koyama S., i in. (2000) Erythromycin modulates eosinophil chemotactic cytokine production by human lung fibroblasts *in vitro*. Antimicrob Agents Chemother. 45:401-406.
35. Shoji T., Yoshida S., Sakamoto H., i in. (1999) Anti-inflammatory effect of roxithromycin in patients with aspirin-intolerant asthma. Clin Exp Allergy. 29:950-956.
36. Suzuki H., Asada Y., Ikeda K., i in. (1999) Inhibitory effect of erythromycin on interleukin-8 secretion from exudative cells in the nasal discharge of patients with chronic sinusitis. Laryngoscope. 109:407-410.
37. Suzuki H, Ikeda K, Honma R, i in. (2000) Prognostic factors of chronic rhinosinusitis under long-term low-dose macrolide therapy. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 62:121-127.
38. Vaughan W.C. (2000) Medical and surgical management odpolypoid rhinosinusitis. Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery. 8:11-17.
39. Wallwork B., Coman W., Feron F., i in. (2002) Clarithromycin and prednisolone inhibit cytokine production in chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 112:1827-1830. This article examines the *in vitro* effect of macrolides on cytokine production in a model of chronic rhinosinusitis.
40. Wei J., Kita H., Sherris D., i in. (2003) The chemotactic behavior of eosinophils in patients with chronic rhinosinusitis. Laryngoscope. 113:303-306. This study reports increased migratory behavior of eosinophils in chronic rhinosinusitis tissue.
41. Wilson S., Leone B., Anderson D., i in. (1999) Immunohistochemical analysis of the activation of NF-kappaB and expression of associated cytokines and adhesion molecules in human models of allergic inflammation. J Pathol. 189:265-272.
42. Wright E., Frenkiel S., Al-Ghamdi K., i in. (1998) Interleukin-4, interleukin-5, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor expression in chronic sinusitis and response to topical steroids. Otolaryngol Head Neck Surg. 118:490-495.
43. Yang L., Cohn L., Zhang D., i in. (1998) Essential role of nuclear factor-kB in the induction of eosinophilia in allergic airway inflammation. J Exp Med. 188:1739-1750.

www.magazynorl.pl

Wydanie sponsorowane przez firmę KRKA

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.
© **Wydawca:** Wydawnictwo **EGERIA** B. Krzeska. 02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60
Ilustracja na okładce: P. Szadkowski. **Opracowanie graficzne, skład i łamanie:** M-art, tel.739 88 24