

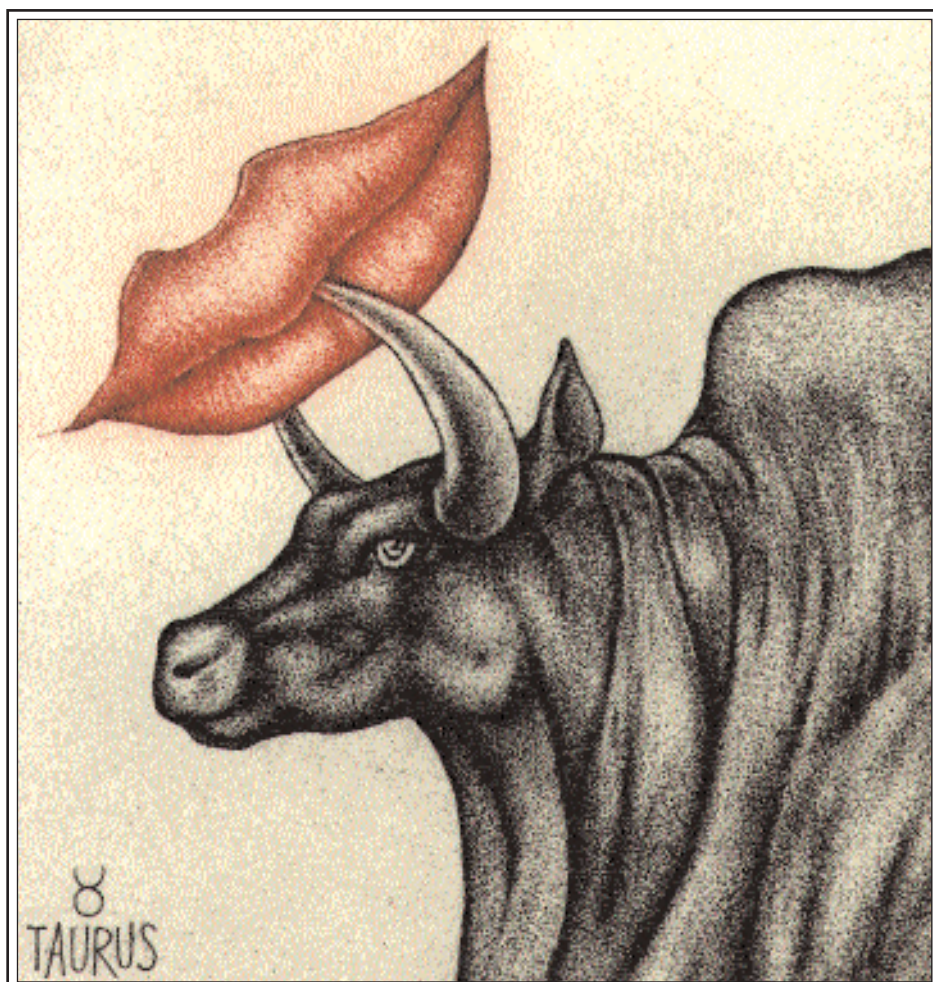
ISSN 1643-0050

magazyn OTORYNO-
LARYNGOLOGICZNY

WYDANIE SPECJALNE • październik 2005

Ocena efektywności klinicznej preparatu Flixonase Nasule w leczeniu polipów nosa

dr med. Marek Modrzyński, lek. Janusz Królikiewicz



Ocena efektywności klinicznej preparatu Flixonase Nasule w leczeniu polipów nosa

dr med. Marek Modrzyński, lek. Janusz Królikiewicz

Na skutek specyficznego, bogatego ukrwienia oraz luźnej struktury tkanki podśluzowej, błona śluzowa nosa, szczególnie w obrębie ściany bocznej (kompleks ujściowo-przewodowy) ma olbrzymią zdolność zarówno do fizjologicznej, jak i patologicznej zmiany swej grubości (Drake Lee 1994). To między innymi zaburzenia anatomiczne i funkcjonalne w tym rejonie są przyczyną powstawania zmian polipowatych i rozwoju zapaleń błony śluzowej zatok.

Według ciągle aktualnej definicji, zaproponowanej przez Zeigera, polip nosa jest to nie-nowotworowy obrzęk jego błony śluzowej, z obecnością płynu i komórkami oraz gruczołami, zawierający nieliczne naczynia krwionośne, wychodzący niemal wyłącznie z komórek sitowych do jamy nosa (Zeiger 1989). Obecnie przeważa pogląd, że etiologia polipów jest wieloczynnikowa, z udziałem licznych elementów wywołujących miejscowe mechanizmy obronne błony śluzowej nosa. Dodatkowo, występowanie poli-

powatości w takich schorzeniach, jak mukowiscydoza, triada aspirynowa czy zespół Kartagenera każe traktować polipy jako ograniczony do błony śluzowej nosa, miejscowy objaw chorób ogólnoustrojowych (Settipane 1987).

Choć pierwotna przyczyna tworzenia się polipów pozostaje nieznana i istnieją na ten temat przeróżne teorie, to wszyscy są zgodni, że na pewnym etapie dochodzi do przewlekłego zapalenia błony śluzowej nosa (Jordan i in. 1995), czego morfologicznym wykładnikiem są m.in. nacieki eozynofilowe bądź, rzadziej, neutrofilowe (Jankowski 1996). Podział polipów nosa zaproponowany w latach 70. ubiegłego wieku przez Myginda (Mygind 1979), oparty o to kryterium, jest o tyle ważny, że ma bezpośrednie przełożenie na obecnie stosowane metody leczenia.

Pobudzona komórka eozynofilowa wydziela do otoczenia różnorodne związki chemiczne, w tym białka kationowe, z których największą rolę w tworzeniu się polipów odgrywają MBP i ECP. MBP prowadzi do destrukcji nabłonka, uszkadza błonę podstawną i tkankę łączną, oraz powoduje uwolnienie mediatorów prozapalnych. ECP, uszkadzając włókna nerwowe, prowadzi do odnerwienia naczyń, co wywołuje zaburzenie przepływu krwi w błonie śluzowej podstawy polipa i powstawanie przesięków.

Marek Modrzyński
Poradnia Alergologiczna NZOZ Euromedica-spec
Grudziądz, ul. Chełmińska 74

Janusz Królikiewicz
Poradnia Laryngologiczna NZOZ Euromedica-spec
Grudziądz, ul. Chełmińska 74

Materiał i metoda

Badanie przeprowadzono w postaci otwartej, niekontrolowanej próby klinicznej. W badaniu udział wzięło 60 pacjentów obojga płci (32 mężczyzn i 28 kobiet) w wieku od 19 do 88 lat (średnia wieku $52,2 \pm 15,7$). U wszystkich chorych w badaniu stwierdzono obecność polipów nosa, przy czym w 9 przypadkach były to polipy jednostronne (15%), natomiast w pozostałych 51 przypadkach polipy obustronne (85%).

U wszystkich chorych zastosowano leczenie preparatem propionianu flutikazonu w postaci kropli do nosa (Flixonase Nasule). Terapia prowadzona była przez okres 5 tygodni zgodnie z zaleceniami producenta. Chorzy wkraplali lek raz dziennie do każdego otworu nosowego w pozycji leżącej na plecach.

Wielkość polipów oceniana była przed leczeniem i po jego zakończeniu na podstawie oceny rynoskopowej wg podziału zaproponowanego przez Johansena, w oparciu o następującą, czterostopniową skalę (Johansen, 1993):

0 – brak polipów

1 – polipowatość łagodna; małe polipy nie osiagające górnego brzegu małżowiny nosowej dolnej i tylko nieznacznie wpływające na drożność nosa

2 – polipowatość umiarkowana; polipy średniej wielkości, umiejscowione pomiędzy górnym i dolnym brzegiem małżowiny nosowej dolnej, powodujące znaczne upośledzenie drożności nosa

3 – polipy bardzo duże, powodujące prawie całkowitą niedrożność nosa.

Dodatkowo u wszystkich badanych przed rozpoczęciem leczenia i po 5 tygodniach jego prowadzenia wykonywana była rynometria akustyczna (Rynometr akustyczny RhinoScan 2000 produkcji duńskiej). Oceniana była średnia objętość jamy nosa, na odcinku pomiędzy 2 i 7 cm licząc od nozdrzy przednich łącznie dla obu stron w przypadku polipów obustronnych lub dla jednej strony gdy polipy były jednostronne.

Z innych badań dodatkowych na początku leczenia wykonano punktowe testy skórne z alergenami wziewnymi oraz na początku i pod koniec leczenia przeprowadzono badanie cytologiczne wymazu z nosa w celu oceny poziomu eozynofilii (cytologia złuszczeniowa, barwienie hematoksyliną-eozyną ocena w mikroskopii świetlnej – mikroskop Olympus CH 20).

U wszystkich badanych przeprowadzono wywiad w kierunku astmy oskrzelowej i nadwrażliwości na niesteroidowe leki przeciwzapalne.

Pacjenci przyjmujący lek prowadzili również samokontrolę i w odstępach tygodniowych, w czteropunktowej skali oceniali natężenie następujących dolegliwości:

- Zaburzenia drożności nosa (utrudnienie oddychania nosem).
- Zaburzenia (osłabienie) węchu.
- Napady kichania / Świąd.
- Bóle głowy.

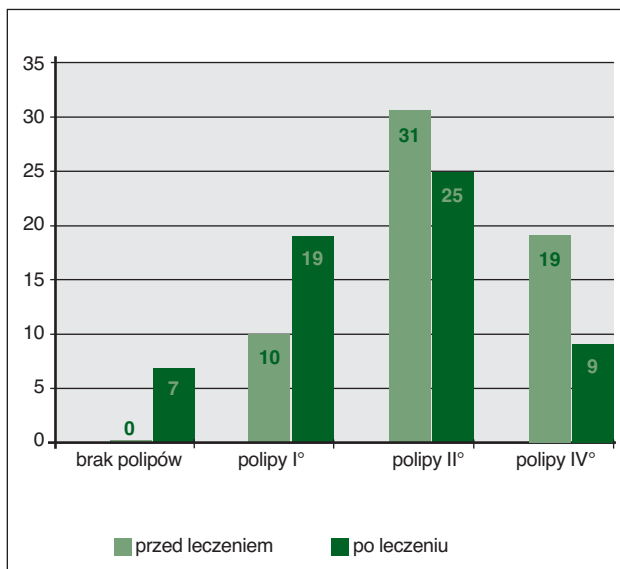
Aktualny stan określano dzieląc uzyskaną liczbę punktów przez 4.

Podobnie, również w skali czterostopniowej chorzy mieli obowiązek zgłaszać następujące objawy niepożądane:

- krwawienie z nosa;
- pieczenie w nosie;
- podrażnienie gardła.

Wyniki

W przebadanej grupie 27 pacjentów (45%) uznało efekt terapii za zadowalający lub bardzo dobry. Pozostali chorzy stwierdzali, że terapia była nieskuteczna lub wręcz, że nastąpiło pogorszenie. Ogólnie jednak efekt leczenia był zadowalający (test znaków; $p=0,000001$). W badaniu rynoskopowym polipy uległy zmniejszeniu w 29 przypadkach (48,3%) (Rys. 1).



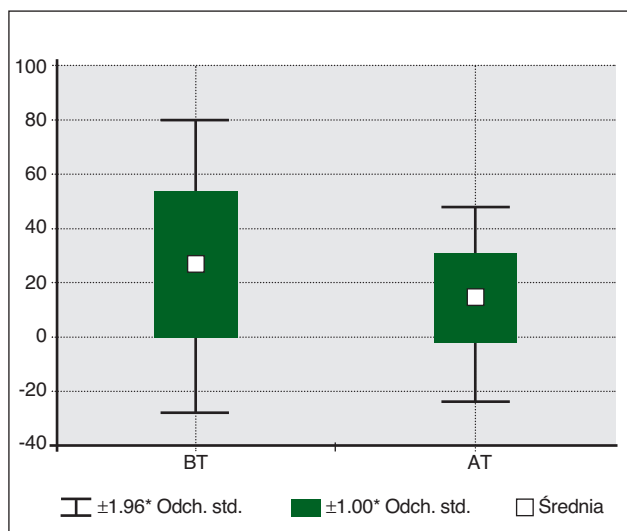
Rys. 1. Zmiana udziału polipów o poszczególnych wielkościach w badanej grupie przed i po leczeniu

Współczynnik korelacji pomiędzy punktowym wynikiem samooceny, a poprawą rynoskopową wynosił 0,67.

Brak efektu leczenia wystąpił m.in. w podgrupie chorych z polipami nieeozynofilowymi. W trzech przypadkach nastąpiło pogorszenie (różnice istotne statystycznie dla podgrupy eozynofilowej i nieeozynofilowej, test χ^2 ; $p=0,01$).

W grupie ośmiu chorych ze współistniejącą alergią u siedmiu wykazano zauważalną poprawę kliniczną.

W trakcie leczenia u większości chorych doszło do spadku eozynofilii nosowej. Jej średnia wartość przed leczeniem wynosiła $26,3\% \pm 27,3$ natomiast po leczeniu $12,7 \pm 18,1$. Zaobserwowane różnice były bardzo istotne statystycznie (test Wilcoxona, $p<0,0000$) (Rys.2).

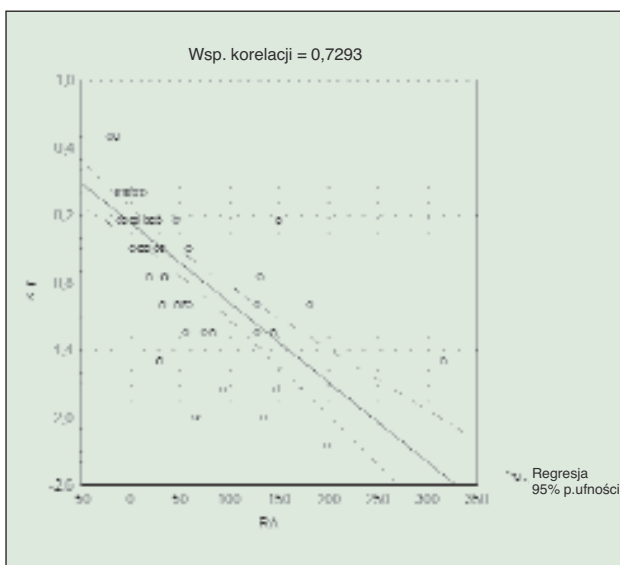


Ryc. 2. Eozynofilia nosowa w grupie badanej przed (BT) i po (AT) leczeniu

Podobnie korzystny efekt leczenia stwierdzono w oparciu o ocenę rynometryczną. Badanie to wykazało poszerzenie przestrzeni jam nosa w 43 przypadkach (71,6%). Średnia objętość jam nosa badanym odcinku wzrosła z 4,12 do 5,37 cm^3 . Różnice dla okresu sprzed i po leczeniu były statystycznie bardzo istotne (test Wilcoxona; $p<0,0000$).

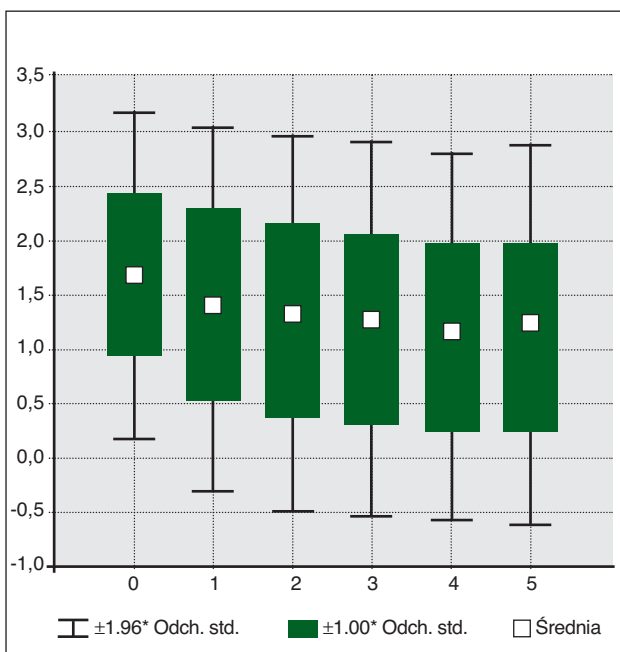
Istniała przeciętna korelacja pomiędzy spadkiem eozynofilii nosowej a poprawą ocenianą na podstawie badania rynometrycznego (wsp. korelacji = 0,52) oraz między spadkiem eozynofilii nosowej, a poprawą kliniczną (wsp. korelacji = 0,67). Jeszcze lepsza korelacja istniała pomiędzy

obserwowaną na podstawie ankiety poprawą kliniczną (ocena subiektywna), a wynikiem rynometrii (wsp. korelacji = 0,73) (Rys.3).



Rys. 3. Korelacja pomiędzy obserwowaną przez pacjentów poprawą kliniczną (Klin), a zmianą objętości jam nosa w rynometrii akustycznej (RA)

Oceniając cotygodniowe ankiety samokontroli wykazano statystycznie istotną różnicę pomiędzy poszczególnymi ocenami na kolejnych etapach leczenia (test Friedmana; $p<0,0000$) (Rys.4).



Rys. 4. Zmiana natężenia średniej z objawów klinicznych podczas kolejnych wizyt kontrolnych (różnice wysoce istotne statystycznie – test Friedmana)

W grupie 8 chorych z nadwrażliwością na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) subiektywną poprawę zgłosiło 7 chorych (87,5%), natomiast faktyczne zmniejszenie się polipów w badaniu rynoskopowym wykazano u 5 z nich (62,5%). U wszystkich badanych nadwrażliwych na NLPZ wystąpiła poprawa w badaniu rymetrycznym, przy czym jej stopień był bardzo zróżnicowany (od 3,7 do 128,2%). Podobnie dobry efekt otrzymano u chorych ze współistniejącą alergią (8 pacjentów).

W grupie 19 chorych ze współistniejącą astmą oskrzelową poprawa kliniczna nastąpiła w 13 przypadkach (72,2%) i była wyższa niż u chorych bez astmy (14 przypadków – 34,1%). Zaobserwowane różnice były statystycznie istotne (test χ^2 ; $p=0,01$).

W trakcie prowadzonego leczenia u dwóch pacjentów wystąpiło pieczenie w nosie, a u jednego przemijające krwawienia. Chorzy dość powszechnie skarżyli się natomiast na nieprzyjemne uczucie spływania leku do gardła bezpośrednio po jego aplikacji.

Omówienie

Choć w przeszłości z leczeniem polipów nosa nierozzerwalnie związany był zabieg chirurgiczny, to w ostatnich dekadach, również wśród rynchologów dominuje pogląd, że leczenie zachowawcze polipów należy uznać za podstawowy schemat postępowania terapeutycznego (Krzeski 1996). Postuluje się m.in., aby leczenie rozpocząć od podawania glikokortykosteroidów donosowych przez jeden miesiąc i dopiero jeżeli nie nastąpi poprawa, kierować chorego na zabieg operacyjny. W licznych publikacjach jest też wyrażany zgodny pogląd o konieczności podawania kortykosteroidów po zabiegu chirurgicznym, gdyż udowodniono, że zmniejsza to istotnie liczbę nawrotów schorzenia, występujących nawet po leczeniu w najlepszych ośrodkach (Virolainen i Puhakka 1980). Stanowisko to wydaje się oczywiste wobec niemożności wyeliminowania stanu zapalnego błony śluzowej w postępowaniu chirurgicznym (Holmberg i Karlsson 1996).

Ponieważ kortykosteroidy stanowią jedyną grupę leków, która jest w stanie zmniejszyć eozynofilię tkankową, przy możliwych do zaakceptowania działaniach niepożądanych, podjęto próby ich zastosowania w leczeniu polipów nosa. Skuteczność tej grupy leków w niektórych przypadkach jest tak duża, że pojawiło się nawet, będące

obecnie w powszechnym użyciu, pojęcie polipektomii farmakologicznej (Mygind i Lildholdt 1996). Skuteczność propionianu flutikazonu w leczeniu stanów zapalnych błony śluzowej nosa, powstałych na różnym tle, nie budzi wątpliwości i jest wyraźnie wyższa niż leków przeciwhistaminowych (Wiseman i Benfield 1997).

Według Myginda zasadnicze cele leczenia polipów nosa sprowadzają się do: usunięcia polipów i eliminowania objawów nieżyty nosa, poprawy oddychania przez nos i powonienia oraz do zapobiegania nawrotom polipów (Mygind i Lildholdt 1996). W dużym odsetku przypadków cele te są możliwe do zrealizowania za pomocą kortykosteroidoterapii jako leczenia samodzielnego bądź jako uzupełnienia zabiegu operacyjnego. Ten ostatni sposób jest najbardziej zalecany w leczeniu przewlekłych zapaleń zatok i polipów nosa (Ragab i in. 2004, Tuncer i in. 2003). Istnieją też dobrze kontrolowane badania, z których wynika, że w przypadku prawidłowo przeprowadzonego zabiegu FESS podawanie propionianu flutikazonu przez rok po operacji nie miało istotnego wpływu na częstość nawrotów (Dijkstra i in. 2004).

Na podstawie większości opracowań stwierdzić jednak można, że kortykosteroidoterapia jest ważną składową postępowania, szczególnie w przypadku polipów eozynofilowych, które z reguły lepiej reagują na ten sposób leczenia, co potwierdza również nasze badanie. Istotne znaczenie dla przeciwzapalnego działania kortykosteroidów ma też ich ujemny wpływ na procentowy udział zaaktywowanych form eozynofili (EG2+) obecnych w tkance polipa, co wydaje się nawet istotniejsze od wpływu na ich całkowitą liczbę (Hamilos i in. 1999, Kanai i in. 1994, Min i in. 1996). W badaniach *in vitro* propionian flutikazonu wyraźnie nasilał też apoptozę innych komórek prozapalnych (Saunders i in. 1999). W odniesieniu do polipów eozynofilowych nie wyjaśniono, co jest przyczyną gromadzenia się komórek kwasochłonnych w błonie śluzowej nosa.

W ostatnich latach pojawiły się przesłanki pozwalające wnioskować, że czynnikiem odpowiedzialnym za miejscową eozynofilię może być GM-CSF (Jankowski 1996). Ponieważ napływające eozynofile same są bogatym źródłem GM-CSF, dochodzi prawdopodobnie do powstania samonapędzającego się mechanizmu zapalnego (Jordan i in. 1995). Inne badania sugerują, że podobną funkcję może spełniać inny silny czynnik chemotaktyczny

wydzielany przez komórki śródbłonna i eozynofile, jakim jest RANTES (Allen i in. 1998). Synteza i wydzielanie GM-CSF, RANTES jest silnie hamowane przez leki steroidowe, takie jak flutikazon (Ohnishi i in. 1994). Poza wpływem na komórki kwasochłonne, leki te wywołują zmiany stężeń innych cytokin prozapalnych i mediatorów, choć w tym zakresie różni badacze otrzymywali odmienne wyniki. Powszechnie panuje na przykład pogląd, że stężenia eikozanoidów w tkance polipów nosa są podwyższone. Istnieją również badania, w których stwierdzono zjawisko odwrotne, a co więcej, wykazano, że stosowanie propionianu flutikazonu prowadziło do wzrostu stężeń PGE₂, PGD₂ i LTE₄. Nie wykazano przy tym wpływu podawanego steroidu na stężenie LTB₄ (Shahab i in. 2004). W innych badaniach nie udowodniono wpływu na ekspresję cząsteczki VCAM, TNF- α i IL-1 (Hamilos i in. 1999).

Obecnie miejscowe podawanie preparatów kortykosteroidowych wyparło prawie całkowicie inne formy ich aplikacji, choć co jakiś czas pojawiają się doniesienia o celowości stosowania ich w leczeniu polipów nosa w postaci doustnej (Camp i Clement 1994) lub domięśniowo (Elbrönd i in. 1991, Lildholdt i in. 1997). W niektórych pracach podkreśla się dużo większą skuteczność leków podawanych w ten sposób w odniesieniu do pewnych objawów, np. zaburzeń węchu, czy też zmian polipowatych w zatokach przynosowych (Camp i Clement 1994). Większość autorów jest jednak zdania, że ta forma terapii powinna być stosowana tylko w szczególnie zaawansowanych, wybranych przypadkach.

Mimo że próby donosowego podawania steroidów były podejmowane już przeszło pół wieku temu, to przełomem w tej dziedzinie stało się dopiero wprowadzenie w roku 1972 dwupropionianu beklometazonu. Beklometazon zrewolucjonizował zarówno leczenie astmy oskrzelowej, jak też schorzeń błony śluzowej nosa, w tym polipów (Deuschl i Drettner 1977, Mygind i in. 1978). Z czasem beklometazon został zastąpiony przez nowsze leki, cechujące się większym powinowactwem do receptora i znacznie ograniczonymi działaniami systemowymi. Lekami tymi były m.in.: Flunisolid (Syntaris) (Dingsr i in. 1985), Budesonid (Holopainen i in. 1982), Pirośluzan mometazonu (Modrzyński i in. 2001), a także Propionian flutikazonu (Flixonase) (Holmberg i in. 1997).

Poza testowaniem różnych typów steroidów przedmiotem badań były również poszukiwania najlepszej metody miejscowego podawania leku. Przypuszczano, że wyższą skuteczność uzyska się dzięki wprowadzeniu inhalatorów proszkowych. Przeprowadzone badania nie wykazały jednak jakiegokolwiek istotnej przewagi w efektywności leczenia prowadzonego z zastosowaniem turbuhalera w porównaniu z klasycznym dozownikiem typu MDI (Lildholdt i in. 1997, Tos i in. 1998). W ostatnim czasie firma GlaxoSmithKline wprowadziła do użytku preparat Flixonase Nasule w postaci jednorazowych plastikowych pojemniczków, z których lek wyciska się do nosa bezpośrednio w rejon kompleksu ujściowo-przewodowego. W pojedynczej ampułce znajduje się 400 mcg propionianu flutikazonu, a więc dawka znacznie przekraczająca dawkę znajdującą się w klasycznym sprayu Flixonase. Obecnie są już dostępne wyniki kilku dobrze kontrolowanych badań, które potwierdzają skuteczność tej formy leku, także w przypadku zaawansowanych przerostów polipowatych (Lund i in. 1998). Również wyniki naszej pracy zachęcają do stosowania tego preparatu. Badania porównawcze wykazują, że pozytywne efekty terapeutyczne po flutikazonie występują szybciej niż po beklometazonie, co nie wiąże się jednak z częstszym występowaniem działań niepożądanych, nawet w przypadku długotrwałego leczenia (Holmberg i in. 1997). Ważne jest m.in. to, że w przypadku stosowania Flixonase Nasule w zalecanych dawkach nie stwierdza się supresji osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, co może się zdarzyć np. podczas stosowania beklometazonu (Fowler i in. 2002).

Ostatnie badania wykazują też, że podawanie propionianu flutikazonu po zabiegu operacyjnym nie ma wpływu na częstość infekcji pooperacyjnych, co początkowo sugerowano (Mostafa 1996, Bross-Soriano i in. 2004.). Istniejące nieliczne prace wskazują przy tym, że stosowanie leku 2 razy dziennie może dawać lepszy wynik niż podawanie 1 raz na dzień (Penttila i in. 2000). Przewaga podawania 2 razy dziennie ujawniała się szczególnie w obserwacji bezpośredniej wielkości polipa, mając mniejszy wpływ na oceniane przepływy nosowe (Holmstrom 1999).

Oczywiście skuteczność nawet tak dobrego leku, jak propionian flutikazonu, jest daleka od doskonałości, co potwierdza zarówno nasze badania, jak też badania innych autorów. W badaniu

Keitha np. skuteczność leku w ocenie subiektywnej pacjentów i na podstawie oceny drożności nosa (NPIF) wynosiła 55% i była wyższa niż skuteczność stwierdzana na podstawie samego badania rynoskopowego (27%) (Keith i in. 2000). Niewątpliwie lepsze efekty uzyskuje się, jeżeli kortykosteroidy zastosuje się odpowiednio wcześniej, zanim w polipie dojdzie do rozwoju zmian włóknistych. Propionian flutikazonu nie ma bezpośredniego wpływu na zawartość kolagenu w polipie, jednak poprzez hamowanie syntezy IL-11 i IL-17 może zmniejszyć jego wytwarzanie (Molet i in. 2003). Lek wpływa również na liczbę fibroblastów w tkance polipa oraz na ich aktywność, co zapobiega remodelingowi (Silvestri i in. 2002, Ostwald i in. 2003). Poza tym istnieje też grupa polipów eozynofilowych, które niezadawalająco reagują na leczenie kortykosteroidami, nawet we wczesnej fazie rozwoju. Przypuszczalnie zjawisko oporności na leki może wiązać się m.in. z obniżoną ekspresją receptorów steroidowych (GRbeta). W przypadku ich większej koncentracji

wskutek kortykosteroidoterapii dochodzi do wyraźniejszego zmniejszenia ilości pobudzonych eozynofilów (EG2+), limfocytów CD4+ oraz VCAM-1. Zmniejsza się również ilość komórek wytwarzających IL-4, IL-5 i IL-13 (Hamilos i in. 2001).

W wielu opracowaniach udowodniono, że współistnienie polipów nosa oraz alergii atopowej nie wiąże się ze sobą przyczynowo, lecz ma raczej charakter przypadkowej koincydencji, i że alergia nie usposabia do powstawania polipów (Bernstein i in. 1995). Potwierdza to również nasze badanie, w którym alergia wystąpiła jedynie w kilku przypadkach. Warto zauważyć, że w tej niewielkiej podgrupie pacjentów wyniki leczenia polipów były bardzo dobre.

Wnioski

1. Preparat Flixonase Nasule okazał się skuteczny w leczeniu polipów nosa u prawie połowy przebadanych pacjentów.
2. Działania niepożądane były rzadkie i miały niewielkie natężenie. ●

- Allen J.S. i in. (1998) Characterization of the eosinophil chemokine RANTES in nasal polyps. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 107, 5 Pt 1, 416.
- Bernstein J.M., Gorfien J., Noble B. (1995) Role of allergy in nasal polyposis: a review. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 113, 6, 724.
- Bross-Soriano D., Arrieta-Gomez J.R., Prado-Calleros H. (2004) Infections after endoscopic polypectomy using nasal steroids. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 130, 3, 319-322.
- Camp C., Clement P.A. (1994) Results of oral steroid treatment in nasal polyposis. *Rhinology* 32, 1, 5.
- Deuschl H., Drettner B. (1977) Nasal polyps treated by beclomethasone nasal aerosol. *Rhinology* 15, 1, 17.
- Dijkstra M.D., Ebbens F.A., Poublon R.M., Fokkens W.J. (2004) Fluticasone propionate aqueous nasal spray does not influence the recurrence rate of chronic rhinosinusitis and nasal polyps 1 year after functional endoscopic sinus surgery. *Clin. Exp. Allergy* 34, 9, 1395-1400.
- Dingsr G., Kramer J. i in. (1985) Flunisolide nasal spray 0,025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized, double blind, parallel, placebo controlled study. *Rhinology* 23,1, 49.
- Drake Lee A.B. (1994) Medical treatment of nasal polyps. *Rhinology* 32,1, 1.
- Elbrönd O., Felding J.U., Gustavsen K.M. (1991) Acoustic rhinometry used as a method to monitor the effect of intramuscular injection of steroid in the treatment of nasal polyps. *J. Laryngol. Otol.* 105, 3, 178.
- Fowler P.D., Gazis A.G., Page S.R., Jones N.S. (2002) A randomized double-blind study to compare the effects of nasal fluticasone and betamethasone on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and bone turnover in patients with nasal polyposis. *Clin. Otolaryngol.* 27, 6, 489-493.
- Hamilos D.L., Leung D.Y., Muro S., Kahn A.M., Hamilos S.S., Thawley S.E., Hamid Q.A. (2001) GRbeta expression in nasal polyp inflammatory cells and its relationship to the anti-inflammatory effects of intranasal fluticasone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 108, 1, 59-68.
- Hamilos D.L., Thawley S.E., Kramper M.A., Kamil A., Hamid Q.A. (1999) Effect of intranasal fluticasone on cellular infiltration, endothelial adhesion molecule expression, and proinflammatory cytokine mRNA in nasal polyp disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 103, 1 Pt 1, 79-87.
- Holmberg K., Juliusson S., Balder B., Smith D.L., Richards D.H., Karlsson G. (1997) Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal polyposis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 78, 3, 270-276.
- Holmberg K., Karlsson G. (1996) Nasal polyps: medical or surgical management? *Clin. Exp. Allergy* 26, suppl. 3, 23.
- Holmstrom M. (1999) Clinical performance of fluticasone propionate nasal drops. *Allergy* 54, suppl. 53, 21-25.
- Holopainen E., Grahne B., Malmberg H. i in. (1982) Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *Eur. J. Respir. Dis.* 122, suppl., 221.
- Jankowski R. (1996) Eosinophils in the pathophysiology of nasal polyposis. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 116, 2, 160.
- Johansen L., Illlum P., Kristensen S., Winther L., Petersen S., Synnerstad B. (1993) The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium-sized nasal polyps, *Clin. Otolaryngol.* 18, 524-527.
- Jordan M. i in. (1995) Nasal polyposis a model of chronic inflammation. *Astma and Rhinitis.* Blackwell Scientific Publication.
- Kanai N., Denburg J., Jordana M., Dolovich J. (1994) Nasal polyp inflammation. Effect of topical nasal steroid. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150, 4, 1094.
- Keith P., Nieminen J., Hollingworth K., Dolovich J. (2000) Efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microgram once daily compared with placebo for the treatment of bilateral polyposis in adults. *Clin. Exp. Allergy* 30, 10, 1460-1468.
- Krzeski A. (1996) Leczenie chirurgiczne polipów nosa. *Alergia Astma Immunologia* 3, 134.
- Lildholdt T., Rundcrantz H., Bende M., Larsen K. (1997) Glucocorticoid treatment for nasal polyps. The use of topical budesonide powder, intramuscular betamethasone, and surgical treatment. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 123, 6, 595.
- Lund V.J., Flood J., Sykes A.P., Richards D.H. (1998) Effect of fluticasone in severe polyposis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 124, 5, 513-518.
- Min Y.G., Kim Y.J., Yun Y.S. (1996) Distribution of eosinophil granule proteins in nasal mucosa of atopic patients with nasal polyposis. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 58, 2, 82.
- Modrzyński M., Zawisza E., Rapijko P. (2001) Ocena skuteczności donosowej formy pirośluzanu metazonu (Nasonex) w leczeniu polipów nosa. *Pol. Merk. Lek.* 10, 59, 357-360.
- Molet S.M., Hamid Q.A., Hamilos DL. (2003) IL-11 and IL-17 expression in nasal polyps: relationship to collagen deposition and suppression by intranasal fluticasone propionate. *Laryngoscope* 113, 10, 1803-1812.
- Mostafa B.E. (1996) Fluticasone propionate is associated with severe infection after endoscopic polypectomy. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 122, 7, 729-731.
- Mygind N. (1979) Nasal allergy. Oxford, Blackwell Scientific Publications.
- Mygind N., Lildholdt T. (1996) Nasal polyps treatment: medical management. *Allergy Asthma Proc.* 17, 5, 275.
- Mygind N., Sörensen H., Pedersen C.B. (1978) The nasal mucosa during long-term treatment with beclomethasone dipropionate aerosol. A light-and scanning electron microscopic study of nasal polyps. *Acta Otolaryngol. (Stockh.)* 85, 5-6, 437.
- Ohnishi M., Takizawa R., Ohkubo K., Yokosima K., Okuda M., Yagi T. (1994) Fluticasone propionate reduced the production of GM-CSF, IL-6 and IL-8 generated from cultured nasal epithelial cells (abstract). *Alerugi.* 43, 3, 441-447.
- Ostwald J., Graumuller S., Dommerich S., Hoff M. (2003) Influence of rhinologic usual and unusual drugs on fibroblasts from nasal polyps in cell culture. *Laryngorhinotologie* 82, 6, 408-415.
- Penttila M., Poulsen P., Hollingworth K., Holmstrom M. (2000) Dose-related efficacy and tolerability of fluticasone propionate nasal drops 400 microg once daily and twice daily in the treatment of bilateral nasal polyposis: a placebo-controlled randomized study in adult patients. *Clin. Exp. Allergy* 30, 1, 94-102.
- Ragab S.M., Lund V.J., Scadding G. (2004) Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* 114, 5, 923-930.
- Saunders M.W., Wheatley A.H., George S.J., Lai T., Birchall M.A. (1999) Do corticosteroids induce apoptosis in nasal polyp inflammatory cells? In vivo and in vitro studies. *Laryngoscope* 109, 5, 785-790.
- Settipane G.A. (1987) Nasal polyps: epidemiology, pathology, immunology and treatment. *Am. J. Rhinol.* 1, 119.
- Shahab R., Phillips D.E., Jones A.S. (2004) Prostaglandins, leukotrienes and perennial rhinitis. *J. Laryngol. Otol.* 118, 7, 500-507.
- Silvestri M., Sabatini F., Scarso L., Cordone A., Dasic G., Rossi G.A. (2002) Fluticasone propionate downregulates nasal fibroblast functions involved in airway inflammation and remodeling. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 128, 1, 51-58.

-
- Tos M., Svendstrup F., Arndal H. i in. (1998) Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am. J. Rhinol.* 12, 3, 183.
 - Tuncer U., Soylu L., Aydogan B., Karakus F., Akcali C. (2003) The effectiveness of steroid treatment in nasal polyposis. *Auris. Nasus Larynx.* 30, 3, 263-268.
 - Virolainen E., Puhakka H. (1980) The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the recurrence of nasal polyps after ethmoidectomy. *Rhinology* 18, 1, 9.
 - Wiseman L.R., Benfield P. (1997) Intranasal fluticasone propionate. A reappraisal of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of rhinitis. *Drugs* 53, 5, 885-907.
 - Zeiger R.S. (1989) Allergic and nonallergic rhinitis: classification and pathogenesis. Part I. Allergic rhinitis. *Am. J. Rhinol.* 3, 22, 40.

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