

# Znaczenie stanów zapalnych błony śluzowej nosa w astmie oskrzelowej

Importance of allergic rhinitis in a patient with asthma

Bolesław Samoliński<sup>1,2</sup>, Adam Sybilski<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

<sup>2</sup>Zakład Alergologii i Immunologii SPCSK w Warszawie, kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Bolesław Samoliński

<sup>3</sup>Oddział Chorób Dziecięcych i Noworodkowych, Centralny Szpital Kliniczny MSWiA w Warszawie, ordynator Oddziału: dr n. med. Adam Sybilski

Post Dermatol Alergol 2010; XXVII, 3: 223–229

## Streszczenie

Od wielu lat wiadomo, że zapalenie błony śluzowej nosa istotnie wpływa na przebieg astmy oskrzelowej. Potwierdzają to wyniki wielu badań epidemiologicznych oraz fizjologiczne i patofizjologiczne związki między górnymi a dolnymi drogami oddechowymi. Autorzy potwierdzają istotny wpływ leczenia nieżytów nosa na przebieg astmy oskrzelowej, świadczy to o często występującym, równoległym współistnieniu dwóch chorób. Autorzy niniejszego opracowania prezentują najnowsze doniesienia i obecny stan wiedzy na temat znaczenia stanu zapalnego nosa w astmie oskrzelowej.

**Słowa kluczowe:** atopowy nieżyt nosa, astma, patomechanizm, leczenie.

## Abstract

For a few years, it has been known that rhinitis plays an important role in the outcome of asthma. Numerous epidemiological data confirm that fact. The upper and lower respiratory tract have a similar structure – this is a fact supporting the above hypothesis. The treatment of atopic rhinitis is successful in asthma because these two diseases frequently coexist. The author presents fresh data and current opinions on the importance of atopic rhinitis and bronchial hypersensitivity.

**Key words:** atopic rhinitis, asthma, pathomechanism, treatment.

## Wprowadzenie

Wpływ zapalenia nabłonka nosa na przebieg astmy oskrzelowej (AO) znajduje uzasadnienie zarówno w fizjologicznych związkach między górnym i dolnym odcinkiem drogi oddechowej, jak i w patomechanizmie reakcji zapalnej. Zjawisko współwystępowania obu schorzeń, doskonale udowodnione epidemiologicznie, nie dotyczy jednak wszystkich rodzajów zapalenia dróg oddechowych. Wzajemne zależności nieżytów nosa (NN) i astmy obserwuje się przede wszystkim, a być może wyłącznie, w procesach chorobowych,

u podłoża których stwierdza się generowane przez komórki eozynofilowe odczyny zarówno w podścielisku nabłonka nosa, jak i śluzówki drzewa oskrzelowego. Poniższy przegląd danych z piśmiennictwa poświęconych temu zagadnieniu ma na celu przedstawienie aktualnego stanu wiedzy oraz rozwianie niektórych mitów. Może to pomóc w wytyczeniu prawidłowej drogi postępowania zarówno w profilaktyce rozwoju astmy u chorego, u którego stwierdzono NN, jak i w sytuacji, gdy już współwystępują obie jednostki chorobowe.

---

**Adres do korespondencji:** Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

## Epidemiologia

Dyskusja nad częstością współwystępowania NN i AO ma odzwierciedlenie w wielu publikacjach powstałych od początku lat 80. ubiegłego wieku do dnia dzisiejszego. W badaniach przeprowadzonych przez Evansa w latach 1965–1984 za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy w grupie 478 chorych wykazały, że *rhinitis* towarzyszy AO o podłożu alergicznym u 99% dorosłych oraz u 93% młodych osób [1]. Z badań Blaira i Settupane'a wynika, że AO występowała u 38% chorych z alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa, podczas gdy w populacji ogólnej częstość występowania astmy wynosiła w owym czasie jedynie 3–5% [2, 3]. Włoskie analizy epidemiologiczne wskazują na współwystępowanie NN i AO na poziomie 60%, przy czym osoby z NN wykazują 8-krotnie większe ryzyko wystąpienia astmy niż osoby bez NN [4]. Z kolei na podstawie badania ISSAC Vitalpur i wsp. wykazali, że NN jest czynnikiem 4-krotnie zwiększającym ryzyko wystąpienia astmy u dzieci, prowadzącym do częstszych hospitalizacji na oddziałach intensywnej opieki medycznej, szczególnie w grupie osób, w której NN nie były leczone [5]. Obserwacja Settupane'a i wsp. trwająca 23 lata sugeruje, że w grupie osób z NN późniejszy rozwój astmy jest 3,5-krotnie częstszy w porównaniu z grupą osób, która w dzieciństwie nie miała NN [6].

Analiza oparta na grupie 9522 dzieci z AO wykazała, że współistnienie NN zwiększa o 50% liczbę wizyt w gabinetach lekarskich ( $p < 0,0001$ ) oraz odpowiada za 3-krotnie częstsze hospitalizacje na oddziałach intensywnej opieki medycznej ( $p < 0,0001$ ), a także wyższe koszty leczenia, niezależnie od stopnia nasilenia astmy [7].

Kluczowe znaczenie ma publikacja Leynaerta i wsp. [8] oparta na badaniu osób w wieku 20–44 lata (*European Respiratory Health Survey*). Na podstawie zbiorczego zestawienia badań przeprowadzonych na początku lat 90. XX w. w grupie liczącej 90 478 osób z Hiszpanii, Włoch, Francji, Beneluksu, Wielkiej Brytanii, Skandynawii, Australii z Nową Zelandią i Stanów Zjednoczonych stwierdzono, że astma bez współtowarzyszącego NN występuje u 1–6%, a astma z NN u 7,6–22,6% populacji. Nieżyt nosa bez astmy zanotowano u 10,5–36,2% osób badanych, ale wśród astmatyków aż u 50–77,1%. Iloraz szans współwystępowania obu jednostek chorobowych wyniósł 7,03 [przedział ufności (*confidence interval* – CI) 6,25–7,9,  $p < 0,001$ ]. W drugiej edycji badania (koniec lat 90. ubiegłego wieku) astmę bez NN stwierdzono u 2%, a z NN u 13,4% badanej populacji (ponad 6-krotna różnica!). U 71% chorych współwystępowała astma i NN. Nadreaktywność oskrzeli stwierdzono u 9,5% badanych bez NN i 25,3% z NN. Wśród osób z wykluczoną AO ryzyko wystąpienia nadreaktywności oskrzeli stwierdzono u 19,3% osób z NN i 8,3% osób bez NN. Związek między AO i NN był większy w grupie badanych, w której nie stwierdzono nadwrażliwości atopowej. Autorzy wnioskowali, że najistotniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju AO jest właśnie NN, szczególnie w grupie wyka-

zującej nadreaktywność oskrzeli. Według badaczy dużo mniejsze znaczenie miały takie czynniki, jak: immunoglobuliny E (IgE), rodzinny wywiad występowania astmy i uczulenia na alergeny. Potwierdzono również mało istotną rolę alergenów pyłków roślin letnich w rozwoju astmy, w przeciwieństwie do alergenów odzwierzęcych i pleśniowych [8].

Również Gautrin i wsp. w prospektywnych 3-letnich obserwacjach dotyczących 769 studentów stwierdzili, że podstawowym czynnikiem predysponującym do rozwoju astmy jest występowanie *Rhinoconjunctivitis*, szczególnie wśród osób z nadreaktywnością oskrzeli. Atopia nie miała istotnego znaczenia predykcyjnego [9].

Występowanie równoległych zmian zapalnych w dolnych i górnych drogach oddechowych jest przedmiotem wielu doniesień. Stwierdzono, że nadwrażliwość oskrzeli wykazuje odwrotną korelację z eozynofilią nosową i ekspresją międzykomórkowej cząsteczki adhezyjnej 1 (*intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1) nabłonka nosowego [10].

## Fizjologiczne związki między górnymi i dolnymi drogami oddechowymi

Nos, dzięki swoim właściwościom, stwarza odpowiednie warunki homeostatyczne dla oskrzeli, kontrolując temperaturę, wilgotność i zanieczyszczenie wdychanego powietrza. Generuje 50% więcej oporów dla przepływu powietrza niż oddychanie ustami u osób zdrowych, co prowadzi do 10–20% większej podaży tlenu i jego wychwytu w płucach.

Budowa anatomiczna oraz histologiczna jam nosowych i oskrzeli wskazuje z jednej strony na ich wspólnotę czynnościową, natomiast z drugiej wyznacza różnice implikujące odmienny wpływ substancji czynnych farmakologicznie na nos i oskrzela. W oskrzelach występuje mięśniówka gładka odpowiedzialna za ich skurcz. Nie ma jej w błonie śluzowej nosa. Z kolei w warstwie podśluzowej jam nosowych znajdują się naczynia pojemnościowe, których nie ma w oskrzelach. Zastój krwi w naczyniach pojemnościowych prowadzi do obrzęku błony śluzowej nosa i jego blokady, co determinuje stopień przepływu powietrza. Obserwuje się również fizjologiczne naprzemienne po lewej i prawej stronie zmniejszenie i powiększenie jam nosowych, zwane cyklem nosowym. Zjawisko to nie występuje w oskrzelach, których przekrój jest stały, i zmniejszenie jej jest świadectwem patologii.

Obecność receptorów  $\alpha 1$  i  $\alpha 2$  w nabłonku nosa wpływa w istotny sposób na napięcie i wypełnienie naczyń pojemnościowych. Leki oddziałujące na receptor  $\beta$  praktycznie nie odgrywają roli w leczeniu NN, natomiast mają istotne znaczenie rozkurczowe w terapii astmatycznego skurczu oskrzeli. Nie stwierdza się przy tym istotnych różnic w budowie nabłonka jam nosowych i drzewa oskrzelowego.

Błona śluzowa nosa jest bogato unerwiona przez czuciowe włókna nerwu trójdzielnego, których podrażnianie

drogą eferentą jest przekazywane na włókna układu przywspółczulnego i współczulnego. Cholinergiczne włókna przywspółczulnej części nerwu błędnego stanowią ramię zstępujące łuku odruchowego prowadzącego również do skurczowej reakcji oskrzelowej i tym samym do wzrostu oporu oskrzelowego. Kauffman i wsp. wywołali skurcz oskrzeli aplikacją donosową cząsteczek silikonu. Odruch ten znosi resekcja nerwu trójdzielnego oraz ogólnoustrojowe podanie atropiny. Miejscowe znieczulenie błony śluzowej nosa lub blokada cholinergiczna wywołana inhalacją bromku ipratropium znosi wzrost oporu oskrzelowego wywołanego drażnieniem błony śluzowej nosa zimnym powietrzem [11, 12].

### Patofizjologiczne związki między górnymi i dolnymi drogami oddechowymi

Donosowa aplikacja histaminy powoduje zmniejszenie nasilonej objętości wydechowej 1-sekundowej (*forced expiratory flow in first second* – FEV<sub>1</sub>), choć nie stwierdza się za pomocą znaczników radioaktywnych jej penetracji do drzewa oskrzelowego [13]. Corren i wsp. natomiasz zanotowali pojawienie się nadreaktywności oskrzeli po donosowej próbie alergenowej w sezonowym alergicznym NN z AO. Nie stwierdzili przy tym przedostawania się alergenów do płuc [14].

Downie i wsp. wykazali, że 1/3 chorych z NN bez AO ma cechy nadreaktywności oskrzeli oraz 46,5% osób z NN miało jednocześnie nasilenie objawów nosowych i oskrzelowych [15]. Obrzęk błony śluzowej nosa koreluje z objawami astmy u chorych z AO i NN w porównaniu z grupą kontrolną [16]. Występuje wprost proporcjonalna zależność między nasileniem objawów NN i objawów AO w przebiegu pyłkowicy [17]. Ciprandi i wsp. opisali występowanie ujemnej zależności między eozynofilią nosową i przepływanymi nosowymi a FEV<sub>1</sub> [18]. Wyniki badania stężenia wydychanego z płuc tlenku azotu (eNO), markera procesu zapalnego, wykazały, że stanem zapalnym nabłonka nosa towarzyszą nieme klinicznie odczyny oskrzelowe [15]. Stężenie eNO jest większe w alergicznych NN niż niealergicznym NN [19]. W AO stężenie eNO jest duże, a w NN małe ( $p = 0,006$ ). Po prowokacji alergenowej dooskrzelowej u osób z NN bez astmy następuje jednak zwiększenie stężenia eNO do wartości prawie równych w czynnej astmie. Zjawisku temu towarzyszy również zmniejszenie wartości parametrów spirometrycznych i wzrost nadreaktywności oskrzeli. Obserwuje się więc uwrażliwienie nabłonka oskrzeli na alergeny również u chorych z czystym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa bez towarzyszących objawów zapalnych oskrzeli. Odczyn ten ma charakter późny, choć częściowe nasilenie zwiększenia eNO w grupie NN jest obserwowane już w 1. godz. [20].

U osób z NN bez AO po prowokacji alergenowej po 6 godz. stwierdza się: nadreaktywność oskrzeli, wzrost eozynofilowego białka kationowego (*eosinophil cationic protein* – ECP), eozynofilii we krwi oraz ECP w płwocinie

[21]. Prowokacja alergenowa do oskrzela segmentowego powoduje wystąpienie odczynu zapalnego w obrębie nabłonka nosa [22], podobnie jak prowokacja donosowa powoduje zwiększenie stężenia cząsteczek adhezyjnych w nabłonku nosa i oskrzelach [23].

Obserwuje się więc zarówno reakcję oskrzelową na prowokację donosową, jak i reakcję nosową na prowokację dooskrzelową. Przeniesienie procesu zapalnego z jednej części dróg oddechowych do innej ma jednak charakter późny.

Od dawna próbowano wyjaśnić związek przyczynowo-skutkowy wspólnego zapalenia dróg oddechowych. Dawne teorie dotyczące zespołu zatokowo-oskrzelowego jako przyczynę podają mechaniczne przeniesienie procesów zapalnych, będące skutkiem splywania wydzieliny po tylnej ścianie gardła do drzewa oskrzelowego [24, 25]. Jednak Bardin i wsp. ich nie potwierdzili [26]. Wykorzystując znacznik radioizotopowy aplikowany do zatoki szczękowej podczas punkcji terapeutycznych, w ciągu kolejnych 24 godz. nie zaobserwowali jego obecności w drzewie oskrzelowym.

Z kolei badania na zwierzętach, polegające na podaniu królikom do zatoki czynnika C5a układu dopełniacza, wywoływały zwiększoną reaktywność drzewa oskrzelowego na prowokację histaminową. Nadwrażliwość oskrzeli nie występowała jednak po założeniu intubacji blokującej drenaż zapalnej wydzieliny z górnych dróg oddechowych poprzez krtań do oskrzeli, a także po ułożeniu zwierząt w pozycji do góry nogami [27].

Występowanie tych samych mediatorów i komórek zapalnych w obrębie górnych i dolnych dróg oddechowych przemawia za wspólnym mechanizmem procesu zapalnego w astmie i NN. Nieznana była jednak droga jego przenoszenia. Czy mediatory reakcji zapalnych są przenoszone w obrębie dróg oddechowych, czy występują niezależnie? Durham i wsp. na podstawie badań ekspresji RNA dla IgE wykazali, że immunoglobulina ta jest syntetyzowana lokalnie w miejscu próby prowokacyjnej [28]. Efekt ten znoszą miejscowo podawane steroidy. Należy więc sądzić, że decydujące znaczenie w rozwoju zapalenia eozynofilowego mają miejscowe reakcje antygen–przeciwciała.

Obrzęk oraz nadmierna ilość wydzieliny towarzyszące stanom zapalnym błony śluzowej nosa powodują blokadę przewodów nosowych i zmieniają tor oddechowy na ustny, co prowadzi do bezpośredniej penetracji alergenów do płuc. Dochodzi do alergicznych reakcji zapalnych w obrębie drzewa oskrzelowego. Wdychane przez jamę ustną powietrze nie jest odpowiednio ogrzane, nawilżone, a także zawiera znacznie większe ilości zanieczyszczeń i alergenów. Shturman-Ellstein i wsp. potwierdzają, że ustny tor oddychania powoduje zaostrzenia w przebiegu AO wywoływanej przez wysiłek fizyczny [29]. Także wyniki badań Griffina i wsp. [30] udowadniają, że nosowy tor oddychania łagodzi objawy AO.

Inny mechanizm istotnie wpływający na przeniesienie procesów zapalnych wykazano w badaniach Beeha i wsp.

[31] oraz w eksperymentach na zwierzętach przeprowadzonych przez Dueza i wsp. [32]. Po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem następuje zwiększenie poziomu interleukiny 5 (IL-5) w surowicy. Jej transport do innych narządów, szpiku i krwiobieg płucny najprawdopodobniej jest odpowiedzialny za późną fazę reakcji: nacieki eozynofilowe, eozynofilię w płwocinie, wzrost ECP, a co za tym idzie – za nadreaktywność oskrzeli i zwiększenie stężenia eNO. Model zwierzęcy dodatkowo dostarcza informacji o możliwej drodze limfatycznej rozprzestrzenienia się IL-5, gdyż jej duże wartości obserwowano w piersiowych węzłach chłonnych w ciągu 24 godz. po donosowej próbie prowokacyjnej z alergenem u myszy.

Corren i wsp. dowodzą, że ujawnienie cech astmy zależy od stopnia nasilenia procesów zapalnych. Chorzy manifestujący tylko NN mają mniejsze odczyny immunologiczne w wyniku ekspozycji alergenowej niż osoby, które mają równoczesną manifestację kliniczną NN i astmy [33]. Na poziomie molekularnym proces ten jest bardzo złożony i wieloczynnikowy.

### Wpływ leczenia nieżytów nosa na przebieg astmy

W 1984 r. Henriksen i Wenzel zauważyli istotny wpływ glikokortykosteroidów donosowych na przebieg astmy [34]. Po 4 tyg. podawania donosowo beklometazonu nadwrażliwość oskrzeli ustąpiła w znacznym stopniu. Analogiczne obserwacje poczynili Welsh i wsp. podczas leczenia pyłkowicy wywołanej uczuleniem na ambrozię [35]. Aplikowane donosowo glikokortykosteroidy powodowały poprawę przebiegu towarzyszącej łagodnej AO o podłożu alergicznym. W 1992 r. Corren i wsp. stwierdzili, że przedsezonowe leczenie alergicznego zapalenia błony śluzowej nosa donosowym dipropionianem beklometazonu wpływa na zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli w szczycie sezonu [36]. Według Watsona, mimo że do ptuc przeniknęło niecałe 2% podawanego beklometazonu, nadwrażliwość oskrzeli znacznie się zmniejszyła [37].

Poprawa przebiegu AO i redukcja nadwrażliwości oskrzeli wiążą się więc ze skuteczną terapią nieżytu górnych dróg oddechowych, a nie z bezpośrednim działaniem leku w obrębie drzewa oskrzelowego. Należało jednak odpowiedzieć na pytanie: czy donosowe stosowanie glikokortykosteroidów w AO ma istotne znaczenie dla poprawy jakości monitorowania jej przebiegu? W wielu publikacjach udowodniono ich korzystny wpływ na zapalenie alergiczne nabłonka nosa [38, 39]. Czy to oznacza, że podczas leczenia astmy należy wdrożyć jednoczesne leczenie NN, nawet jeśli nie stwierdza się ich klinicznych objawów?

Adams i wsp. na podstawie 3-letniej obserwacji 13 844 osób z AO wykazali, że niestosowanie glikokortykosteroidów donosowych jest przyczyną zwiększenia częstości hospitalizacji od 30% do 50% (iloraz szans 0,52–0,66). Liczba hospitalizacji znacznie się zmniejsza wraz z liczbą przepisywanych rocznie recept na donosowe glikokortykoste-

roidy. Ryzyko względne zmniejszyło się do 0,50 przy 3 lub więcej preskrypcjach rocznie [40]. W publikacji zespołu Correna najlepsze wyniki profilaktyki hospitalizacji z powodu astmy z zastosowaniem farmakoprofilaktyki leczenia NN uzyskano, stosując glikokortykosteroidy donosowe odrębnie lub w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi [41].

Efekty terapeutyczne leków przeciwhistaminowych w astmie są bardzo słabe. Niemniej jednak na podstawie wyników badania ETAC można stwierdzić, że mają one pewne zastosowanie w farmakoprofilaktyce AO, gdyż zmniejszają prawie o 50% pojawienie się jej jako kolejnego kroku w „marszu alergicznym” u dzieci cierpiących na atopowe zapalenie skóry [42]. Czy podobne wnioski można wyciągnąć na temat roli leków przeciwhistaminowych w leczeniu NN i towarzyszącej AO? Mimo bardzo ważnej roli histaminy w patogenezie skurczu oskrzeli, leki przeciwhistaminowe mają niewielki i jedynie przejściowy wpływ na funkcję dolnego odcinka dróg oddechowych. Grant i wsp. po podaniu cetyryzyny u pacjentów z sezonowym *rhinitis allergica* i astmą uzyskali jednak wyraźną poprawę w kontroli przebiegu AO [43]. Podobnie Corren i wsp. po zastosowaniu loratadyny łącznie z pseudoefedryną u chorych z sezonowym nieżytem alergicznym błony śluzowej nosa i AO uzyskali zniesienie objawów astmy, poprawę parametrów szczytowego pomiaru wydechu (PEF) i FEV<sub>1</sub> w badaniach spirometrycznych [44].

Mediatorowy mechanizm reakcji zapalnych jest taki sam w obrębie całego układu oddechowego. Ostatecznie pojawiające się objawy kliniczne są jednak różne, co jest skutkiem anatomicznych i histologicznych odmienności obu regionów dróg oddechowych.

Pozytywne wyniki obserwuje się po zastosowaniu preparatów cholinergicznym, które w AO odpowiadają głównie za relaksację mięśniówki oskrzeli, natomiast aplikowane miejscowo na błonę śluzową nosa hamują sekrecję gruczołów śluzowych. Grossman zastosował donosowy preparat 0,03% bromku ipratropium u 285 pacjentów z przewlekłym niealergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i wykazał, że jest on szczególnie efektywny w zwalczaniu wodnistego kataru (poprawę stwierdzono u 94% pacjentów) [45]. Zmniejszone zostały dawki pozostałych leków, tzn. leków przeciwhistaminowych,  $\alpha$ -mimetyków oraz donosowych glikokortykosteroidów. Nie zaobserwowano poważnych, ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Najczęściej występującymi miejscowymi objawami niepożądanymi były suchość błony śluzowej nosa (10%) oraz krwawienia z nosa (4%). Mygind i Borum po przeanalizowaniu wyników 9 badań klinicznych sprawdzających działanie bromku ipratropium w NN zauważyli jednak, że lek ten jest skuteczny w redukcji wodnistej wydzieliny, natomiast nie ma wpływu na redukcję napadów kichania i złagodnienie blokady przewodów nosowych [45–47].

Jedną z najnowszych grup leków przeciwzapalnych są antagonisty leukotrienów. Mechanizm ich działania pole-

ga na hamowaniu syntezy leukotrienów z kwasu arachidonowego lub blokowaniu receptorów dla leukotrienów w tkankach docelowych, np. mięśniówce gładkiej oskrzeli. Leukotrieny są prozapalnymi mediatorami odgrywającymi ważną rolę w patomechanizmie astmatycznego skurczu oskrzeli, wzroście przepuszczalności naczyń oraz hipersekrecji śluzowej wydzieliny w drogach oddechowych. Wyniki wielu badań klinicznych dowodzą, że antyleukotrieny są skuteczne w leczeniu AO. Odpowiadają m.in. za relaksację mięśniówki gładkiej drzewa oskrzelowego [48, 49]. Ulualp i wsp., badając skuteczność leków antyleukotrienowych u chorych z objawami triady aspirynowej, wykazali, że terapia antyleukotrienowa może być pomocna, jeżeli mimo leczenia chirurgicznego zapalenia zatok utrzymują się objawy przewlekłego nieżyty błony śluzowej nosa i zatok przynosowych [50]. Meltzer i wsp. w badaniu w grupie pacjentów z sezonowym alergicznym zapaleniem błony śluzowej nosa i spojówek porównali efekty terapeutyczne zastosowania loratadyny, montelukastu, loratadyny łączonej z montelukastem oraz placebo [51]. Najbardziej skuteczna w zwalczaniu objawów *rhinoconjunctivitis* okazała się terapia obydwoma preparatami (loratadyna + montelukast). Doskonałe doniesienie autorstwa polskich uczonych – Kurowskiego i wsp. – dokumentuje farmakoprofilaktyczne znaczenie połączonego stosowania leków antyleukotrienowych i przeciwhistaminowych (montelukastu i cetyryzyny) w przedsezonowym leczeniu pyłkowicy [52].

Według Philipa i wsp. montelukast poprawiał objawy NN w ciągu dnia oraz samopoczucie podczas spoczynku nocnego. Był skuteczny w umiarkowanej astmie z towarzyszącym NN. Poprawiał jakość życia w objawach *rhinoconjunctivitis* [53].

Istotne dla wskazania roli preparatów antyleukotrienowych w terapii astmy z NN okazało się badanie *Compact*. Porównano dawkę 1600 mg budesonidu z 800 mg budesonidu wraz z 10 mg montelukastu, uzyskując na podstawie badania PEF porównywalny efekt w obu grupach [54]. Szczegółowa analiza wykazała, że w grupie osób z astmą i towarzyszącym NN istotnie korzystniejszy przebieg kliniczny obserwowano przy jednoczesnym stosowaniu montelukastu z 800 mg budesonidu niż przy stosowaniu samego budesonidu w podwójnej dawce 1600 mg. Co ciekawe, obserwacji tej nie potwierdzono wśród chorych na astmę bez NN. Generalnie więc u osób z astmą i współistniejącym alergicznym NN dodanie montelukastu do budesonidu pozwoliło na zmniejszenie dawki wziewnego glikokortykosteroidu, przynosząc jednocześnie lepszy efekt kliniczny w przebiegu astmy i NN [53, 54]. Podobne wyniki uzyskali Busse i wsp., badając podczas pylenia uczulających alergenów pyłkowych skuteczność montelukastu w sezonowym alergicznym NN u chorych z przewlekłą AO [55].

Na podstawie przedstawionego przeglądu piśmiennictwa należy podkreślić istotną rolę leków antyleukotrienowych w leczeniu NN współistniejących z astmą. Meta-

analiza przeprowadzanych dotychczas badań klinicznych wykazuje jednak, że największe znaczenie kliniczne w łagodzeniu objawów towarzyszącej astmy u osób z NN ma donosowa aplikacja glikokortykosteroidów [56–58]. Stosowanie donosowych preparatów bromku ipratropium redukuje znacznie wodnistą wydzielinę towarzyszącą przewlekłym, niealergicznym NN, ale pozostaje bez wpływu na przebieg dychawicy oskrzelowej. Wyniki badań klinicznych przeprowadzonych w ostatnich latach dowodzą skuteczności terapii antyleukotrienowej w leczeniu alergicznych sezonowych nieżytów górnych dróg oddechowych oraz przewlekłych zapaleń błony śluzowej nosa, co integruje leczenie astmy z współtowarzyszącymi NN, jednak nie odpowiada na pytanie, czy mechanizm pozytywnego wpływu leków antyleukotrienowych wiąże się z istotnym wpływem na nieżyt górnych dróg oddechowych, dając wtórnie zmniejszenie objawów astmy, czy też zjawiska te są niezależne. Podobne efekty obserwuje się przy zastosowaniu immunoterapii swoistej czy leczeniu anty-IgE [58]. Należy sądzić, że jedna droga oddechowa, jeden mechanizm choroby skutkują jednakowym wpływem ogólnoustrojowego preparatu na kontrolę zapalenia na wszystkich piętrach układu oddechowego.

Jedno nie pozostawia wątpliwości – bardzo ważne jest wczesne, skuteczne leczenie alergicznych NN, gdyż wpływa to na profilaktykę rozwoju nadwrażliwości dolnych dróg oddechowych i AO. W diagnostyce NN wskazane jest więc wczesne rozpoznanie nadreaktywności oskrzeli i monitorowanie jej z uwzględnieniem stanu nabłonka jam nosowych.

W przypadku rozpoznania astmy należy koniecznie zwrócić uwagę na stan górnych dróg oddechowych. W razie stwierdzenia stanu zapalnego błony śluzowej nosa zaleca się leczenie przeciwzapalne i odpowiednie monitorowanie zgodnie z zaleceniami ARIA.

Konieczne są dalsze badania w celu wyjaśnienia, czy terapia NN bez astmy, ale z nadreaktywnością oskrzeli jest wskazaniem do profilaktycznego leczenia tej nadreaktywności oraz czy leczenie glikokortykosteroidami NN jest wystarczające do profilaktyki rozwoju astmy.

#### Piśmiennictwo

1. Evans RM, Mullally DI, Wilson RW, et al. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the U.S.: prevalence, hospitalization, and death from asthma over two decades 1965-1984. *Chest* 1987; 91: 65-74.
2. Blair H. Natural history of childhood asthma: 20-year follow-up. *Arch Dis Child* 1997; 52: 613-9.
3. Settipane GA. Allergic rhinitis – update. *Otolaryngology Head Neck Surg* 1986; 94: 470.
4. Bugiani M, Canosso A, Migliore E, et al. Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy. *Allergy* 2005; 60: 165-70.
5. Vitalpur GV, Moore CM, Mangat RK, et al. Among children using the emergency Department for Acute Asthma Care. *Ammergy Clin Immunol Int* 2004; 16: 15-9.

6. Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. Longterm risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994; 15: 21-5.
7. Thomas M, Sazonov-Kocevar V, Zhang Q, et al. Asthma-related health care resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 2005; 115: 129-34.
8. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, et al. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-93.
9. Gautrin D, Ghezzi H, Malo JL. Rhinoconjunctivitis, bronchial responsiveness, and atopy as determinants for incident non-work-related asthma symptoms in apprentices exposed to high-molecular-weight allergens. *Allergy* 2003; 58: 608-15.
10. Sale R, Silvestri M, Battistini E, et al. Nasal inflammation and bronchial reactivity to methacholine in atopic children with respiratory symptoms. *Allergy* 2003; 58: 1171-5.
11. Kauffman J, Chen J, Wright GW. The effect of trigeminal resection on reflex bronchoconstriction after nasal and nasopharyngeal irritation in man. *Am Rev Respir Dis* 1970; 101: 768.
12. Kauffman J, Wright GW. The effect of nasal and nasopharyngeal irritation on airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 626-30.
13. Yan K, Salome C. The response of the airways to nasal stimulation in asthmatics with rhinitis. *Eur J Respir Dis* 1983; 64 (Suppl 128): 105-8.
14. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: 611-8.
15. Downie SR, Andersson M, Rimmer J, et al. Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2004; 59: 320-6.
16. Hellgren J, Toren K, Balder B, et al. Increased nasal mucosal swelling in subjects with asthma. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 64-9.
17. Bousquet J, Boushey HA, Busse WW, et al. Characteristics of patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 897-903.
18. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, et al. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 891-6.
19. Jouaville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, et al. Interrelationships among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1506-11.
20. Lopuszka CE, Koopmans JG, Jansen HM, et al. Similar levels of nitric oxide in non-asthmatic rhinitis and asthma after bronchial allergen challenge. *Allergy* 2003; 58: 300-5.
21. Alvarez MJ, Olaguibel JM, Garcia BE, et al. Comparison of allergen-induced changes in bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation between mildly allergic asthma patients and allergic rhinitis patients. *Allergy* 2000; 55: 531-9.
22. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 858-65.
23. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, et al. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 469-76.
24. Mullen WV, Wyder CT. Experimental lesions of lungs produced by the inhalation of fluid from the nose and throat. *Am Rev Tuberc* 1920; 4: 6840-3.
25. McLaurin JG. Chest complications of sinus disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1932; 41: 480.
26. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 82-8.
27. Brugman SM, Larsen GL, Henson PM, et al. Increased lower airways responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 314-20.
28. Durham SR, Gould HJ, Hamid Q. Local IgE and nasal allergy. *Int Archs Appl Allergy Immunol* 1997; 113: 128-30.
29. Shturman-Ellstein R, Zeballos RJ, Buckley JM, Souhara JF. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 65-73.
30. Griffin MP, McFadden ER, Ingram RH. Airway cooling in asthmatic and nonasthmatic subject during nasal and oral breathing. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 354-9.
31. Beeh KM, Beier J, Kornmann O, et al. A single nasal allergen challenge increases induced sputum inflammatory markers in non-asthmatic subjects with seasonal allergic rhinitis: correlation with plasma interleukin-5. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 475-82.
32. Duez C, Dakhama A, Tomkinson A, et al. Migration and accumulation of eosinophils toward regional lymph nodes after airway allergen challenge. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 820-5.
33. Corren J, Fish H, Gumarange J. Nasal response to natural cat allergen exposure is significantly greater in patients with rhinitis and asthma than in patients with rhinitis alone. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 202-3.
34. Henriksen JW, Wenzel A. Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130: 1014-8.
35. Welsh PW, Stricker EW, Chu-Pin C, et al. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc* 1987; 62: 125-34.
36. Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 250-6.
37. Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroid in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 97-101.
38. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (5 Suppl): S147-334.
39. Holm AF, Fokkens WJ. Topical corticosteroids in allergic rhinitis; effects on nasal inflammatory cells and nasal mucosa. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 529-35.
40. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 636-42.
41. Corren J, Manning BE, Thompson SF, et al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 415-9.
42. Warner JO; ETAC Study Group. Early Treatment of the Atopic Child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months' treatment and 18 months' posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 929-37.
43. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR, et al. Cetirizine in patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma: prospective, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 923-32.

44. Corren J, Harris AG, Aaronson D, et al. Efficacy and safety of loratadine plus pseudoephedrine in patients with seasonal allergic rhinitis and mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 781-8.
45. Grossman J, Banov C, Boggs P, et al. Use of ipratropium bromide nasal spray in chronic treatment of nonallergic perennial rhinitis, alone and in combination with other perennial rhinitis medications. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1123-7.
46. Bronsky EA, Druce H, Findlay SR, et al. A clinical trial of ipratropium bromide nasal spray in patients with perennial nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 1117-22.
47. Mygind N, Borum P. Anticholinergic treatment of watery rhinorrhea. *Am J Rhinol* 1990; 4: 1-5.
48. Lewis RA, Austen KF, Soberman RJ. Leukotrienes and other products of 5-lipoxygenase pathway biochemistry and relation to pathobiology in human disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 645-55.
49. Diamant Z, Sampson AP. Anti-leukotrien drugs. In: Anti-inflammatory drugs in asthma. In series: Progress in inflammation research. Parnham JM (ed). Birkhauser-Verlag, Basel 1999; 169-97.
50. Ulualp SO, Sterman BM, Toohill RJ. Antileukotrien therapy for the relief of sinus symptoms in aspirin triad disease. *Ear Nose Throat J* 1999; 78: 604-6, 608, 613.
51. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 917-22.
52. Kurowski M, Kuna P, Gorski P. Montelukast plus cetirizine in the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation. *Allergy* 2004; 9: 280-8.
53. Philip G, Nayak AS, Berger WE, et al. The effect of montelukast on rhinitis symptoms in patients with asthma and seasonal allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1549-58.
54. Price DB, Hernandez D, Magyar P, et al. Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma. *Thorax* 2003; 58: 211-6.
55. Busse WW, Casale TB, Dykewicz MS, et al. Efficacy of montelukast during the allergy season in patients with chronic asthma and seasonal aeroallergen sensitivity. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96: 60-8.
56. Cruz AA. The "united airways" require an holistic approach to management. *Allergy* 2005; 60: 871-4.
57. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005; 60: 875-81.
58. Bousquet J, van Cauwenberge P, Ait Khaled N, et al. Pharmacologic and anti-IgE treatment of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA<sup>2</sup>LEN). *Allergy* 2006; 61: 1086-96.