

PRACA POGLĄDOWA/REVIEW PAPER

Leczenie alergicznego nieżyty nosa – między zaleceniami a praktyką

Allergic rhinitis treatment – (mind the gap) between guidelines and the practice

Damian Grzegorzewski¹, Rafał Pawliczak²

¹Aurovitas Pharma Poland LTD, Warszawa, Polska

²Zakład Immunopatologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

STRESZCZENIE

Rozpoznawanie i leczenie alergicznego nieżyty nosa wydaje się proste. Polskie i międzynarodowe zalecenia, niestety, nie podlegają częstym, okresowym modyfikacjom. Dlatego też powstaje pewna przepaść między danymi z badań klinicznych, które tworzą zalecenia, a powszechną praktyką lekarską. W niniejszym, krótkim artykule autorzy starają się pogodzić zalecenia, badania kliniczne i praktykę lekarską. Wskazują w nim także nowe kierunki, które powinny być brane pod uwagę podczas tworzenia nowych zaleceń. Opisują również kilka podstawowych i częstych błędów w rozpoznawaniu oraz leczeniu alergicznego nieżyty nosa.

SŁOWA KLUCZOWE

nieżyt nosa, zalecenia, praktyka kliniczna, leczenie.

ABSTRACT

Diagnosis and treatment of allergic rhinitis are believed to be simple. National and international guidelines are not frequently updated. Therefore, several problems forming a gap between clinical research data, a practical approach and practice parameters have been arisen. In this short review we are trying to address them, citing new publication or applying our experience. We also pointing out new directions which should be utilized in preparation of the new guidelines. A few important errors in rhinitis diagnosis and treatment were also summarized.

KEY WORDS

rhinitis, guidelines, clinical practice, treatment.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak, Zakład Immunopatologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny
w Łodzi, Polska, e-mail: rafal.pawliczak@csk.umed.lodz.pl

WPROWADZENIE

Jak powszechnie wiadomo, nieżyt nosa, w tym alergiczny, jest łatwy do leczenia i leczy go wszyscy.

Zalecenia eksperckie i zalecenia pochodzące ze standardów naukowych, mimo że są powszechnie dostępne, okazują się równie często ignorowane. Dysproporcje między zaleceniami a praktyką są dobrze znane [1]. W tym wszystkim pacjent, który jest jeszcze poddany presji reklam leków bez recepty i wyrobów medycznych, bywa często pomijany i bezradny, uprawia medyczny nomadyzm między lekarzem rodzinnym, pediatrą, laryngologiem i alergologiem.

W niniejszym artykule zwrócono uwagę na podstawowe zagadnienia dotyczące leczenia alergicznego nieżyty nosa (ANN), przedstawiono zalecenia, wskazano różnice między nimi oraz cele dalszych badań. W jego końcowej części pokazano też podstawowe błędy w leczeniu tej choroby.

Warto zwrócić uwagę na fakt, że przestrzeganie zaleceń w leczeniu ANN jest najniższe z chorób alergicznych i nie przekracza 31% [2]. Ponadto bardzo rzadko, bo zaledwie u około 1/5 pacjentów, wykorzystuje się multidyscyplinarne podejście do pacjentów [2].

STANDARDY A ŻYCIE

Zarówno polskie, jak i międzynarodowe standardy zalecają leczenie ANN, nie sugerując preferencji wyboru leku podczas pierwszej wizyty lekarskiej [3–6]. Lekarz i pacjent mogą wybrać dowolny lek z poniższej listy:

- lek przeciwhistaminowy II generacji, doustny,
- glikokortykosteroid (GKS) donosowy,
- kombinację GKS oraz leku przeciwhistaminowego donosowego,
- lek przeciwhistaminowy donosowy.

Rzadziej stosowane są kromony i leki antyleukotrienne.

W praktyce najczęstszym pierwszym wyborem jest lek przeciwhistaminowy w tabletkach [1, 7, 8]. Zwykle jest to najtańszy preparat odtwórczy, w przewlekłych nieżytach nosa w największym opakowaniu. Taki zwykle jest wybór lekarza. A jakie są oczekiwania pacjenta?

Pacjent ma szereg oczekiwań i preferencji. Można je pogrupować w następującej kolejności, w zależności od wagi preferencji [9–14]:

- 1) szybkość działania,
- 2) skuteczność,

- 3) bezpieczeństwo,
- 4) doustna droga podania,
- 5) akceptowalny smak (głównie dotyczy dzieci),
- 6) cena nieprzekraczająca 29 PLN za miesięczną terapię (Polska).

Jak widać, oczekiwania pacjentów są związane przede wszystkim z parametrami działania leku, które powinny być znane lekarzowi, ponieważ są zawarte w charakterystyce produktu leczniczego. Pozostałe czynniki wpływające na wybór leku mają mniejsze znaczenie. Najciekawszy jest fakt, że pacjenci są w stanie zaakceptować stosunkowo wysoką cenę. Nie stanowi ona bariery do leczenia.

Dwa najdroższe w Polsce, nier refundowane leki są dostępne w cenie teoretycznie przekraczającej 29 PLN miesięcznie. Jednak w praktyce jeden z nich będący kombinacją GKS donosowego i leku przeciwhistaminowego wystarcza na około 2 miesiące. Cena miesięcznego stosowania leku zbliża się do 29 PLN, choć oczywiście nieco przekracza tę kwotę. Drugi z najnowszych leków będący podobną kombinacją, niestety, prawie trzykrotnie przekracza preferowany przez pacjentów zakres cenowy.

Standardy postępowania, zarówno polskie, jak i międzynarodowe, w dużym stopniu różnią się z preferencjami pacjentów, przynajmniej jeśli chodzi o lek pierwszy raz zastosowany u pacjenta.

Standardy sugerują podtrzymanie aktualnej terapii, jeżeli jest ona skuteczna. W przeciwnym razie należy zastosować leczenie, które jeszcze nie było stosowane. Wybór dokonujemy z identycznej listy leków [3–5, 13].

W Polsce najczęściej w praktyce stosuje się w takiej sytuacji połączenie niezalecane przez standardy postępowania – lek przeciwhistaminowy doustny i GKS donosowy. Co ciekawe, postępowanie to wydaje się nie być skuteczniejsze od zastosowania samego GKS donosowego [15].

Warto w tym miejscu przytoczyć wyniki metaanalizy, która sugeruje skuteczność następujących połączeń, które można zastosować w razie nieskuteczności leczenia podjętego na pierwszej wizycie:

- lek przeciwhistaminowy stosowany doustnie i lek antyleukotrienny stosowany doustnie dają znaczącą poprawę w zakresie objawów klinicznych ANN, a także objawów ocznych u pacjentów z przewlekłym ANN,
- dodanie do leków przeciwhistaminowych stosowanych doustnie płukania nosa solą fizjologiczną poprawia tylko jakość życia, nie ma wpływu na objawy,
- w razie braku skuteczności donosowych GKS tylko zastosowanie donosowego połączenia GKS/AH1 poprawia skalę objawów nosowych [15].

Najnowsze zalecenia zalecają wczesne stosowanie kombinacji GKS/AH1 donosowy, wskazując na rozsądny czas początku działania (od około 10 do 30 minut) i wysoką skuteczność, szczególnie w ciężkich, przewlekłych nieżytach nosa [15–25]. Niestety, nie realizuje to w pełni preferencji pacjenta. On jednak oczekuje leku doustnego, najchętniej działającego szybko. Warto zwrócić uwagę na wygodę związaną ze stosowaniem leku doustnego.

W Polsce zarejestrowane są tabletki samorozpuszczające się w jamie ustnej, które przeznaczone są dla dorosłych. Można je przyjmować bez popijania [26–30]. Ebastyna w formie samorozpuszczających się tabletek od lat jest bardzo dobrze oceniana przez pacjentów. Ponad 96% pacjentów jest zadowolonych z jej stosowania, 85% chorych uważa, że działa szybko lub bardzo szybko [28].

TYPOWE PROBLEMY ZWIĄZANE ZE STOSOWANIEM LEKÓW DONOSOWYCH

Jak wynika z naszych doświadczeń i badań, dość łatwo udaje się jednak namówić pacjenta na stosowanie leku donosowego, szczególnie jeśli jego dotychczasowe doświadczenia z lekami doustnymi nie są zadowalające. Współczesne leki donosowe mają względnie wysoki profil bezpieczeństwa. Są bardzo skuteczne. Niestety, znaczna część pacjentów zgłasza różne uwagi podczas ich stosowania. Dotyczą one przede wszystkim: sphywania leku po tylnej ścianie gardła, trudnego do zaakceptowania smaku leku, trudnego do akceptacji zapachu leku (stosunkowo rzadko) i krwawień z nosa.

Należy podkreślić, że dwa pierwsze problemy można stosunkowo łatwo rozwiązać przez stosowanie leku w pozycji na boku do jednoimiennego przewodu nosowego, a następnie po zmianie boku do drugiego przewodu nosowego. Można też zamienić jeden lek będący kombinacją GKS/AH1 o gorzkim smaku na inny, którego formuła zawiera sukrozę, co skutecznie maskuje smak [7].

Jeśli chodzi o zapach leku, wydaje się, że dla prawie wszystkich pacjentów nie stanowi to problemu, jest to zjawisko rzadkie.

Krwawienia z nosa podczas stosowania GKS donosowych budzą zawsze dużo emocji. W większości sytuacji nie są one bezpośrednio związane z samym lekiem. Najczęściej są spowodowane nieprawidłową pozycją aplikacji leku lub wynikają z więcej niż jednej przyczyny. Bardzo często nieprawidłowemu stosowaniu leku donosowego towarzyszy niska wilgotność otoczenia i mała objętość płynów wypijanych przez pacjenta. Te trzy czynniki powodują wysuszenie błony śluzowej nosa i znacząco zwiększają ryzyko krwawienia z nosa [31].

Inne działania niepożądane GKS stosowanych donosowo są skrajnie rzadkie [31].

Warto w szczególności wspomnieć, że GKS donosowe nie powodują zaniku błony śluzowej nosa. Wręcz przeciwnie – ich stosowanie skutkuje stopniową odnową błony śluzowej [32]. Są cennym lekiem w terapii polekowego nieżytu nosa, choć jest to zastosowanie pozarejestryjne. Ponadto najnowocześniejsze i jednocześnie najpowszechniej stosowane GKS (furoinian mometazonu i furoinian flutykazonu) są lekami o bardzo niewielkiej dostępności systemowej, dlatego efekt ekspozycyjny układowy można w praktyce pominąć, nawet jeśli lek będzie stosowany całe życie [33–37]. Wydaje się, że oba leki można stosować bezpiecznie u kobiet ciężarnych i karmiących.

Inne działania niepożądane GKS donosowych (zaćma i jaskra) należą praktycznie do kazuistyki [35–37].

Podobnie zarówno starsze, jak i nowe badania wskazują na fakt, że GKS donosowe nie mają działania zwiększającego ryzyko infekcji. Odwrotnie, są powszechnie zalecane i stosowane w leczeniu powirusowego zapalenia zatok przynosowych [38, 39]. Wynika to z faktu, że szczególnie preparaty furoinianu mometazonu w zalecanych dawkach mają wyłącznie działanie przeciwzapalne i nie wywołują działania immunosupresyjnego. Jak wspomniano powyżej, leki te mają bardzo niską biodostępność, nie wywierają żadnego, istotnego klinicznie działania systemowego.

DONOSOWE LEKI PRZECIWHISTAMINOWE. CZY SŁUSZNIE ZOSTAŁY ZAPOMNIANE?

Donosowe leki przeciwhistaminowe są obecne na rynku od dość dawna. Nie cieszą się jednak dużą popularnością. Są chętnie stosowane przede wszystkim przez pediatrów i alergologów u dzieci. Mają wysoki profil bezpieczeństwa i są tanie oraz wydajne. Niestety, charakteryzuje je zaledwie działanie przeciwhistaminowe. Nie mają więc dużego wpływu na leczenie zatkania nosa, które w ANN jest objawem dominującym, a jednocześnie najtrudniejszym do terapii. Znakomicie poradzą sobie z objawami ANN zależnymi od histaminy, tj. kichaniem, wyciekaniem z nosa oraz świądem. Warto zaznaczyć w tym miejscu celową indywidualizację terapii, która jest możliwa dzięki tej grupie leków. Część z lekarzy je stosuje, mimo że nie są ani promowane, ani nie zajmują ważnego miejsca w zalecaniach.

CO ZROBIĆ, JEŚLI PACJENT NIE CHCE LUB NIE MOŻE STOSOWAĆ GKS DONOSOWYCH I ICH KOMBINACJI?

Kombinacja leku antyleukotrienowego i leku przeciwhistaminowego podawana doustnie jest zapomnianą, ale bardzo skuteczną metodą w leczeniu ANN. Ocenia się, że jest to postępowanie o zbliżonej skuteczności do donosowych GKS [15]. U pacjentów, u których istnieją

TABELA 1. Typowe błędy w diagnostyce i leczeniu alergicznego nieżyty nosa u dzieci i dorosłych

Błędy diagnostyczne	Błędy w leczeniu
<ul style="list-style-type: none"> niezbadanie pacjenta wziernikiem donosowym błędna interpretacja testów skórnych niedostrzeżenie nieprawidłowości anatomicznych w jamie nosowej brak ewaluacji sezonowych objawów nieżyty nosa u pacjentów z nietypowymi objawami brak różnicowania z innymi, poza alergicznymi przyczynami nieżytów nosa brak zebrania wywiadu dotyczącego leków przyjmowanych przez pacjenta, które jako działanie niepożądane mogą dawać objawy nieżyty nosa 	<ul style="list-style-type: none"> przewlekłe leczenie AH1, mimo niewielkiej skuteczności łączenie doustnych AH1 i donosowych GKS, tam gdzie można zastosować kombinację donosową bezrefleksyjne stosowanie terapii, mimo jej niewielkiej skuteczności brak próby eliminacji ekspozycji na alergen stosowanie wyższych niż zalecane dawek AH1 stosowanie dawek AH1 nieodpowiednich do wieku dziecka stosowanie pojedynczej dawki AH1 metabolizowanego wątrobowo u szybkich metabolizerów błędna kwalifikacja do immunoterapii swoistej niezapropozowanie pacjentowi immunoterapii swoistej

bezwzględne przeciwwskazania do stosowania GKS donosowych (należy do nich np. perforacja przegrody nosa), można z powodzeniem stosować taką kombinację. Jest ona zresztą zarejestrowana na przykład w USA.

Kromony jako leki historyczne o słabym działaniu nie powinny być stosowane w leczeniu ANN.

SPECYFICZNE PODGRUPY PACJENTÓW

DZIECI

U dzieci można stosować leki przeciwhistaminowe donosowo, doustnie (w tabletkach samorozpuszczających się, roztworach i kroplach), niektóre już od 6. miesiąca życia, GKS donosowo od 3. roku życia oraz leki antyleukotrienowe od 6. miesiąca życia. Mimo rejestracji, odradza się stosowanie kromonów jako leków nieskutecznych. Oczywiście u dzieci powinno się stosować wyłącznie leki przeciwhistaminowe II generacji.

KOBIETY CIĘŻARNE I KARMIAĆCE

Zdecydowanie największe bezpieczeństwo stosowania mają loratadyna, cetyryzyna oraz budesonid donosowy. Natomiast aktualne stanowisko EAACI wskazuje na możliwość stosowania praktycznie dowolnego leku przeciwhistaminowego II generacji ze względu na dobre bezpieczeństwo tych leków udowodnione w badaniach na zwierzętach [40].

W przypadku GKS stosowanych donosowo można w tej grupie pacjentek podawać dowolny preparat.

SENIORZY

W tej grupie pacjentów należy stosować leki, które nie mają metabolizmu nerkowego, a także takie, które nie są metabolizowane przez CYP-450. Warto też poszukać

leku, który ma badania skuteczności i bezpieczeństwa wykonane u seniorów.

PODSTAWOWE BŁĘDY W DIAGNOSTYCE I LECZENIU ALERGICZNEGO NIEŻYTU NOSA

Typowe błędy przedstawiono w tabeli 1.

PODSUMOWANIE

Istnieje duża przepaść między praktyką a zaleceniami w leczeniu ANN. Zalecenia nie uwzględniają badań typu *real-life*, nie odnoszą się też (głównie ze względu na brak publikacji lub ich niską jakość) do typowych postępowań lekarzy praktyków leczących ANN. Brakuje dobrych standardów postępowania i algorytmów, szczególnie odnoszących się do leczenia ciężkiego ANN. Niedoceniane są leczenie biologiczne i immunoterapia swoista. Nie ma też zaktualizowanych polskich standardów leczenia ANN.

KONFLIKT INTERESÓW

D.G. jest pracownikiem Aurovitas Pharma Polska sp. z o.o., praca powstała poza jego obowiązkami jako pracownika. Pracodawca nie miał wpływu na kształt pracy. Prezentowane poglądy są prywatnymi opiniami autora.

R.P. nie zgłasza konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Larenas-Linnemann DE, Mayorga-Butrón JL, Maza-Solano J, et al. Global expert views on the diagnosis, classification and pharmacotherapy of allergic rhinitis in clinical practice using a modified Delphi panel technique. *World Allergy Organ J* 2023; 16: 100800.
- Colas C, Álvarez-Suárez ME, Benedito-Palos L, Alobid I. Therapeutic management of allergic rhinitis: a survey of otolaryngology and allergology specialists. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2023; 280: 3469-74.

3. Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 145: 70-80 e3.
4. Emeryk A, Emeryk-Maksymiuk J, Janeczek K. New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Adv Dermatol Allergol* 2019; 36: 255-60.
5. Cheng L, Chen J, Fu Q, et al. Chinese Society of Allergy Guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2018; 10: 300-53.
6. Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140: 950-8.
7. Scadding GK, Smith PK, Hellings PW. EUFORIA Comment on a Misleading Allergic Rhinitis Report [Letter]. *Patient Prefer Adherence* 2023; 17: 1881-3.
8. Matricardi PM, Sousa-Pinto B, Dramburg S, Bousquet J. Beyond ARIA: will e-diaries replace retrospective questionnaires in measuring the severity of allergic rhinitis in clinical research and daily practice? *Clin Exp Allergy* 2023; 53: 1004-10.
9. Canonica GW, Klimek L, Acaster S, et al. Burden of allergic rhinitis and impact of MP-AzeFlu from the patient perspective: pan European patient survey. *Curr Med Res Opin* 2021; 37: 1259-72.
10. Sikorska-Szaflik H, Sozanska B. Quality of life in allergic rhinitis – children's and their parents' perspective in polish urban and rural population. *Health Qual Life Outcomes* 2020; 18: 64.
11. Cvetkovski B, Kritikos V, Tan R, et al. A qualitative investigation of the allergic rhinitis network from the perspective of the patient. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019; 29: 35.
12. Cvetkovski B, Kritikos V, Yan R, et al. Tell me about your hay fever: a qualitative investigation of allergic rhinitis management from the perspective of the patient. *NPJ Prim Care Respir Med* 2018; 28: 3.
13. Arsoy G, Varis A, Saloumi LM, et al. Insights on allergic rhinitis management from a northern cyprus perspective and evaluation of the impact of pharmacist-led educational intervention on patients' outcomes. *Medicina (Kaunas)* 2018; 54: 83.
14. Canonica GW, Triggiani M, Senna G. 360 degree perspective on allergic rhinitis management in Italy: a survey of GPs, pharmacists and patients. *Clin Mol Allergy* 2015; 13: 25.
15. Chitsuthipakorn W, Hoang MP, Kanjanawasee D, et al. Combined medical therapy in the treatment of allergic rhinitis: systematic review and meta-analyses. *Int Forum Allergy Rhinol* 2022; 12: 1480-502.
16. Yang SI, Lee IH, Kim M, et al. KAAACI Allergic Rhinitis Guidelines: Part 1. Update in Pharmacotherapy. *Allergy Asthma Immunol Res* 2023; 15: 19-31.
17. Ridolo E, Barone A, Nicoletta F, et al. Intranasal corticosteroid and antihistamine combinations in the treatment of allergic rhinitis: the role of the novel formulation olopatadine/mometasone furoate. *Expert Rev Clin Immunol* 2023; 19: 575-84.
18. Lim L, Lipari M, Kale-Pradhan P. Intranasal olopatadine-mometasone in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Pharmacother* 2023; 57: 570-8.
19. Carr WW, Ratner P, Munzel U, et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 450-8.
20. Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK, McCoul ED. Intranasal azelastine and fluticasone as combination therapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 161: 412-8.
21. Harrow B, Hofmeister J, Gever LN, et al. Can improved treatment of allergic rhinitis improve workplace productivity? the role of intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate (Dymista). *Value Health* 2014; 17: A598.
22. Ilyina NI, Edin AS, Astafieva NG, et al. Efficacy of a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate, delivered in a single spray, for the treatment of seasonal allergic rhinitis: results from Russia. *Int Arch Allergy Immunol* 2019; 178: 255-63.
23. Klimek L, Bousquet J, Price D. Safety evaluation of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) for allergic rhinitis. *Expert Opin Drug Saf* 2016; 15: 117-29.
24. Meltzer EO, LaForce C, Ratner P, et al. MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Allergy Asthma Proc* 2012; 33: 324-32.
25. Ridolo E, Montagni M, Melli V, et al. A role for the intranasal formulation of azelastine hydrochloride/fluticasone propionate in the treatment of allergic rhinitis. *Ther Deliv* 2015; 6: 653-9.
26. Islam N, Irfan M, Zahoor AF, et al. Improved bioavailability of ebastine through development of transdermal oral films. *Pharmaceutics* 2021; 13: 1315.
27. Sastre J. Ebastine in the treatment of allergic rhinitis and urticaria: 30 years of clinical studies and real-world experience. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2020; 30: 156-68.
28. Ciprandi G. Clinical utility and patient adherence with ebastine for allergic rhinitis. *Patient Prefer Adherence* 2010; 4: 389-95.
29. Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy* 2008; 63 Suppl 89: 1-20.
30. Roger A, Fortea J, Mora S, Artés M. Patient assessment of onset of action and overall satisfaction with ebastine fast-dissolving tablets in allergic rhinitis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008; 8: 337-42.
31. Lange B, Lukat KF, Rettig K, et al. Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 95: 272-82.
32. Doulaptis M, Wils T, Hellings PW, et al. Mometasone furoate and fluticasone furoate are equally effective in restoring nasal epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *World Allergy Organ J* 2021; 14: 100585.
33. Prenner BM, Lanier BQ, Bernstein DI, et al. Mometasone furoate nasal spray reduces the ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125: 1247-53 e5.
34. Kuna P, Wasiak W, Jones S, Zajc Kreft K. Comparative safety and efficacy of two formulations of mometasone nasal spray in adult seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2014; 35: 332-7.
35. Maspero JF, Walters RD, Wu W, et al. An integrated analysis of the efficacy of fluticasone furoate nasal spray on individual nasal and ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2010; 31: 483-92.
36. Han D, Liu S, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of fluticasone furoate nasal spray in Chinese adult and adolescent subjects with intermittent or persistent allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 2011; 32: 472-81.

37. LaForce C, Journeay GE, Miller SD, et al. Ocular safety of fluticasone furoate nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a 2-year study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 111: 45-50.
38. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology* 2020; 58: 82-111.
39. Rapijko P, Talik P, Jurkiewicz D. New treatment options for acute rhinosinusitis according to EPOS 2020. *Otolaryngol Pol* 2021; 76: 29-39.
40. Pfaller B, Bendien S, Ditisheim A, Eiwegger T. Management of allergic diseases in pregnancy. *Allergy* 2022; 77: 798-811.