

Diagnostyka i terapia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych

Prof. dr hab. n med.
Edward Zawisza1

Mgr
Karolina Zawisza2

1 Poradnia Chorób Zapalnych i
Alergicznych Górnych Dróg
Oddechowych
Szpital Bielański Warszawa
SZPAS Wydział Nauki o Zdrowiu

Zakład Profilaktyki Zagrożeń
Środowiskowych i Alergologii
UM w Warszawie

Kierownik:

Prof. nadzw. UM
dr hab. n. med.

Bolesław Samoliński

2 Studentka I Wydziału
Lekarskiego WUM

T E R A P I A

Diagnostic and treatment of chronic rhinosinusitis.

S U M M A R Y

Chronic rhinosinusitis including nasal polyps is a chronic inflammatory disease involving the mucosa of the nose and one or more paranasal sinuses. The key issue is the maintaining ostial patency. Chronic rhinosinusitis /CR/ with nasal polyps is considered to be subgroup of CR. In CR with and without nasal polyps medical treatment, including nasal corticosteroids is the first therapeutic options. Endoscopic sinus surgery is only recommended when medical treatments fails. After surgery medical treatment including nasal and oral corticosteroids is recommended.

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych przebiegające z polipami nosa jest chronicznym stanem zapalnym błony śluzowej nosa i jednej lub więcej zatok przynosowych. Mimo wielu różnych hipotez, przyczyna jest nieznana. Istotne jest utrzymanie drożności nosa. Uważa się że polipy nosa należą do specjalnej podgrupy tych stanów zapalnych. Zarówno w zapaleniu zatok przebiegającym bez jak i z polipami nosa leczeniem z wyboru są miejscowo stosowane sterydy. Chirurgia endoskopowa znajduje uzasadnienie gdy leczenie farmakologiczne nie przynosi rezultatu. Także po leczeniu chirurgicznym wskazana jest farmakoterapia.

Zawisza E.: Diagnostyka i terapia przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. *Alergia*, 2010, 4: 25-27

Przewlekłe zapalenie zatok włączając w to polipy nosa jest przewlekłym procesem zapalnym obejmującym błonę śluzową nosa i zatok przynosowych. Współcześnie ocenia się, że w Europie i USA cierpi na nie od 5 do 15 % populacji /1,2,3/. Zasadniczą rolę w

etiopatogenezie CR odgrywa zespół ujść zatok w okolicy komórek sitowych. Do kompleksu tego zaliczamy ujście zatoki szczękowej, komórki sitowia przedniego i ich ujścia, lejek sitowy, wyrostek haczykowaty i przewód nosowy środkowy. Zadaniem tego kompleksu jest utrzymanie drożności nosa. Polipy nosa są podobnymi do winogron tworami widocznymi w górnej części jamy nosa. Wychodzą one /choć nie zawsze/ z komórek sitowych. Zbudowane są one z luźnej tkanki łącznej wypełnionej obrzękniętymi komórkami zapalnymi. Występują tu także powiększone gruczoły surowiczo-śluzowe oraz kapilary /4,5,7/. Polipy pokrywa różnego typu nabłonek. Jest on wielowarstwowy z komórkami rzęsatymi i kubkowymi. Może dochodzić do metaplastyki płaskonabłonkowej /8,9/. Bardzo często występują komórki kwasochłonne, neutrofile, komórki tuczne, plazmatyczne, limfocyty monocyty i fibroblasty. Dominująca cytokina w polipach nosa to IL-5. Aktywuje ona i przedłuża życie komórek kwasochłonnych. W europejskich standartach klasyfikacyjnych CR określa się jako objawy z strony zatok i nosa trwając ponad 3 miesiące w przebiegu, których występują charakterystyczne zmiany zarówno w badaniu endoskopowym jak i radiologicznym.

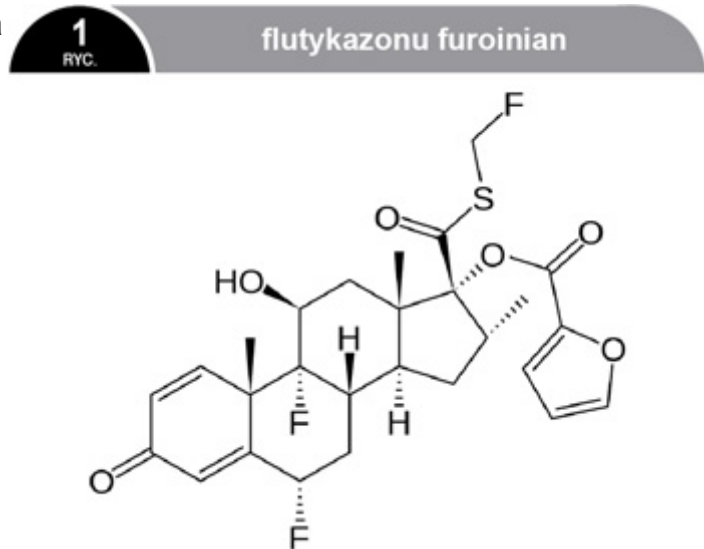
Szereg mechanizmów proponowano dla wyjaśnienia rozwoju polipów nosa.

Integracyjny proces obejmujący nabłonek, podłoże /matrix/ komórki zapalne oraz mediatory wydaje się siłą sprawczą. Mimo wielu teorii powstawania CR etiopatogeneza tej choroby jest nadal niejasna /9,10,17/.

Postuluje się zaburzenia aparatu rzęskowego, infekcje bakteryjne lub wirusowe, szczególnie wirusem EB, reakcje alergiczne oraz wiele innych przyczyn. Ilość cytokin i czynników wzrostu jest szczególnie wysoka w CR

przebiegających z tworzeniem polipów nosa /15,16,17/. W homogenatach z tkanek objętych procesem zapalnym uzyskuje się duże ilości IL-8, IL-3 i IL-6. Ciekawym jest, że poziom histaminy, leukotrienów cysteinowych i PGD₂ jest podobny do uzyskanych w popłuczynach z nosa po stymulacji antygenowej. Świadczy to o pobudzeniu komórek tucznych i bazofilów i jest wyrazem obecności stałego stanu zapalnego w tkankach polipów. Przewlekły proces zapalny zmienia błonę podśluzową doprowadzając do pogrubienia jej i wywołania procesu zwłóknienia. Zajęcie tym procesem ujść zatok prowadzi do ich obstrukcji. Ukuto też termin przewlekłe obstrukcyjne zapalenie zatok przynosowych / chronic obstructive sinus disease/. Jest postulowane pobudzenie odporności komórkowej z znaczącym udziałem limfocytów T, eozynofiliów i komórek nabłonkowych. W szeregu badaniach wykazano, że aktywacja limfocytów T prowadzi do zwiększonego uwalniania leukotrienów i innych metabolitów kwasu arachidonowego dając w konsekwencji astmę i uczulenie na aspirynę. CR z lub bez polipów nosa jest często związane z astmą, fibrosis cystica, pierwotną rzęskową dyskinezą, nietolerancją na aspirynę, rozstrzeniami oskrzeli oraz POCHP /chronic obstructive pulmonary diseases./ 7,8,9,10,11/. W etiopatogenezie tych chorób dużą rolę odgrywają zmiany w błonie śluzowej nosa i zatok przynosowych. Ogrzanie, nawilgocenie i filtracja powietrza przedostającego się do dolnych dróg oddechowych odgrywa zasadniczą rolę w utrzymaniu prawidłowej homeostazy oddechowej. Totalna blokada nosa zamykająca przepływ korzystnego powietrza do płuc nasila ryzyko występowania chorób dolnych dróg oddechowych. Nos i oskrzela komunikują się za pomocą neutralnego refleksu i układu immunologicznego.

Leczenie CR z lub bez polipów stanowi w chwili obecnej obiekt wielu badań zarówno w USA jak i w Europie. Mimo, że wpływ sterydów jest bardzo silny i skuteczny, wielu



pacjentów poddaje się skomplikowanym zabiegom chirurgicznym, po których i tak konieczne jest stosowanie leczenia farmakologicznego.

Terapia

Ekspozycja na środki drażniące zwiększa objawy z strony nosa. Może też wywołać pierwszy atak choroby. Ważne też jest unikanie kontaktu z dymem tytoniowym, środkami zanieczyszczającymi powietrze i drażniącymi środkami zawodowymi. Redukcja lub eliminacja tych ekspozycji jest pierwszym krokiem w leczeniu wszystkich form CR. Wprowadzenie miejscowo stosowanych glukokortykoidów znacznie poprawiło leczenie i rokowanie CR. Skuteczność kliniczna jest wynikiem połączenia przeciwzapalnego działania tych leków z ich działaniem zwiększającym ekspresję /transkrypcję genów przeciwzapalnych. Redukują one także napływ komórek /głównie eozynofiliów/ do miejsca zapalenia alergicznego. Zarówno miejscowe jak i ogólnie działające glikokortykoidy wpływają na eozynofilię w taki sposób, że zmniejszają one ich ruchliwość i aktywację. Zmniejszają one sekrecję chemotaktycznych cytokin z nabłonka jamy nosa i polipów nosa. Siła tego działania jest większa na nabłonku nosa niż na nabłonku polipów nosa, sugeruje to obecność blokady funkcji sterydów na błonie śluzowej polipów.

Leczenie przewlekłego zapalenia zatok bez obecności polipów

Kortykosteroidy

Miejscowe kortykosteroidy

Rola kortykosteroidów w terapii przewlekłych zapaleń zatok przebiegających bez tworzenia polipów była mniej badana. W 5 randomizowanych badaniach stwierdzono poprawę w 4 badaniach. W jednym badaniu doszło do pojawienia się infekcji.

Parikh przeprowadził badanie randomizowane z użyciem placebo w podwójnej ślepej próbie oceniające skuteczność flutikazonu przez okres 16 tygodni w leczeniu CR. W kryterium oceny stosował analizę objawów klinicznych, VIS /Visual analogue scale/, rynomanometrię akustyczną i badanie endoskopowe. W żadnej z badanych grup nie obserwowano wystąpienia objawów ubocznych. W innym badaniu oceniono w podwójnej ślepej próbie z użyciem placebo wpływ budesonidu podawanego donosowo na przebieg objawów chorobowych u pacjentów poddanych operacji endoskopowej. U 11 z 13 chorych obserwowano cofnięcie się objawów chorobowych w 50%. Znacznie mniejsze ustąpienie objawów chorobowych obserwowano u pacjentów u których po leczeniu operacyjnym nie stosowano budesonidu /21,22,23,24,27/. W 3 tygodnie po leczeniu budesonidem obserwowano statystycznie znamienne obniżenie komórek CD3, eozynofili oraz komórek na powierzchni których występowała ekspresja IL-4 i IL-5.

Avamys

Szczególnym reprezentantem sterydów miejscowych jest Avamys / Fluticasone furoate/. W badaniach firmowanych przez ACAAI / American College of Allergy Asthma and Immunology/ wykazano, że tłumi on znacznie szybciej i skuteczniej objawy zapalenia alergicznego niż feksofenadyna. Porównanie Fluticasonu z innymi sterydami wziewnymi wykazało, że jest on znacznie bardziej skuteczny niż kolejno mometazon, budesonid, beclomethason i triamcinolon. Siła skuteczności klinicznej była równoległa z siłą wiązania do receptora sterydowego w tkankach. Avamys jest pierwszym sterydem donosowym, który znacząco zmniejsza objawy alergicznego zapalenia spojówek podany donosowo. Jest też pierwszym, który działa od podania przez 24 godziny. Do wyróżniających go cech

należy unikalna metoda podania. Ergonomicznie zaprojektowane urządzenie dozujące wytwarza mgiełkę leku przyjazną dla błony śluzowej pacjenta. Mimo jego unikalnych cech i wpływu na wiele procesów zapalnych dokładny mechanizm działania Avamysu pozostaje nieznany. Większość laryngologów/alergologów preferuje ten lek w przewlekłej terapii CR z lub bez polipów nosa.

W występowaniu objawów ubocznych ważne są zagadnienia:

1. Potencjalna możliwość zahamowania wzrostu u dzieci, u których stosuje się kortykosteroidy donosowo. W jednym badaniu zauważono niewielkie zahamowanie wzrostu u dzieci przyjmującej beklometazon przez okres 1 roku. Jednak następnego badania nie potwierdziły tej obserwacji.

2 Potencjalne wywołanie perforacji przegrody nosa przy długotrwałym stosowaniu kortykosteroidów. Jednak badanie histopatologiczne nie wykazało zmian strukturalnych w błonie śluzowej nosa przy stosowaniu przewlekłym sterydów.

Doustne sterydy

Nie wykazano skuteczności doustnie stosowanych sterydów w terapii CR przebiegającym bez tworzenia polipów nosa. Jeszcze raz potwierdza to różnice pomiędzy CR a CR z polipami nosa.

Antybiotykoterapia

Krótkotrwała

Nie ma badań potwierdzających korzystny wpływ krótkotrwałej antybiotykoterapii na przebieg CR.

Autorzy zwykle oceniali mieszanki, w skład których wchodziły antybiotyki, miejscowe sterydy i inne leki /27/ przeciwzapalne /kromony/

W tych badaniach a w szczególności z współwystępowaniem glukokortykosteroidów uzyskiwano statystycznie znamienne poprawę.

Antybiotykoterapia długoterminowa

Erytromycyna

Wykorzystuje się tu unikalne właściwości makrolidów, które oprócz działania przeciwbakteryjnego posiadają specyficzne działanie przeciwzapalne. W badaniach na zwierzętach wykazano, że makrolidy zwiększają transport śluzówkowy, zmniejszają sekrecję z komórek kubkowych, oraz nasilają apoptozę neutrofilów. Szereg badań klinicznych wykazało, że długoterminowe podawanie niskich dawek makrolidów przynosi dobre skutki terapeutyczne. Jednak na efekty kliniczne trzeba czekać 4 miesiące lub dłużej. W badaniach porównawczych długotrwałe podawanie makrolidów /erytromycyny/ przez okres 1 roku przynosiło te same efekty terapeutyczne co chirurgia endoskopowa.

Przyczyny działania makrolidów nie są znane, uważa się że działają one lokalnie supresyjnie. Wpływają też na obniżenie wirulencji kolonizujących błony śluzowe bakterii. Należy też pamiętać że stosowane przez długi okres mogą wywoływać antybiotykooporność. Z wielu badań klinicznych wynika korzystny wpływ długotrwałej antybiotykoterapii /makrolidami/ na przebieg CR bez polipów nosa.

Antyleukotrieny

Odgrywają rolę w terapii CR przebiegającej z lub bez polipów nosa. W tych przypadkach miejscowe i ogólne stosowanie sterydów, a także postępowanie chirurgiczne jest standardem. Na chwilę obecną nie ma jeszcze ścisłych rekomendacji do stosowania w tych przypadkach leków antyleukotrienowych. Są dane wskazujące na synergistyczne działanie antyleukotrienów i leków antyhistaminowych /32/. Także współpodawanie tych leków z blokerami kanałów wapniowych ma korzystny wpływ na przebieg choroby. W ostatnich latach publikowane są liczne doniesienia o wpływie antyleukotrienów na objawy astmy aspirynowej, CR i polipów nosa. Pacjenci byli leczeni zafirlukastem lub zileutonem po uprzednim zabiegu operacyjnym. Znacząca poprawa nastąpiła u 12 z 15 leczonych pacjentów. Badanie endoskopowe wykazało ustąpienie zmian przerostowych w jamach nosa i zatokach szczękowych. Redukcja wielkości polipów nosa była widoczna. Ponad 50% z tych pacjentów mogło odstawić doustne kortykosteroidy. Konieczne jednak było utrzymanie sterydów wziewnych. W badaniach prospektywnych podawano montelukast razem z loratadyną i sterydami wziewnymi /30/. Szczególna poprawa nastąpiła przy podawaniu sterydów wziewnych i montelukastu. Pacjenci odzyskiwali drożność nosa i zmniejszyła się częstość nawrotów choroby /31,32,33/.

Badano też wpływ miejscowych kortykosteroidów i montelukastu na przebieg objawów CR z nadwrażliwością na aspirynę i bez tej nadwrażliwości/34/. Większą poprawę uzyskano u pacjentów bez nadwrażliwości na aspirynę/64%/ niż na nią wrażliwych/50%/. W badaniach wielu autorów wykazano, że kortykosteroidy miejscowe mają korzystny wpływ na miejscowe objawy CR z polipami nosa. Natomiast blokery leukotrienów działają korzystniej na objawy ogólne, takie jak kaszel i duszność. Z względu na drogę podanie montelukast powinien być podawany stale zwykle w dawce 10 mg na dobę a dołączenie sterydów miejscowych powinno następować przy zaostrzeniach choroby. Oba leki mają znaczący wpływ na ilość i aktywność eozynofili w błonie śluzowej i polipach nosa. Przy czym zmniejszenie ich ilości następuje szybciej i wyraźniej po stosowaniu sterydów miejscowych. Badania równoległe montelukastu z donosowymi sterydami wykazało znaczący wpływ pierwszego leku na świąd nosa, bóle głowy i wypływ śluzowej wydzieliny z nosa do nosogardła. Sterydy natomiast przywracały węch oraz poprawiały drożność nosa. □

Pismiennictwo: 1. Kaliner MA, Osguthorpe JD, Fireman P et al. Sinusitis: bench to bedside – current findings, future directions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 99, S829–S848 (1997). 2. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 45, 97–101 (2007). • Review of chronic rhinosinusitis (CRS) and nasal polyposis (NP) concerning epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and medical and surgical treatments. 3. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. *Rhinology(Suppl. 20)*, 1–136 (2007). •• Another review of CRS and NP concerning epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and medical and surgical treatments. 4. Roca-Ferrer J, Mullol J, Lopez E et al. Effect of topical anti-inflammatory drugs on epithelial cell-induced eosinophil survival and GM-CSF secretion. *Eur. Respir. J.* 10, 1489–1495 (1997). 5. Pujols L, Mullol J, Pérez M et al. Expression of the human glucocorticoid receptor α and β isoforms in human respiratory epithelial cells and their regulation by dexamethasone. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 24, 49–57 (2001). 6. Schmid M, Gode U, Schafer D et al. Arachidonic acid metabolism in nasal tissue and peripheral blood cells in aspirin intolerant asthmatics. *Acta Otolaryngol.* 119, 277–280 (1999). 7. Picado C, Fernandez-Morata JC, Juan M et al. Cyclooxygenase-2 mRNA is downexpressed in nasal polyps from aspirin-sensitive asthmatics. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 160, 291–296 (1999). • Study demonstrating that abnormal cyclooxygenase-2

expression may be involved in aspirin-intolerant asthma/rhinosinusitis. 8. Alobid I, Benítez P, Bernal-Sprekelsen M et al. The impact of asthma and aspirin sensitivity on quality of life of patients with nasal polyposis. *Qual. Life Res.* 14, 789–793 (2005). • Study demonstrating the negative impact of asthma in NP patients' quality of life. 9. Alobid I, Benitez P, Bernal-Sprekelsen M et al. Nasal polyposis and its impact on quality of life. Comparison between the effects of medical and surgical treatments. *Allergy* 125, 215–219 (2005). 10. Szczeklik A, Nizankowska E, Duplaga M. Natural history of aspirin-induced asthma. AIANE Investigators. European Network on Aspirin-Induced Asthma. *Eur. Respir. J.* 16, 432–436 (2000). 11. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I et al. United airways again: high prevalence of rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectasis. *Allergy* 64, 790–797 (2009). • The first article reporting the high prevalence of CRS and NP in patients with bronchiectasis. 12. Guilemany JM, Angrill J, Alobid I et al. United airways: the impact of chronic rhinosinusitis and nasal polyps in bronchiectatic patient's quality of life. *Allergy* 64, 1524–1529 (2009). 13. Guilemany JM, Alobid I, Angrill J et al. The impact of bronchiectasis associated to sinonasal disease on quality of life. *Respir. Med.* 100, 1997–2003 (2006). 14. Hens G, Vanaudenaerde BM, Bullens DM et al. Sinonasal pathology in nonallergic asthma and COPD: 'united airway disease' beyond the scope of allergy. *Allergy* 63, 261–267 (2008). 15. Hurst JR, Wilkinson TM, Donaldson GC, Wedzicha JA. Upper airway symptoms and quality of life in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir. Med.* 98, 767–770 (2004). 16. Hens G, Hellings PW. The nose: gatekeeper and trigger of bronchial disease. *Rhinology* 44, 179–187 (2006). 17. McCusker C, Chicoine M, Hamid D, Mazer B. Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis: role of the upper airway in the lower airway disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 110, 891–898 (2002). 18. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J. Allergy Clin. Immunol.* 111, 1171–1183 (2003). 19. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J. Allergy Clin. Immunol.* 114(Suppl. 6), S155–S212 (2004). 20. Mullol J, Xaubet A, Lopez E et al. Comparative study of the effects of different glucocorticosteroids on eosinophil survival primed by cultured epithelial cell supernatants obtained from nasal mucosa and nasal polyps. *Thorax* 50, 270–274 (1995). 21. Mullol J, Lopez E, Roca-Ferrer J et al. Effects of topical anti-inflammatory drugs on eosinophil survival primed by epithelial cells. Additive effect of glucocorticoids and nedocromil sodium. *Clin. Exp. Allergy* 27, 1432–1441 (1997). 22. Mullol J, Roca-Ferrer J, Xaubet A et al. Inhibition of GM-CSF secretion by topical corticosteroids and nedocromil sodium. A comparison study using nasal polyp epithelial cells. *Respir. Med.* 94, 428–431 (2000). 23. Xaubet A, Mullol J, Roca-Ferrer J et al. Effect of budesonide and nedocromil sodium on IL-6 and IL-8 release from human nasal mucosa and polyp epithelial cells. *Respir. Med.* 95, 408–414 (2001). 24. Parikh A, Scadding GK, Darby Y et al. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 39, 75–79 (2001). 25. Lavigne F, Cameron L, Renzi PM et al. Intranasal administration of topical budesonide to allergic patients with chronic rhinosinusitis following surgery. *Laryngoscope* 112, 858–864 (2002). 26. Cuenant G, Stipon JP, Plante-Longchamp G et al. Efficacy of endonasal neomycin-tixocortol pivalate irrigation in the treatment of chronic allergic and bacterial sinusitis. *ORL J. Otorhinolaryngol. Relat. Spec.* 48, 226–232 (1986). 27. Sykes DA, Wilson R, Chan KL et al. Relative importance of antibiotic and improved clearance in topical treatment of chronic mucopurulent rhinosinusitis. A controlled study. *Lancet* 2, 359–360 (1986). 28. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ et al. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology* 42, 57–62 (2004). 29. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 105, E22 (2000). 30. Meltzer EO. Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of “one linked airway disease”. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:176–87. 31. Volovitz B., Tabachnik E., Nussinovitch M, et al.

Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, reduces the concentration of leukotrienes in the respiratory tract of children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1162–7. 32. Marom Z., Shelhamer JH., Bach MK, et al. Slow-reacting substances, leukotrienes C4 and D4, increase the release of mucus from human airways in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1982;126:449–51. 33. Borish L. The role of leukotrienes in upper and lower airway inflammation and the implications for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:16–22. 34. Gerd Rasp. Is There a Role for Leukotriene Antagonists in the Prevention of Recurrent Nasal Polyps?. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* © 2010, Posted: 08/24/2010

Pracę nadesłano. 2010.12.18

Zaakceptowano do druku. 2010.12.20

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)