

Przewlekłe zapalenie zatok cz. III - terapia

Prof. dr hab. n med.
Edward Zawisza¹

Dr n. med.
Marek Modrzyński²

Dr n. med.
Jan Bardadin³

Lek. med.
Przemysław Wiśliński³

¹Poradnia Chorób Zapalnych
i Alergicznych Szpital Bielański
Warszawa

²Centrum Alergologiczne
Euromedica Grudziądz

³Oddział Laryngologiczny
Szpital Bielański Warszawa

T E R A P I A

Treatment of Chronic Rhinosinusitis

S U M M A R Y

Many patients with Chronic Rhinosinusitis have an anatomical obstruction as the etiology for their disease, a significant portion of post surgical patients continue to have Chronic Rhinosinusitis despite surgical and antibiotic therapies. The underlying etiology of Chronic Rhinosinusitis remains mostly unknown. However anti-inflammatory approach improves quality of life Chronic Rhinosinusitis patients.

Wielu pacjentów cierpiących na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych, mimo leczenia chirurgicznego i antybiotykami nadal wykazuje objawy chorobowe. Etiologia tych zjawisk jest nieznana. Skuteczne przeciwzapalne leczenie przynosi zwykle zdecydowaną poprawę.

Zawisza E.: Przewlekłe zapalenie zatok, cz. III - terapia. Alergia, 2007, 3: 40-42

Błona śluzowa w przewlekłym zapaleniu zatok (PZZ) jest infiltrowana przez takie komórki jak neutrofile, makrofagi, limfocyty i eozynofile. Proces zapalny rozwijający się na błonach śluzowych nosa

i zatok przynosowych prowadzi do zwłóknienia, pogrubienia błony śluzowej oraz blokady ujścia zatok szczękowych. Mimo, że od początku lat 90 ubiegłego wieku wykryto cały szereg cytokin i chemokin zaangażowanych w proces zapalny PZZ, to jednak rola ich w tej chorobie nie jest do końca jasna.

Odpowiedź immunologiczna na wtargnięcie bakterii, wirusów i innych antygenów jest uzależniona od wrodzonych lub nabytych mechanizmów molekularnych. Mechanizmy wrodzone polegają na szybko wzrastającej odpowiedzi immunologicznej, w której zaangażowane są fagocyty i NKC (natural killer cells). Pojawiają się prozapalne i regulacyjne cytokiny. Mechanizmy nabyte obejmują komórki prezentujące antygen, które przedstawiają antygen nieaktywnym, naiwnym limfocytom oraz komórkom pamięci.

Aktywacja tych grup komórek prowadzi do różnicowania ich w kierunku limfocytów Th1 i Th2. Odpowiedź typu Th1 jest dominowana przez komórki fagocytarne, sterowane przez limfocyty Th1 (IFN- γ , IL-2, TNF β). W odpowiedzi typu Th2 biorą głównie udział eozynofile, które podlegały wpływowi cytokin typu Th2 (IL-4, IL-5, IL-13 i GM-CSF) i przeciwciał klasy IgE. IL-4 jest zaangażowana w produkcję IgE oraz ściąganie, eozynofili do miejsca procesu zapalnego przy pomocy VCAM-1 (vascular cell adhesion molekuła-1). VCAM-1 jest kontrligandem, przez który eozynofile przechodzą, poprzez endotelium. IL-5 i GM-CSF są zaangażowane w wzrost, różnicowanie i ochronę eozynofili.

Badania wykazały, że poziom prostaglandyny E2 i leukotrienów cysteinowych zarówno w surowicy krwi jak i tkankach podśluzówkowych jest stały niezależnie od tego czy mamy do czynienia z zaostrzeniem przewlekłego procesu zapalnego zatok czy też z okresem stabilnym. Podobnie też wzory mRNA dla ekspresji IL-8, IL-1 β i TNF- α są takie same niezależnie od tego czy mamy do czynienia z czynnym lub nieczynnym procesem zapalnym.

Prostaglandyna E2 i leukotrieny cysteinowe powstają w procesie metabolizmu kwasów arachidonowych przy udziale cyklooksygenazy i odgrywają kluczową rolę w etiopatogenezie przewlekłego hyperplastycznego zapalenia zatok obocznych nosa. [1,2,3,4]. W tkankach polipów nosa wykryto limfocyty CD4+ i CD8+, które produkują IFN- γ , IL-2, IL-4, i IL-5.

Sugeruje to, że w przebiegu polipów nosa, w ich tkankach występuje ekspresja zarówno cytokin ciągu Th1 i Th2.

Występują różnice w produkcji cytokin przez limfocyty w tkance polipów a limfocyty krwi obwodowej u tych samych pacjentów.

Sugeruje to, że w obydwu przypadkach mamy do czynienia z dobrym bodźcem stymulującym. Zarówno u pacjentów atopowych jak i nieatopowych, immunoglobulina IgE odgrywa zasadniczą rolę w akumulacji eozynofili. Stężenie IgE, IL-5, eotaksyny, ECP, leukotrienów C4, D4 i E4 oraz surowiczego CD23 jest znacząco większe niż u ludzi zdrowych. Pewna grupa pacjentów z polipami nosa wykazuje obecność specyficznych multiklonowych IgE. W niektórych przypadkach występuje swoiste IgE skierowane przeciw enterotoksynom *Staphylococcus aureus*. [5,6].

Leki przeciwgrzybiczne

Podawanie miejscowe leków przeciwgrzybiczych odgrywa znaczącą rolę w terapii PZZ z polipami nosa. W jednym z badań podawano 2 razy dziennie 20 ml amfoterycyny B w stężeniu 100 mg/ml do każdego otworu nosowego przez okres 1 roku. U 75% pacjentów obserwowano zmniejszenie objawów chorobowych oraz ustąpienie zmian w badaniu endoskopowym. Dochodziło też do zmniejszenia grubości błony śluzowej ocenianej w tomografii komputerowej. W innym badaniu podawano 20 ml Amfoterycyny B o tym samym stężeniu do obydwu otworów nosowych przez okres 4 tygodni. Niewielkie i średniej wielkości polipy nosa ustępowały u 62% pacjentów. Natomiast w dużych polipach całkowicie blokujących nosa nie zaobserwowano poprawy. Można to tłumaczyć utrudnionym, zablokowanym dostępem leku do błony śluzowej nosa, przez duże twory polipowate. Podawano także amfoterycynę β (w stężeniu 250mg/ml) do obydwu otworów nosowych u pacjentów, u których na śluzówkach wykryto obecność antygenów *Alternaria*. Dochodziło do wyraźnej poprawy stanu klinicznego. Jednak nie dochodziło do eliminacji antygeny *Alternaria* z błony śluzowej nosa.

Są jednak badania podważające skuteczność stosowania amfoterycyny B u pacjentów z PZZ. W jednym z nich autorzy stosując amfoterycynę B w stężeniu 200mg/ml do jamy nosa 4 razy dziennie przez okres 8 tygodni nie znaleźli różnicy między grupą otrzymującą aktywny lek a grupą kontrolną. U niektórych pacjentów doszło nawet do pogorszenia objawów. [7].

Terapia makrolidowa

Ostatnie badania wykazały, że w PZZ jest skuteczna długoterminowa terapia antybiotykami makrolidowymi o niskich dawkach. Dokładny mechanizm działania tego leku jest nieznany. Działania przeciwzapalne makrolidów jest odmienne od jego działania antybiotykowego. Makrolidy hamują produkcję cytokin z wielu komórek zapalnych. Zmniejszają one wydzielanie śluzu oraz blokują chemotaksję komórek do miejsca zapalenia alergicznego poprzez regulację w dół ekspresji cząsteczek adhezyjnych. Uważa się także, że redukują one syntezę czynnika jądrowego NF- κ B w komórkach nabłonkowych i fibroblastach. W badaniach porównawczych z prednizolonem, makrolidy w równym stopniu zmniejszają ekspresję IL-5, IL-8 i GM-CSF przez komórki nabłonka nosa.

Podanie roxitromycyny przez okres 3 tygodni znacznie obniża poziom IL-5 w tkance płucnej oraz zmniejsza odpowiedź drzewa oskrzelowego na próbę prowokacyjną z metacholiną. Podawanie klaritromycyny przez 8 tygodni pacjentom z astmą oskrzelową znacznie obniża ilość eozynofili w krwi obwodowej i płucinie.

W długotrwałych polegających na podawaniu niskich dawek makrolidów, badaniach wykazano, że leki te działają skuteczniej przy niskich poziomach IgE. Podobnie też lepiej działają one przy braku eozynofili obwodowej i tkankowej. Nie działają one w zapaleniach mediowanych przez IgE i eozynofile, natomiast działały w zapaleniach mediowanych przez neutrofile

Podawanie niskich dawek przez długi okres czasu klasycznego leku makrolidowego, spiramycyny (Rovamycyna), działa szczególnie korzystnie w przewlekłych chorobach układu oddechowego. Przez okres 3 miesięcy podawano makrolidy (erytromycynę lub klaritromycynę) pacjentom cierpiącym na przewlekłe zapalenie zatok przynosowych. Oceniano ilość neutrofili w błonie śluzowej nosa oraz stężenie IL-8 w popłuczynach nosa. Po 1 miesiącu terapii dochodziło do znaczącego spadku ilości neutrofili w błonach śluzowych oraz znacznego zmniejszenia stężenia IL-8 w popłuczynach nosa. Nie jest to wynikiem antibakteryjnego działania tych leków. Uważa się, że może to być wynikiem działania makrolidów na komórki (Th1, Th2, makrofagi), które produkują IL-8 w dużych ilościach. w przebiegu przewlekłego zapalenia.

Wielu autorów podkreśla że makrolidy:

- 1. modulują funkcje limfocytów,**
- 2. zmniejszają produkcję elastazy przez wiele komórek bakteryjnych**
- 3. zmniejszają produkcję cytokin**
- 4. zmniejszają sekrecję śluzu przez komórki nabłonkowe.**

Efekt *in vivo* makrolidów może być wynikiem współdziałania wszystkich tych czynników. Formacja leukotrienu B₄ jest także hamowana przez 14 i 15 pierscieniowe antybiotyki makrolidowe. To także prowadzi do zmniejszenia napływu neutrofili, gdyż leukotrien B₄ jest silnym czynnikiem chemotaktycznym dla neutrofili. Ostatnie badania wskazują na blokowanie przez makrolidy cząsteczek adhezyjnych.

Z porównania efektów klinicznych makrolidów szczególnie korzystnie wypada spiramycyna (Rovamycyna), która bardzo szybko po podaniu doustnym osiąga wysokie stężenie zarówno w tkankach jak i płynach ustrojowych. Podanie dawki 2000 mg wywołuje stężenie 3.1 $\pm$ 1.9 mg/litr w surowicy krwi już po 4 godz. 50 min.

Terapia antyleukotrienowa

Leukotrieny cysteinowe odgrywają rolę zarówno we wczesnej jak i późnej fazie zapalenia alergicznego. Wpływ prozapalny leukotrienów cysteinowych w górnych jak i dolnych

drogach oddechowych jest dobrze udokumentowany. Leukotrieny cysteinowe wywołują rozszerzenie naczyń krwionośnych nosa prowadząc tym samym do blokady nosa. Wywołują one nacieki eozynofilowe oraz zwłóknienie prowadzące do remodelingu górnych i dolnych dróg oddechowych.

Wiele badań wykazało spadek ilości eozynofilii w krwi obwodowej oraz w płwocinie po podaniu montelukastu (silny lek antyleukotrienowy). U pacjentów z przewlekłym hyperplastycznym zapaleniem zatok występuje nasilona transkrypcja Leukotrienowych białek prekursorowych. W otwartych próbach klinicznych antagoniści receptorów cysteinowych: zafirlukast i montelukast zmniejszają objawy chorobowe pacjentów z przewlekłym hyperplastycznym zapaleniem zatok przebiegającym z tworzeniem polipów nosa. W badaniach z użyciem placebo, zileuton okazał się skuteczny w zmniejszaniu polipów i ustąpieniu anosmii.

Terapia aspiryną

Istnieją próby „odczulania” aspiryno – zależnych polipów nosa i astmy oskrzelowej. Stosuje się początkowo (3-5 dni) małe dawki doustnej aspiryny (10 mg) a następnie dawki te zwiększa się aż do osiągnięcia dawki 500 mg. W ciągu kilku miesięcy dochodzi do redukcji polipów nosa oraz powrotu węchu. Podanie aspiryny obniża aktywację receptorów cysternowych (CySL1). Aspirynę można także podawać miejscowo wykorzystując Lizynę aspirynową (Lysine aspiryn) szereg autorów rekomenduje jako terapię podtrzymującą po usunięciu polipów wraz z stosowaniem odczulania na aspirynę i leczeniem inhibitorami Leukotrienów.

Terapie miejscowe (donosowe)

Wykazano, że użycie roztworu fizjologicznej soli bezpośrednio na błonę śluzową nosa znacznie zmniejsza objawy w przebiegu przewlekłego zapalenia zatok przynosowych. Wykazano także, że 3,5% hipertoniczny roztwór chlorku sodu działa znacznie lepiej niż roztwory 0,9%. W wielu przypadkach skuteczne okazały się roztwory antybiotyków podawane w nebulizacji. Najbardziej skuteczne w terapii zarówno alergicznego jak i niealergicznego zapalenia błony śluzowej nosa i zatok okazały się sterydy podawane miejscowo. Znacznie zmniejszają one obrzęk w okolicy kompleksu ostiomeatalnego, związanego z puszką sitową. Kortykosteroidy działają szczególnie silnie, gdy mamy do czynienia z hyperplastycznym, polipowatym zapaleniem zatok. Często są one stosowane razem z antybiotykoterapią ogólną. Były próby podawania sterydów donosowych jako monoterapii w profilaktyce PZZ. Lek podawano jesienią i zimą u pacjentów z PZZ. W konsekwencji nie wykazano skuteczności tej terapii w zapobieganiu zaostrzeniom PZZ.

Jednak w polipach nosa podanie sterydów doustnie, dożylnie lub domięśniowo znacznie redukuje wielkość polipów. Efekt ten jest porównywalny z zabiegiem operacyjnym.

Miejscowe podanie steroidów w postaci aerozoli nie przynosi tak spektakularnych efektów. Jednak ich długotrwałe podawanie po zabiegu operacyjnym zapobiega nawrotom.

Immunoterapia

Znajduje głównie zastosowanie w terapii chorób mediowanych przez IgE. Istnieją także doniesienia o skuteczności immunoterapii w alergicznym zapaleniu zatok. Badacze z Uniwersytetu w Teksasie stwierdzili skuteczność szczepionek z alergenów grzybiczych w terapii Allergic Fungal Sinusitis. Nawroty choroby i konieczność reperacji błon śluzowych po procesie chorobowym występowała u 33% pacjentów, u których nie

zastosowano immunoterapii. Natomiast u tych, u których przeprowadzono immunoterapię nawrót choroby wystąpił jedynie w 11% przypadków.

Leki antyhistaminowe

Mają niewielkie znaczenie w terapii PZZ. Ich skuteczność wynika z ich działania przeciwzapalnego. Charakterystyczna dla tych leków blokada receptora H1 odgrywa tu niewielką rolę.

Terapia immunomodulująca

Badano skuteczność przeciwciał monoklonalnych anti-IL-5 w terapii astmy oskrzelowej i PZZ. Pierwsze badania wykazały, że lek ten obniża ilości eozynofili w surowicy krwi i tkankach. Jednak spadek ten nie korelował z poprawą stanu klinicznego. Imatinib jest lekiem stosowanym w terapii białaczek. Ma on silne właściwości obniżające ilości eozynofili i mastocytów w krwi obwodowej i tkankach. Okazał się on skuteczny w PZZ oraz w naciekach eozynofilowych występujących po zabiegach operacyjnych. Ze względu na zmniejszoną produkcję IFN- γ w przebiegu zapalenia alergicznego istnieją próby zastosowania interferonu IFN- γ w terapii przewlekłych alergicznych i niealergicznym zapaleniu zatok przynosowych. Po 3 miejscach podawania egzogennej INF- γ wszyscy pacjenci podawali znaczącą poprawę stanu klinicznego. Lek podawano podskórnie. Podawanie indukuje odpowiedź Th1. Natomiast tłumiona jest odpowiedź Th2. Omalizumab (monoklonalne przeciwciała anti IgE) stosowany jest w terapii chorób mediowanych przez IgE. Nie ma jednoznacznych wyników przy stosowaniu jego w PZZ [8, 9].

Piśmiennictwo:

1. Shin S.H., Ponikau J.U., Sherris D.A., et al. Chronic rhinosinusitis: an enhanced immune response to ubiquitous airborne fungi. J Allergy Clin Immunol (2004) 114:pp 1369-1375
2. Marks S.C., Acute sinusitis in the rabbit model: histologic analysis. Laryngoscope (1998) 108:pp 320-325.
3. Abraham C.J., Faddis B.T., Chole R.A., Chronic bacterial rhinosinusitis: description of a mouse model. Arch Otolaryngol Head Neck Surg (2001) 127: pp 657-664.
4. Bousquet J., Jacquot W., Vingola A.M., et. al. Rhinitis: a disease remodeling the upper airways?. J Allergy Clin Immunol (2004) 113. pp 43-49.
5. Corren J., Manning B.E., Thompson S.F., et.al. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. J Allergy Clin Immunol (2004) 113. pp 415-419.
6. Medzhitov R., Janeway C., Jr., Innate immunity. N Engl J Med (2000) 343: pp 338-344.
7. Ponikau J. U., Sherris D.A., Kita H., et. al. Intranasal antifungal treatment in 51 patients with chronic Rhinosinusitis. J Allergy Clin Immunol (2002) 110:ppp 862-866
8. Fujita K et al Effects of macrolides on interleukin 8 secretion from human nasal epithelial cells. Rhinology [2000] 257; 199-204
9. Hatipoglu U Low doses macrolide therapy in asthma Clinical and Molecular Allergy /2004/ ,2;-4.

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)