

Zasady diagnostyki i leczenia alergicznego zapalenia nabłonka nosa – wskazania dla lekarzy POZ

T E R A P I A

Prof. nadzw. UM dr hab.
n. med.**Bolesław Samoliński**Kierownik Zakładu Profilaktyki
i Zagrożeń Środowiskowych
i Alergologii UM w Warszawie
Kierownik Zakładu Alergologii i
Immunologii Klinicznej SP CSK
w Warszawie

Diagnosis and treatment of allergic rhinitis

S U M M A R Y

The aim of this paper is to describe present guidelines of differentials diagnosis and treatment of allergic rhinitis. According to last publications the pathomechanism of the inflammation of nasal mucosa plays important role. Although immunological parameters play important role in differential diagnosis, clinical picture is the most important for diagnosis and planning treatment in every day practise. The paper present also algorithm of treatment following EAACI and ARIA guidelines.

Współczesne zasady klasyfikacji alergicznego nieżytu nosa stanowią podstawę skutecznej terapii lekami przeciwhistaminowymi, glikokortykosteroidami oraz lekami antyleukotrienowymi. Omówiono podstawowe kryteria diagnostyczne i zasady postępowania leczniczego, które pozostają w kompetencjach lekarza podstawowej opieki zdrowotnej.

Samoliński B.: Zasady diagnostyki i leczenia alergicznego zapalenia nabłonka nosa – wskazania dla lekarzy POZ. Alergia, 2009, 3: 11-15

Alergia jest najczęstsza choroba przewlekłą do 30 roku życia. Dane programu ECAP (Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce) przeprowadzone w latach 2006-2008 na 18617 respondentów wykazały, iż dotyczy ona około 40% Polaków zamieszkujących wielkie miasta. 25% badanych populacji skarżyło się na alergiczny katar, który wśród wszystkich alergii jest chorobą najczęstszą [ECAP].

Alergiczny nieżyt nosa w istotny sposób wpływa na jakość życia. 80% chorych z nieżytem nosa deklaruje poczucie choroby, ¾ ma zaburzenia snu, a 2/3 nie może zasnąć z powodu zatkanego nosa. Objawy kichania i świądu bywają bardzo dokuczliwe. Szczególnie złe samopoczucie występuje przy współistnieniu objawów ostrego kataru i zapalenia spojówek. Część chorych dodatkowo cierpi z powodu duszności w przebiegu astmy [ARIA]. Alergia prowadzi do absencji chorobowej, zmniejszonej aktywności życiowej, w tym również zawodowej, i niewydolności fizycznej. Jest poważnym problemem społecznym.

Definicja

Alergiczne zapalenie błony śluzowej nosa zwane w języku polskim także nieżytem nosa, wywołane jest IgE-zależną reakcją zapalną w odpowiedzi na ekspozycję błony śluzowej nosa na alergen. Objawia się świądem, kichaniem, katarciem surowicznym lub śluzowym oraz zatkanym nosem.

Międzynarodowe standardy diagnostyki terapii ANN opublikowane zostały w dokumencie „Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma”, znany pod akronimem ARIA [1]. Narzuca on podział ANN na „okresowy” (intermittent), zamiast dotychczasowego sezonowego, oraz „przewlekły” (persistent), zamiast całorocznego [1]. Okresowy definiowany jest jako choroba trwająca przez mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie. W przewlekłym - objawy utrzymują się przez więcej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodnie.

Dodatkowo ANN klasyfikuje się wg stopnia nasilenia objawów [2]. Łagodny alergiczny nieżyt nosa to postać choroby, w której występujące niewielkie objawy nie mają wpływu na codzienne czynności i/lub sen chorego. Chory zdaje sobie sprawę z dolegliwości, wyraża chęć leczenia, jednakże w razie potrzeby radzi sobie bez środków terapeutycznych. „Umiarkowane” nasilenie alergicznego nieżytu nosa oznacza, że występujące objawy zaburzają sen i codzienne czynności chorego. Chory jest zdecydowany podjąć leczenie, ponieważ jakość jego życia ulega znacznemu pogorszeniu. „Ciężki” przebieg alergicznego nieżytu nosa odpowiada nasileniu dolegliwości uniemożliwiających choremu normalne funkcjonowanie w ciągu dnia i/lub zaburzającym sen nocny, jeśli nie zastosowane zostanie właściwe leczenie.

Podział nieżytów nosa wg Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej [2]

1. „Okresowy” oznacza, że objawy występują przez mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie „Przewlekły” oznacza, że objawy występują:

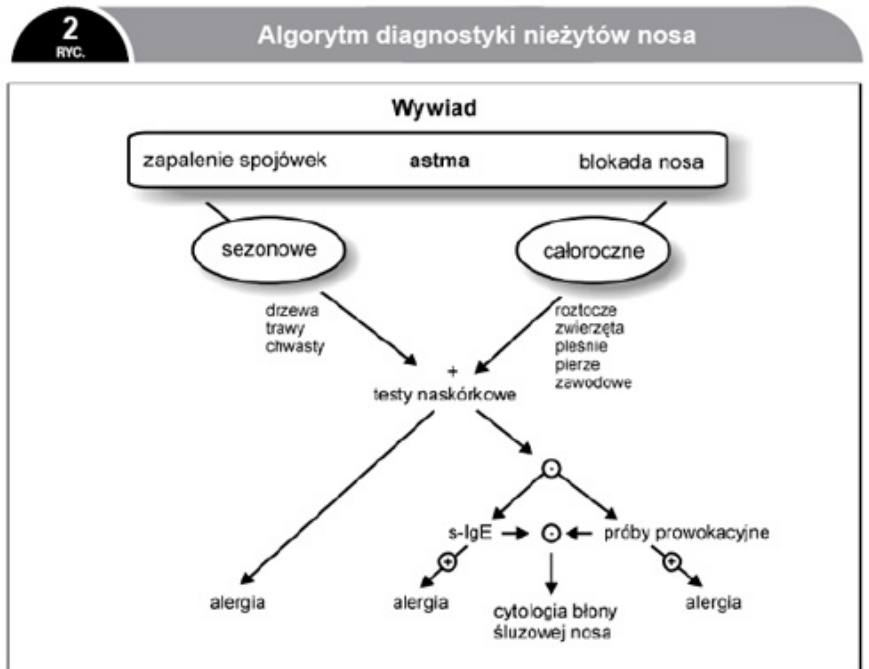
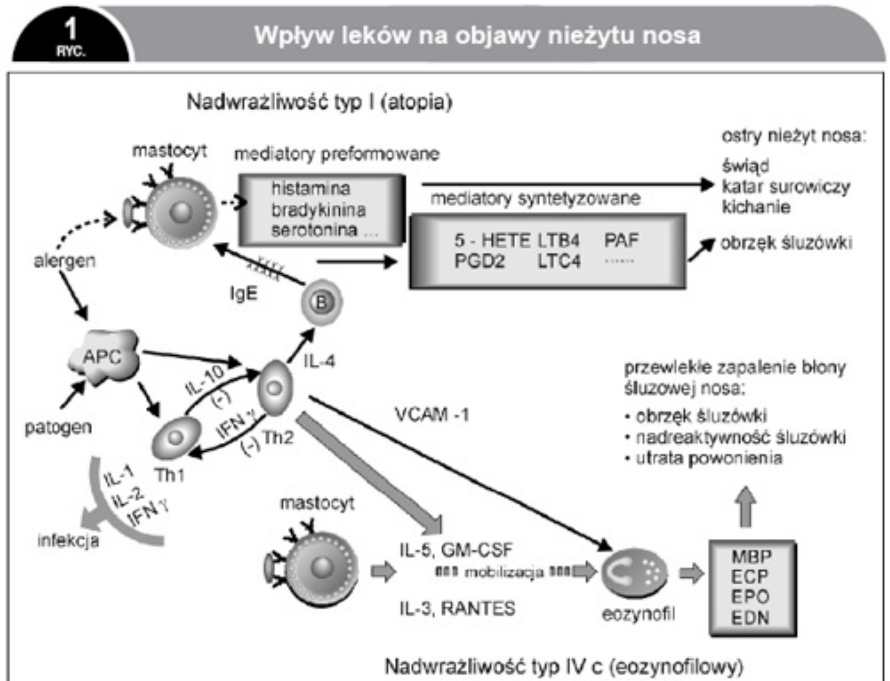
przez więcej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodnie

2. „Łagodny” oznacza, że nie jest spełnione żadne z poniższych kryteriów:
 zaburzenia snu
 utrudnienie wykonywania czynności codziennych,
 rekreacyjnych i/lub uprawiania sportu
 trudności w pracy lub nauce
 uciążliwe objawy
3. „Umiarkowany lub ciężki” oznacza, że jest spełnione przynajmniej jedno z poniższych kryteriów:
 zaburzenia snu
 utrudnienie wykonywania czynności codziennych,
 rekreacyjnych i/lub uprawiania sportu
 trudności w pracy lub nauce
 uciążliwe objawy

Immunologiczny mechanizm ANN

Generalnie rozróżniamy dwie reakcje: histaminową, pojawiającą się w ciągu kilku minut po ekspozycji na alergen, prowadzącą do typowych objawów kataru alergicznego (świąd, kichanie, wodnisty katar) oraz komórkową (eozynofilową) występującą w kilka godzin po pierwszej reakcji (ryc. 1). Objawy histaminowe są bardziej typowe dla okresowego ANN. Natomiast komórkowe – dla przewlekłego ANN. Z punktu widzenia alergenowego OANN jest typowym obrazem odpowiedzi na alergeny sezonowe. Natomiast PANN odpowiada uczuleniu na alergeny całoroczne, np. roztocze kurzu domowego, czy pleśnie. Charakterystyczny obraz kliniczny dla tego typu alergicznego zapalenia nabłonka nosa związany jest z obrzękiem śluzówki, przejawiającym się jako uczucie blokady przewodów nosowych, ustępującym po zastosowaniu preparatów anemizujących z grupy sympatykomimetyków.

Diagnostyka chorób alergicznych górnych dróg oddechowych



Rozpoznanie okresowego alergicznego nieżytu nosa oparte jest zwykle o powiązanie ostrych objaw objawów z okresem pylenia uczulających pyłków drzew, traw czy chwastów, a więc wiosną i latem.

Chorzy mają coroczne powtarzające się w tej samej porze wyraźnie nasilone objawy nieżytowe nosa (napady kichania, surowiczą, wodnistą wydzielinę, świąd, zatkanie nosa) z współwystępującym zapaleniem spojówek (przekrwienie rogówki i spojówki, obrzęk, powiek, świąd, łzawienie) oraz czasami napadami duszności typowej dla astmy oskrzelowej atopowej.

Cechą bardzo charakterystyczną dla przebiegu pyłkowicy jest jej przemijający charakter, tzn. gwałtowne pojawianie się przy bezpośrednim kontakcie z pyłkami (kwitnącą łąką, koszoną trawą, przebywaniem wśród pól zbóż uprawnych), oraz szybkie ustępowanie po deszczu, czy w wyniku dobrej izolacji od alergenu. Często napady mają charakter kilkugodzinnych objawów zapalenia błony śluzowej nosa i spojówek, szczególnie pod koniec długiego przebywania w słoneczne dni na świeżym powietrzu. Objawy te ustępują w ciągu 2 godzin po zastosowaniu doustnych leków przeciwhistaminowych oraz 15 minut po podaniu leków przeciwhistaminowych donosowych (metoda ex juvantibus).

Przewlekły alergiczny nieżyt nosa jest trudniej odróżnić od niealergiczyńch postaci. Objawy nieżytowe nie są tak nasilone. Chorzy skarżą się głównie na uczucie blokady przewodów nosowych. Zapalenie spojówek występuje sporadycznie.

Częściej i silniej wyrażone są skłonności do skurczu oskrzeli. Nasilenie dolegliwości pacjenci podają w porze jesiennej. Szczególnie wyraźne nasilenie objawów alergicznego nieżytu nosa występuje podczas porządków domowych, odkurzania starszego typu odkurzacami, podczas remontów, penetrowania starych wilgotnych domów i zakurzonych strychów. Najczęstszymi alergenami odpowiedzialnym za alergiczny całoroczny nieżyt nosa są roztocze kurzu mieszkaniowego, których największe stężenie znajduje się w materacach łóżek, pościeli, znacznie mniejsze w kurzu podłogowym. Stąd nasilenie dolegliwości związane jest ze spoczynkiem nocnym (poranne uczucie blokady nosa, nocne napady astmy oskrzelowej).

Rozpoznanie ANN winno być potwierdzone dodatnim wynikiem punktowych testów skórnych. Testy skórne są podstawowym, najbardziej dostępnym, najtańszym i najszybszym narzędziem diagnostycznym w alergologii. W przypadku wątpliwości chory winien mieć diagnostykę uzupełniającą opartą na próbach prowokacyjnych lub badaniu poziomu swoistych przeciwciał IgE.

Każdy wynik badania alergii powinien być konfrontowany z obrazem klinicznym, a więc i wywiadem przebiegu uczulenia.

Próby prowokacyjne mogą być wykonywane tylko pod nadzorem lekarza alergologa, w przygotowanym do tego pomieszczeniu.

Terapia ANN

Podstawową metodą, zgodnie z którą winna zaczynać się terapia alergicznych NN, jest tzw. prewencja wtórna oparta na zasadach unikania kontaktu z alergenem. Wiedza w tym zakresie jest powszechnie dostępna zarówno dla lekarzy jak i chorych i ich rodzin. Jednak zgodnie z prowadzonymi na terenie Polski badaniami jest ona bardzo słabo wykorzystywana [1]. Szczegóły znane są specjalistom alergologom, jednak nic nie stoi na przeszkodzie, aby wiedzę w tym zakresie popularyzowali również lekarze POZ. Wymaga to z ich strony pewnego wysiłku, gdyż nauka o alergenach jest obszerna.

Poniżej przedstawione są absolutnie podstawowe zalecenia wybrane spośród zasad opracowanych i zaakceptowanych przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego [2]:

- 1. Mieszkać w schludnym, suchym (o wilgotności 40 – 50%) i przewietrzanym mieszkaniu, z dala od zanieczyszczeń przemysłowych i dużych arterii komunikacyjnych oraz z dala od łąk i pól uprawnych, najlepiej przy lesie iglastym, nad jeziorem lub morzem. W domu nie może być zwierząt futerkowych i ptaków.**
- 2. W mieszkaniu umeblowanie powinno być proste, bez mebli tapicerowanych, książki schowane w zamykanych półkach. Unikać mieszkaniowych rezerwuarów kurzu tj. wykładzin podłogowych, dywanów, zasłon i kotar.**
- 3. Ubrania często prać, chować w szafach, a najlepiej w dobrze przewietrzanych „pokojach garderobach”.**

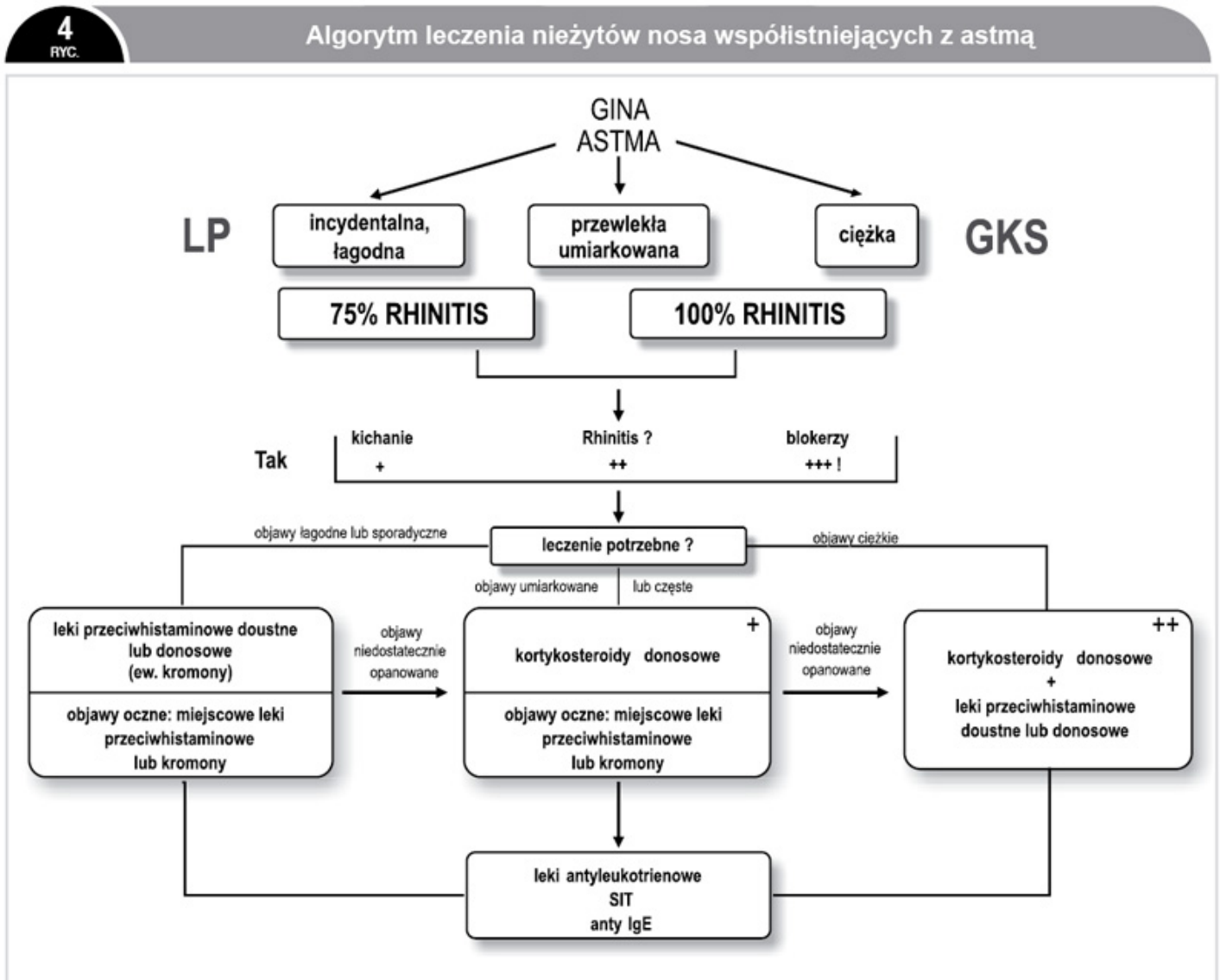
4. Zaopatrzyć sypialnię w filtr powietrza, a w przypadku uczulenia na pyłki kwitnących roślin zainstalować w mieszkaniu klimatyzację.
5. Pomieszczenia odkurzać często, nowoczesnym sprzętem z filtrem HEPA lub płaszczem wodnym, lub zainstalować system centralnego wyciągu, który odprowadza zasysane powietrze na zewnątrz domu.
6. Spoczynek nocny odbywać na skórze obitej kozetce lub w łóżku zaopatrzonym w materac z gąbki, który w prosty sposób można wyjąć i wytrzeć, odkurzyć czy wystawić na dwór, gdy temperatura na zewnątrz sięga minus 20oC, lub w porze letniej na gorące słońce. Materac często wietrzyć i odkurzać.
7. Kołdra i poduszka winny być zrobione z tworzywa, które umożliwia ich pranie. Jeżeli są zrobione ze sztucznego tworzywa trzeba je prać często, nawet jeden raz w miesiącu, gdyż sztuczne tworzywa znacznie szybciej gromadzą drobinę kurzu.
8. Pościel zmieniać często, co tydzień. Pod prześcieradłem można położyć gruby koc, który musi być często prany. Można stosować specjalne powłoki, które nie przepuszczają alergenów z materacy.
9. Odżywiać się naturalnie, produktami bez konserwantów, nie spożywanymi w nadmiarze. Dietę urozmaicić, unikać diet jednoproduktowych.
10. Wakacje letnie planować nad morzem, jeziorem wśród lasów iglastych w miejscach uprzednio sprawdzonych. Stronić od wiejskich środowisk, pól uprawnych i górskich dolin.

TABELA 1 Wpływ leków na objawy nieżyty nosa [4]

Leki	Kichanie	Surowiczy katar	Zatkanie nosa	Świąd nosa	Zapalenie spojówek	
Przeciwhistaminowe:	Doustne	++	++	+	+++	++
	Donosowe	++	++	+	++	0
Glikokortykosteroidy:	Donosowe	+++	+++	+++	++	++
Kromony	Donosowe	+	+	+	+	0
	Dospojówkowe	0	Wpływ leków na objawy nieżyty nosa [4]		0	0
Sympatykomimetyki	Donosowe	0	0	+++	0	0
	Doustne	0	0	+	0	0
Antycholinergiczne	0	++	0	0	0	
Antyleukotrienowe	0	+	++	0	++	

Zasady terapii opierają się na metodach sprawdzonych, a więc tzw. medycynie opartej na faktach, w której podstawowym kryterium są badania przeprowadzone wg standardu podwójnej ślepej próby. Mają one najwyższe uznanie w opracowaniach zaleceniach dotyczących terapii (tzw. zalecenia grupy Ia), takich jak ARIA, ERS, itp.,

na podstawie których rekomenduje się następujące postępowanie lecznicze [1,2,3,4,5].



Leki stosowane w alergicznym nieżycie nosa to przede wszystkim: przeciwhistaminowe doustne, przeciwhistaminowe miejscowe, glikokortykosteroidy miejscowe, glikokortykosteroidy ogólne, bromek ipratropium, kromony, sympatykomimetyki i leki przeciwleukotrienowe.

Leki przeciwhistaminowe są preparatami z wyboru w usuwaniu świądu, kichania, surowiczej wydzieliny nosowej oraz zapaleniu spojówek.

Glikokortykosteroidy nie są preparatami do natychmiastowego stosowania. Doskonale kontrolują wszystkie objawy reakcji uczuleniowej, w tym obrzęk błony śluzowej. Jednak skuteczność kliniczną obserwuje się z kilkugodzinnym, a czasami nawet kilkudniowym opóźnieniem. Zalecane są do terapii przewlekłej, szczególnie przydatne w całorocznych ANN. W szczególnie ciężko przebiegających chorobach alergicznych, nie reagujących na zalecane w konsensusach leki p-histaminowe i miejscowe glikokortykosteroidy można choremu włączyć glikokortykosteroidy ogólne, jednak na krótki okres. Zalecane winny być przez doświadczonych rynoalergologów, aby uniknąć nadużywania tej grupy leków, szczególnie przez osoby nie dysponujące odpowiednim warszatem diagnostycznym. Bowiern brak reakcji na typowe leki stosowane w ANN może być skutkiem nieodpowiedniego rozpoznania.

Bromek ipratropium jest cholinolitykiem pomocnym w surowiczej wydzielinie nosowej pochodzenia cholinergicznego. Skutecznie usuwa w ponad 40% surowiczy katar. Może dawać bóle głowy. W Polsce nie ma zarejestrowanego odpowiedniego preparatu.

Kromony mają małe zastosowanie w ANN z uwagi na niską skuteczność. Zalecane są u dzieci i kobiet w ciąży ze względu na wysoki profil bezpieczeństwa. Słabo kontrolują katar, świąd i surowiczą wydzielinę. Praktycznie pozostają bez wpływu na obrzęk śluzówki.

Sympatykomimetyki dzielimy na miejscowe działające przez receptory alfa 1 i alfa 2 oraz ogólne. Są lekami najskuteczniej usuwającymi obrzęk błony śluzowej nosa.

Leki przeciwleukotrienowe zostały wykazane jako skutecznie kontrolujące objawy sezonowego alergicznego nieżyty nosa w połączeniu z lekami przeciwhistaminowymi. Mają zastosowanie w farmakoprophylaktyce przedsezonowej [6]. Dobrze kontrolują wszystkie objawy ANN. Szersze zastosowanie ich w rynologii wymaga dalszych badań.

Algorytm terapii nieżyłtów nosa

We wszystkich przypadkach alergicznego nieżyłtu nosa pacjenci powinni dążyć do ograniczenia kontaktu z uczulającym alergenem. Pozostałe metody stosuje się w zróżnicowany sposób, zwracając szczególną uwagę na działania niepożądane.

Zalecane są tylko sprawdzone metody leczenia, a więc homeopatię, fitoterpię, akupunkturę i biorezonans należy uznać za metody niesprawdzone i niezalecane. Generalną zasadą jest rozpoczynanie leczenia od leków przeciwhistaminowych w ostrych objawach nieżyłtu alergicznego nosa. W każdej postaci uporczywych objawów wskazane jest stosowanie glikokortykosteroidów donosowych, co ma szczególne znaczenie w PANN.

Skrajne przypadki blokady przewodów nosowych, nie ustępujące po leczeniu zachowawczym, są wskazaniem do konchoplastyki.

Leczeniem uzupełniającym są preparaty dospojówkowe, które są zalecane szczególnie w sezonowym alergicznym nieżycie nosa. Lekami z wyboru są kromony lub okresowo preparaty przeciwhistaminowe. Nie zalecane są glikokortykosteroidy z powodu znacznego zagrożenia zaćmą.

Metaanaliza Cochrana porównująca skuteczność dwóch podstawowych grup preparatów stosowanych w alergicznym nieżycie nosa, tj. leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów wskazuje, iż w przypadku dłuższego ich podawania preparaty glikokortykosteroidowe uzyskują kliniczną przewagę nad antyhistaminikami [7]. Szczególnie korzystny efekt uzyskuje się w terapii obrzęku błony śluzowej małżowin nosowych. Zalecenia American Academy of Allergy, Asthma and Immunology oraz American College of Allergy and Immunology wskazują w blokadzie nosa glikokortykosteroidy jako pierwszą linię terapii. [8] .

Leczenie ANN z współistniejącymi innymi postaciami alergii

Związek NN z astmą jest dobrze udokumentowany w piśmiennictwie alergologicznym. Prawidłowe postępowanie w ANN ma istotne znaczenie dla rozwoju i przebiegu astmy. Na szczególną uwagę zasługują doniesienia o znaczeniu NN dla jakości życia chorych z astmą. Adams udowodnił, iż właściwe leczenie NN z zastosowaniem dn GKS pozwala na zmniejszenie od 30 do 50% częstość hospitalizacji chorych z powodu zaostrzeń astmy [9-24].

Istotnym problemem jest współistnienie ANN z zapaleniem spojówek. Dotyczy to szczególnie chorych uczulonych na sezonowo występujące alergeny, głównie pyłki traw i drzew. W tej grupie współwystępowanie obu powyższych zespołów alergicznego zapalenia wynosi ponad 75%. Choć rzadziej, nie mniej jednak stwierdza się również objawy spojówkowe w alergii na alergeny wewnątrz mieszkaniowe. Typowe symptomy ostrego alergicznego zapalenia spojówek (przekrwienie, łzawienie, świąd) ujawniają się bowiem w przebiegu silnego i nagłego kontaktu z dużymi ilościami alergenów powietrzno pochodnych, lub w wyniku przeniesienia alergenu do spojówek poprzez pocieranie oczu dłońmi. W pracach zespołu Naclerio postuluje się istotną rolę udziału mechanizmu odruchu trójdzielno-przywspółczulnego, opartego na reakcji receptorowej nabłonka nosa przeniesionej odruchem nerwowym na czynność wydzielniczą gruczołów łzowych i grę naczyniową spojówek. Standardowo, terapia oparta jest na doustnych i/lub dospojówkowych lekach przeciwhistaminowych, czy dospojówkowych kromonach. Jednak ostatnio wskazuje się na istotną rolę leczenia przeciwzapalnego nabłonka nosa dnGKS również w celu kontrolowania alergicznego zapalenia spojówek [25,26].

Piśmiennictwo: 1. Bousquet J.; Khaltaev N.; Cruz A.; Denburg J.; Fokkens W.; Weel CV. i wsp. ARIA Update. Allergy. 2008; 63(suppl.). 2. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G i wsp. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. EAACI Position paper. Allergy 2000; 55: 116-34. 3. Johansson SGO, Hourihane JOB, Bousquet J i wsp. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. Allergy 2001; 56: 813-824. 4. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. Allergy 1994; 49 (19 suppl): 1-34. 5. Samoliński et al., „Zastosowanie leków przeciwhistaminowych w alergicznym nieżycie nosa” w „Leki przeciwhistaminowe”, wyd. Sesja, 2002, str. 64. 6. Kurowski et al., „Montelukast plus cetirizine In the prophylactic treatment of seasonal allergic rhinitis; the influence on clinical symptoms and nasal allergic inflammation”, Allergy, 2004, 59:280-288. 7. Yáñez A.; Rodrigo GJ. „Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis”; Ann Allergy Asthma Immunol., 2002; 89(5): 479-84. 8. Nathan RA. „The pathophysiology, clinical impact, and management of nasal congestion in allergic rhinitis”; Clin Ther., 2008; 30(4): 573-86. 9. Leynaert B.; Bousquet J.; Neukirch C.; Liard R.; Neukirch F. „Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subject”; J Allergy Clin Immunol, 1999; 104(2-1): 301-304. 10. Bugiani M, Canosso A, Migliore E i wsp. „Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy”; Allergy, 2005; 60: 165-170. 11. Settignano RJ, Hagy GW, Settignano GA. „Longterm risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students”; Allergy Proc, 1994; 15: 21-25. 12. Leynaert B.; Neukirch C.; Kony S. i wsp. „Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study”; J Allergy Clin Immunol, 2004; 113 (1): 86 – 93. 13. Gautrin D.; Ghezzi H.; Malo JL. „Rhinoconjunctivitis, bronchial responsiveness, and atopy as determinants for incident non-work-related asthma symptoms in apprentices expose to high-molecular-weight allergens”; Allergy, 2003; 58: 608 – 615. 14. Sale R.; Silvestri M.; Battistini E. i wsp. „Nasal inflammation and bronchial reactivity to methacholine In atopic children with respiratory symptoms”; Allergy, 2003; 58: 1171-1175. 15. Downie SR.; Andersson M.; Rimmer J. i wsp. „Association between nasal and bronchial symptoms In subjects with persistent allergic rhinitis”; Allergy, 2004; 59: 320-326. 16. Braunstahl GJ.; Overbeek SE.; Fokkens WJ. i wsp. „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(5): 858-65. 17. Braunstahl GJ.; Overbeek SE.; Kleinjan A. i wsp. „Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways”; J Allergy Clin Immunol, 2001; 107(3): 469-76. 18. Corren J.; Fish H.; Gumarange J.; „Nasal response to natural cat allergen exposure is significantly greater inpatients with rhinitis and asthma than in patients with rhinitis alone”; J Allergy Clin Immunol., 2005; 115(1):202-3. 19. Henriksen JW.; Wenzel A. „Effect of intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing and asthma”; Am Rev Respir Dis, 1984; 130: 1014-1018. 20. Welsh PW.; Stricker EW.; Chu-Pin C. i wsp. „Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy”; Mayo Clin Proc, 1987; 62: 125-134. 21. Corren J.; Adinoff AD.; Buchmeier AD. i wsp. „Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma”; J Allergy Clin Immunol, 1992; 90: 250-256. 22. Watson WTA.; Becker AB.; Simons FER. „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. 23. Adams RJ.; Fuhlbrigge AL.; Finkelstein JA. i wsp. „Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma”; Journal Allergy Clinical Immunology, 2002; 109(4): 636-642. 24. Corren J.; Manning BE.; Thompson SF. i wsp. „Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: A case-control study”; Journal Allergy Clinical Immunology 2004; 113(3): 415-419. 25. Kaiser HB.; Naclerio RM.; Given J.; Toler TN.; Ellsworth A.; Philpot EE. „Fluticasone furoate nasal spray: A single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis”; J Allergy Clin Immunol, 2007; 119(6): 1430-1437. 26. Bielory L.; Katelaris C.H.; Lightman S.; Naclerio RM. „Treating the Ocular Component of Allergic Rhinoconjunctivitis and Related Eye Disorders”, Medscape General Medicine, 2007; 9(3);