

Glikokortykosteroidy w leczeniu polipów nosa

Glucocorticoides in the treatment of nasal polyps

dr n. med. Robert Kuthan^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie, Zakład Mikrobiologii Lekarskiej

PDF FULL-TEXT
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 03.10.2014

Słowa kluczowe: polipy nosa, epidemiologia, leczenie, propionian flutykazonu.

Streszczenie: Polipy nosa to owalne struktury wpuklające się do światła jamy nosowej. Najczęściej powstają w przewodzie nosowym środkowym, na ścianie bocznej w okolicy kości sitowej. W patogenezie polipów znaczącą rolę odgrywa proces zapalny. W wyniku aktywacji komórek zapalnych – mastocytów, limfocytów oraz granulocytów dochodzi do obrzęku błony śluzowej, infiltracji śluzówki przez granulocyty. Polipy nosa często współistnieją z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych. Wśród dolegliwości zgłaszanych przez pacjenta z polipami nosa występują: uczucie niedrożności nosa, katar, ból twarzy, upośledzony węch lub jego utrata, zaburzenia snu. U dzieci może występować chrapanie, mowa nosowa oraz stałe oddychanie przez usta. Ze względu na zapalne podłoże choroby w leczeniu przyczynowym glikokortykosteroidy (GKS) w postaci preparatów donosowych są lekiem z wyboru. Dzięki miejscowej aplikacji możliwe jest osiągnięcie sukcesu terapeutycznego przy minimalizacji ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Do najczęściej używanych preparatów należą krople z propionianem flutykazonu, które znacznie lepiej penetrują do przewodu nosowego środkowego w porównaniu z GKS w postaci aerozolu. Zawiesina donosowa może być stosowana w leczeniu skojarzonym z antybiotykami w przypadku infekcji bakteryjnej, a także łącznie z lekami przeciwwirusowymi.

Key words: nasal polyps, epidemiology, treatment, fluticasone propionate.

Abstract: Nasal polyps are ovoid structures that protrude into the light of the nasal cavity. The most common location of nasal polyps formation is the meatus medius in the lateral wall, next to the ethmoidal bone. In the pathogenesis of nasal polyps inflammation plays crucial role. As a result of inflammatory cells activations – mastocytes, lymphocytes and granulocytes – the mucus membrane is swollen and infiltrated by granulocytes. Nasal polyps often coexist with chronic rhinosinusitis, facial pain, impaired or lost sense of smell, sleep disorder. Patients suffering from nasal polyps often complains about nasal obstruction, nasal discharge. Due to inflammatory character of the disease nasal drops with glucocorticoids are the drug of choice. Thanks to the local application, it is possible to achieve therapeutic success with side effects reduced to almost minimum. One of the most commonly used drugs is fluticasone propionate which as a suspension penetrate to the meatus medius much better than nasal spray glucocorticoides. Fluticasone propionate can be also used in combination with antibacterial or antiviral drugs during respiratory tract infection.

Epidemiologia

W odróżnieniu od nieżyty nosa, który dotyczy, zależnie od populacji, od kilkunastu do nawet kilkudziesięciu procent pacjentów [1], polipy nosa występują zdecydowanie rzadziej. Szacuje się, że polipy nosa dotyczą 2-5% populacji [2].

Występowanie polipów, a także ich charakter histopatologiczny jest zróżnicowany w obrębie populacji zamieszkujących różne regiony. W krajach europejskich i tzw. krajach zachodnich dominują polipy z naciekiem eozynofilowym, podczas gdy w populacjach zamieszkujących kraje azjatyckie, polipy mają głównie charakter neutrofilowy.

Podobnie jak w przypadku przewlekłego nieżyty nosa oraz alergicznego nieżyty nosa, także w przypadkach występowania polipów nosa dochodzi do znacznego upośledzenia komfortu oddychania i znaczącego obniżenia jakości życia. Wynika to głównie z konieczności oddychania przez usta, zaburzeń snu i związanego z tym zmęczenia oraz skłonności do podsypiania w ciągu dnia, rozdrażnienia i obniżenia funkcji kognitywnych.

Anatomia jamy nosowej

Jama nosowa stanowi początkowy odcinek górnych dróg oddechowych. Od przodu ograniczona jest przez nozdrza przednie, natomiast poprzez nozdrza tylne łączy się z jamą nosowo-gardłową. Ścianę dolną jamy nosowej buduje kość podniebienna oraz wyrostek podniebienny szczęki, ścianę górną zaś tworzą kość czołowa, klinowa i sitowa. Przegroda nosowa, będąca jednocześnie ścianą przyśrodkową, dzieli jamę nosową na dwie połowy. Na ścianie bocznej każdej z jam występują małżowiny nosowe (dolna, środkowa, górna), poniżej których znajdują się przewody nosowe – dolny, środkowy, górny. Do przewodu nosowego środkowego mają ujście zatoki – czołowa i szczękowa oraz przednie i środkowe komórki sitowe [3].

Natomiast w okolicy małżowiny górnej znajduje się nabłonek węchowy, odpowiedzialny za odbieranie bodźców zapachowych. Poza okolicą węchową zarówno jama nosowa, jak i zatoki przynosowe wyścielone są nabłonkiem wielorzędowym migawkowym, zawierającym liczne komórki kubkowe [4]. Jama nosowa unaczyniona jest przez tętnicę sitową przednią i tylną, będące odgałęzieniami tętnicy ocznej, a także przez tętnicę klinowo-podniebienną, odchodzącą od tętnicy szczękowej.

Patogeneza polipów nosa

Polipami nosa nazywamy łagodny przerost błony śluzowej jamy nosowej, który powstaje na tle toczącego się procesu zapalnego. Dochodzi do znacznego obrzęku śluzówki, nagromadzenia komórek zapalnych, tkanki łącznej oraz przerostu i nadprodukcji gruczołów. W efekcie prowadzi to do powstania owalnych struktur, wpuklających się do światła jamy nosowej, które ograniczają jej drożność, a nawet prowadzą do całkowitej niedrożności w przypadku dużych polipów. Najczęściej polipy nosa występują na ścianie bocznej jamy nosowej, w okolicy blaszki kości sitowej.

Należy jednak zauważyć, że etiologia polipów nosa nie jest jednorodna, z tego powodu nie należy traktować polipów nosa jako jednolitej jednostki chorobowej, a jako rezultat toczących się różnych procesów patofizjologicznych. Do najczęstszych przyczyn powstania polipów nosa zaliczamy:

- infekcje
- choroby alergiczne
- zaburzenia odporności
- choroby genetyczne, takie jak: mukowiscydoza
- zespół Kartagenera oraz dysfunkcje autonomiczne.

Polipy nosa na podłożu infekcyjnym powstają najczęściej w wyniku zakażenia: paciorkowcami β -hemolizującymi, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*. Należy zauważyć, iż w polipach poinfekcyjnych dochodzi do infiltracji błony śluzowej przez neutrofile, a nie eozynofile – jak ma to miejsce w przypadku etiologii alergicznej. Mimo początkowych przypuszczeń nie udało się udowodnić związku infekcji wirusowych z powstawaniem polipów [5].

Jak już wspomniano, w przebiegu chorób alergicznych dochodzi do znacznego wzrostu

liczby eozynofili w błonie śluzowej polipa nosa. Infiltracja eozynofilami jest większa w przypadku polipów z towarzyszącą nietolerancją kwasu acetylosalicylowego (ASA) niż polipów związanych z występowaniem astmy, co powoduje, iż sama nietolerancja ASA wydaje się być niekorzystnym czynnikiem prognostycznym polipów nosa [6].

Choć jak dotąd nie ma jednoznacznych czynników patogenezы polipów nosowych, obecnie uważa się, iż u podstawy powstawania polipów znajduje się występowanie przewlekłego procesu zapalnego. W patomechanizmie zapalenia biorą udział zarówno komórki nabłonkowe, fibroblasty, jak i komórki zapalne, takie jak mastocyty, limfocyty Th2 oraz eozynofile, którym przypisuje się szczególnie rolę, gdyż dominują w naciekach zapalnych większości polipów. Uwalniane są liczne czynniki chemotaktyczne oraz interleukiny, które wpływają na czas przeżycia eozynofilów i zwiększają ich penetrację tkankową. Uważa się, iż kluczową interleukiną biorącą udział w polipogenezie jest IL-5, IL-17A oraz eotaksyna-2 [7,8,9].

Objawy polipów nosa

Do najczęściej zgłaszanych objawów polipów nosa zaliczamy:

- uczucie niedrożności nosa
- ból głowy lub twarzy
- uczucie rozpierania.

Zaburzeniom drożności nosa zazwyczaj towarzyszą zaburzenia snu oraz związane z nimi obniżenie funkcji poznawczych, nastroju i znaczne obniżenie jakości życia. Często występują zaburzenia węchu, aż do całkowitej utraty rozróżniania bodźców węchowych.

Charakterystyczna jest obecność kataru – przedniego bądź tylnego, który najczęściej określany jest przez pacjentów jako ciągłe

spływanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła. U dzieci może pojawić się chrapanie w czasie snu, mowa nosowa oraz ciągłe oddychanie przez usta [14].

Zastosowanie i wyniki badań skuteczności GKS w leczeniu polipów nosa

Ze względu na omówiony wcześniej zapalny charakter procesu polipogenezy uważa się obecnie, iż podstawą leczenia polipów nosa powinna być terapia przyczynowa – zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS), które dzięki swym właściwościom przeciwzapalnym hamują rozwój polipów. Przeciwzapalne właściwości GKS wynikają z ich oddziaływania z jądrowymi procesami transkrypcji. W wyniku przyłączenia GKS do swoistego, cytoplazmatycznego receptora (GR) powstaje kompleks GKS-GR, który w wyniku procesu transrepsji hamuje transkrypcję czynnika NFB. W wyniku inhibicji NFB dochodzi do bezpośredniego zablokowania ekspresji genów dla TNF α , IL-1, IL-8 oraz cząsteczki adhezyjnej ICAM-1, które są głównymi czynnikami odpowiedzialnymi za rozwój reakcji zapalnej [10].

Ze względu na ogólnoustrojowe działanie doustnych GKS, wiążące się często z wystąpieniem działań niepożądanych, obecnie preferowanymi są GKS donosowe, które wykazują wysoką skuteczność w leczeniu polipów nosa bez jednoczasowego działania systemowego. Wynika to przede wszystkim z miejscowej aplikacji preparatu, co pozwala na stosowanie niewielkich dawek. Także farmakokinetyka obecnie używanych donosowych GKS (furoinian mometazonu, propionian flutykazonu, cyklezonid, furoinian flutykazonu) charakteryzuje się minimalną biodostępnością ogólnoustrojową, która wynosi poniżej 1%, co minimalizuje ryzyko systemowych działań niepożądanych. Do najczęściej zgłaszanych

działań niepożądanych preparatów donosowych należą dolegliwości miejscowe, takie jak: krwawienia z nosa, podrażnienie gardła, wysuszenie śluzówek nosa, pieczenie, drapanie w nosie. Jednak wykazano, iż większość z nich (poza krwawieniami z nosa) występowała z taką samą częstością w grupie otrzymującej placebo. W związku z tym uważa się, że za większość miejscowych działań niepożądanych donosowych GKS odpowiada nieprawidłowe podanie leku, np. bezpośrednia aplikacja na przegrodę bądź mechaniczny uraz w czasie podawania. Częstość występowania krwawień z nosa była nieznacznie większa w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, jednakże większość z nich była przejściowa oraz miała łagodny charakter. W badaniach nie wykazano także związku między podawaniem donosowych GKS w zalecanych dawkach a zahamowaniem osi podwzgórzowo-przysadkowej, zaburzeniami wzrostu u dzieci czy zmniejszeniem masy kostnej [11].

Ze względu na przyczynowy charakter leczenia donosowe GKS znajdują zastosowanie zarówno u pacjentów niekwalifikowanych do polipektomii, jak też jako metoda w profilaktyce przed- i pooperacyjnej [12].

Obecnie na rynku występują dwie postaci donosowych GKS – preparaty w aerozolu oraz krople. Jednak preparaty w aerozolu nie penetrują wystarczająco dobrze do przewodu nosowego środkowego, gdzie najczęściej powstają polipy. Z tego względu zastosowanie w leczeniu polipów nosa znajdują tylko krople, w przypadku których nie występują podobne ograniczenia [13].

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami Europejskich Wytycznych na temat Zapalenia Zatok Przynosowych i Polipów Nosa 2012 (EPOS 20012), opracowanych zgodnie z metodologią medycyny opartej na dowodach (EBM – *Evidence Based Medicine*), w przypadkach

przewlekłego zapalenia zatok przynosowych z polipami nosa definiowanego jako: występowanie niedrożności nosa lub kataru (przedniego bądź tylnego) oraz co najmniej jednej spośród następujących dolegliwości: ból lub uczucie rozpierania twarzy, upośledzony węch lub jego utrata, utrzymywanie się objawów przez 12 lub więcej tygodni oraz stwierdzenie w badaniu endoskopowym obustronnego występowania polipów nosa w przewodzie nosowym środkowym, GSK uzyskały siłę rekomendacji A (poparcie dowodami I kategorii) i poziom istotności Ia (dowody na podstawie metaanalizy kontrolowanych badań randomizowanych).

EPOS 2012 zaleca w schemacie leczenia dorosłych w POZ:

- Wykonanie rynoskopii przedniej, jeśli niedostępne jest wykonanie badania endoskopowego jam nosa. Jednocześnie nie jest zalecane wykonywanie badania TK/RTG.
- Zastosowanie GKS donosowych oraz płukanie jam nosa roztworem soli fizjologicznej.
- Ponowną ocenę po 4 tygodniach i w zależności od wyników leczenia jego kontynuowanie, jeśli stwierdzono poprawę, lub skierowanie pacjenta do laryngologa, gdy nie stwierdzono poprawy.

Jeśli możliwe jest wykonanie endoskopii jam nosa, zalecane jest dla lekarzy laryngologów postępowanie zgodne ze schematem leczenia PZZP z polipami lub polipów nosa i obejmujące:

- W przypadku zmian łagodnych (VAS 0-3) i umiarkowanych (VAS >3-7): zastosowanie GKS donosowych z oceną zmian po 3 miesiącach.
- Jeśli stwierdzona jest poprawa, zaleca się kontynuowanie leczenia i ponowną oceną po 6 miesiącach.
- W przypadku braku poprawy zalecane jest

wykonanie TK i leczenie operacyjne, po którym pacjent stosuje płukanie jam nosa roztworem soli fizjologicznej i przyjmuje GKS donosowo. Ponadto możliwe jest włączenie, w okresie pooperacyjnym, GKS doustnych oraz antybiotykoterapii długoterminowej.

Jeśli rozważane jest leczenie chirurgiczne, pacjenta należy skierować do laryngologa.

Każdorazowo trzeba także uzyskać od pacjenta informacje dotyczące alergii oraz rozważyć inne stany kliniczne, których stwierdzenie wymaga pilnej diagnostyki i podjęcia właściwego leczenia. Inne rozpoznania do rozważenia obejmują: objawy jednostronne, krwawienie z nosa, zasychanie wydzieliny, nieprzyjemny zapach z nosa, obrzęk i/lub zaczerwienienie powiek, przemieszczenie lub zaburzenie ruchomości gałki ocznej, upośledzenie widzenia, w tym widzenie podwójne, objawy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i inne objawy neurologiczne, silny ból głowy w okolicy czołowej oraz obrzęk tkanek miękkich okolicy czoła.

Jak wspomniano powyżej, GKS w postaci aerozoli mogą niedostatecznie penetrować do podstawy polipa, stąd w leczeniu najbardziej skuteczne są preparaty w postaci kropli. Jednym z GKS, który jest dostępny w postaci kropli, to propionian flutykazonu.

PROPIONIAN FLUTYKAZONU W LECZENIU POLIPÓW NOSA

Propionian flutykazonu dostępny jest na krajowym rynku farmaceutycznym w postaci aerozolu, który ma zastosowanie w leczeniu alergicznego nieżyty nosa [1] oraz kropli (zawiesina) do nosa, które stosuje się w leczeniu polipów nosa i związanej z ich obecnością obturacji przewodów nosowych. Lek jest konfekcjonowany w postaci plastikowych pojem-

ników do jednorazowego użycia. Pojedyncze opakowanie zawiera ilość leku (400 µg), którą pacjent aplikuje do obu otworów nosowych. Zawiesina podawana jest na błonę śluzową nosa, po uprzednim przyjęciu przez pacjenta odpowiedniej pozycji – zapewniającej właściwą penetrację leku. Donosowa zawiesina zawierająca mikronizowany propionian flutykazonu może być stosowana u dorosłych oraz młodzieży od 16. r.ż.

Podstawą skuteczności leczenia jest systematyczne stosowanie. Okres leczenia powinien wynosić kilka tygodni, jednakże jeśli dolegliwości nie ustępują po okresie 4-6 tygodni, należy rozważyć inne opcje terapeutyczne.

W przypadku współistniejącego zakażenia dróg oddechowych trzeba zastosować odpowiednie leczenie przeciwbakteryjne [15] lub przeciwwirusowe, zależnie od podejrzewanego lub potwierdzonej laboratoryjnie etiologii, jednocześnie nie ma wskazań do zaprzestania stosowania propionianu flutykazonu. W przypadku przyjmowania przez pacjenta rytonawiru – lek przeciwretrowirusowy stosowany do leczenia skojarzonego z lekami przeciwretrowirusowymi u pacjentów zakażonych HIV-1 – może dochodzić do znacznego zwiększenia stężenia propionianu flutykazonu w osoczu.

Należy uwzględnić możliwe interakcje leku. Przy stosowaniu propionianu flutykazonu z innymi silnymi inhibitorami izoformy CYP3A cytochromu P450 może dochodzić do wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych.

Podsumowanie

Podsumowując, należy zaznaczyć, iż polipy nosa należą do chorób polietiologicznych, co może się wiązać ze zróżnicowaną odpowiedzią na leczenie w zależności od etiologii. Ze względu na zapalne podłoże powstania polipów

obecnie uważa się, iż w pierwszej kolejności należy podjąć leczenie zachowawcze – preparatami GKS, które stanowią w tym przypadku leczenie przyczynowe. Dopiero niepowodzenie terapii bądź nawrotowość jest wskazaniem do interwencji chirurgicznej i usunięcia polipów drogą endoskopii.

Piśmiennictwo:

1. Kuthan R.T. Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżyty nosa. *Gabinet Prywatny* 2014; 21(04): 48-56.
2. Craig T., Ferguson B., Krause J. Sleep impairment In allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Amer J Otolaryngol* 2008; 29(3): 209-217.
3. Walocho J. [red]. Anatomia prawidłowa człowieka. Szyja i głowa. Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 2013, wyd. 2, ss.234-241.
4. Sawicki W. Histologia: podręcznik dla studentów. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2009, wyd. 5 (dodruk), s. 449.
5. Tos M., Larsen P. Nasal polyps: origin, etiology, pathogenesis and structure. W: Kennedy D., Bolger W., Zinreich S. [red]. *Diseases of the sinuses: diagnosis and management*. B.C. Decker Inc, Ontario, USA, 2001, ss. 57-68.
6. Arcimowicz M., Balcerzak J., Samoliński B. Polipy nosa - niejednorodna patologia. *Pol Merk Lek* 2005; 111: 276-279.
7. Rostkowska-Nadolska R., Pośpiech L., Preś K., Rola cytokin w polipach nosa *Otolaryngologia* 2006; 5(1): 1-6.
8. Avelino M., Wastowski I., Ferri R. i wsp. Interleukin 17A expression in patients presenting with nasal polyposis. *Braz J Otorhinolaryngol* 2013; 79(5): 616-619.
9. Iwańska J., Czecior E., Mrówka-Kata K. i wsp. Rola interleukiny 5 i eotaksyny 2 w powstawaniu nacieków eozynofilowych w tkance polipów nosa. *Ann Acad Med Siles* 2009; 63(6): 69-74.
10. Valera F., Brassesco M., Castro-Gamero A. i wsp. In vitro effect of glucocorticoids on nasal polyps. *Braz J Otorhinolaryngol* 2011; 77(5):605-10.
11. Sastre J., Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22(1): 1-12.
12. Ślifirski J., Fal A. Glikokortykosteroidy w terapii polipów nosa – wpływ na ich nawrotowość i obraz cytologiczny. *Alergologia Info*, 2008, 3(5-6): 144-151.
13. Aukema A., Mulder P., Fokkens W. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(5): 1017-1023.
14. Fokkens W., Lund V., Mullol J. i wsp. Europejskie wytyczne na temat zapalenia zatok przynosowych i polipów nosa 2012 (wybór). *Magazyn Otolaryngologiczny* 2013; 2(46): 45-66.
15. Kuthan R.T. Antybiotykoterapia zakażeń układu oddechowego z uwzględnieniem aktualnych wytycznych. *Gabinet Prywatny* 2013; 20(03): 33-46.

dr n. med. Robert Kuthan
rkuthan@yahoo.com