

Miejsce połączenia azelastyny z flutikazonem w wytycznych, rekomendacjach i codziennej praktyce lekarza w terapii alergicznego nieżytu nosa

Combination of azelastine/fluticasone in the guidelines, recommendations and everyday clinical practice in the management of allergic rhinitis

Prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, II Katedra Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna

Streszczenie:

Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa (ANN) jest najczęstszą chorobą alergiczną w naszej codziennej praktyce klinicznej. Objawy ANN występują u ok. 22,5% Polaków, a choroba ta znacząco upośledza jakość życia pacjentów, ich zdolność do nauki i pracy, przez co stanowi ona istotny problem dla systemu opieki zdrowotnej. ANN często współistnieje z alergicznym zapaleniem spojówek i stanowi znany czynnik ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej. W badaniach klinicznych jednoznacznie wykazano, że połączenie azelastyny z flutykazonem podawane donosowo ma szybki początek działania i długotrwały efekt kliniczny. Redukcja objawów po zastosowaniu połączenia azelastyny z flutykazonem jest większa niż w przypadku zastosowania każdego z tych leków w monoterapii. Co istotne, efekt kliniczny dotyczy nie tylko ANN, ale też objawów współwystępującego alergicznego zapalenia spojówek. Standardy ARIA (*Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*) podkreślają pierwszoplanową rolę połączenia donosowego glikokortykosteroidu z donosowym lekiem przeciwhistaminowym w terapii ANN, zwłaszcza w przypadkach: objawów o większym nasileniu, postaci przewlekłych ANN i nieskuteczności wcześniej stosowanych terapii.

Abstract:

Allergic rhinitis (AR) is the most common allergic disease encountered in our daily clinical practice. Symptoms of AR occur in approximately 22.5% of Poles, and this disease significantly impairs the quality of life of patients, their ability to learn and work, constituting a significant problem for the healthcare system. AR often coexists with allergic conjunctivitis and represents a known risk factor for the development of bronchial asthma. Clinical studies have clearly shown that the combination of azelastine with fluticasone administered intranasally is characterized by a rapid onset of action and a long-lasting clinical effect. The reduction of symptoms using combination of azelastine with fluticasone is stronger than in the case of either of these drugs in monotherapy. Importantly, the clinical effect concerns not only AR but also the symptoms of co-occurring allergic conjunctivitis. ARIA standards emphasize the primary role of the combination of nasal corticosteroids with nasal antihistamines in the management of AR, especially in the case of more severe symptoms, chronic forms of AR and ineffectiveness of previously used therapies.

Słowa kluczowe: alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa, alergiczne zapalenie spojówek, azelastyna, flutikazon

Key words: allergic rhinitis, allergic conjunctivitis, azelastine, fluticasone

Wstęp

Alergiczny nieżyt błony śluzowej nosa (ANN) jest najczęstszą chorobą alergiczną w naszej codziennej praktyce klinicznej. Badania epidemiologiczne szacują, że objawy ANN występują w ciągu całego życia u ok. 22,5% Polaków. Obciążenia związane z tą chorobą są często niedoceniane, mimo że ANN istotnie upośledza jakość życia pacjentów, ich zdolność do nauki i pracy, przez co stanowi znaczący problem dla systemu opieki zdrowotnej. ANN często współistnieje z alergicznym zapaleniem spojówek i stanowi znany czynnik ryzyka rozwoju astmy oskrzelowej. Podstawowe zasady diagnostyki i terapii ANN opisane zostały w aktualizowanych zgodnie z najnowszą wiedzą medyczną standardach ARIA (*Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*) [1–3]. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie optymalnej terapii jest kluczem do osiągnięcia dobrego efektu klinicznego i poprawy jakości życia pacjentów. Lekarz specjalista medycyny rodzinnej we współpracy z alergologiem i farmaceutą odgrywa kluczową rolę w modelu opieki zintegrowanej proponowanym przez ARIA, ponieważ ma możliwość wysunięcia podejrzenia choroby, pogłębienia diagnostyki i włączenia skutecznego leczenia. W poniższym opracowaniu omówiono podstawy diagnostyki i leczenia ANN w oparciu o standardy ARIA i najnowsze wyniki badań, które nie zostały jeszcze implementowane do standardów, ze szczególnym uwzględnieniem miejsca terapii złożonej – połączenia azelastyny z flutikazonem w postaci aerozolu do nosa.

Obraz kliniczny i diagnostyka różnicowa

ANN to zespół objawów ze strony górnych dróg oddechowych (świąd nosa, blokada, kichanie, wodnista wydzielina), wynikających z reakcji alergicznej IgE-zależnej (zapalenie alergiczne) po ekspozycji uczulonego pacjenta na alergen.

Ze względu na czas występowania objawów wyróżniamy ANN okresowy, gdy objawy występują przez mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż przez 2 tygodnie. Ta postać nieżyty wywoływana jest zwykle przez alergeny sezonowe, okresowo pojawiające się w otoczeniu chorego. W praktyce i w wielu publikacjach często stosowana jest nazwa *ANN sezonowy*. Jest to nieżyt nosa wywołany przez ekspozycję na alergeny sezonowe, który cechuje się charakterystycznym, okresowo powtarzalnym (co roku) występowaniem objawów (sezonowością), co wynika z okresu ekspozycji na alergeny w czasie wegetacji roślin. Druga postać to ANN przewlekły, który rozpoznajemy, gdy objawy występują dłużej niż przez 4 dni w tygodniu

i ponad 4 tygodnie. Wywołują ją alergeny, które występują w środowisku chorego przez długi czas lub praktycznie przez cały rok.

Ze względu na nasilenie dolegliwości ANN dzielimy na łagodny, umiarkowany i ciężki. Ocena stopnia ciężkości ANN zależy nie tylko od nasilenia objawów miejscowych, ale też od wpływu choroby na jakość życia pacjenta. ANN w istotny sposób wpływa na codzienne życie, upośledzając jakość snu, co przekłada się na zmęczenie w ciągu dnia, problemy z nauką, obniżoną wydajność pracy i zaburzenie funkcji poznawczych (ryc. 1).

Rycina 1. Wpływ alergicznego nieżyty nosa na jakość życia i codzienne funkcjonowanie pacjentów.



Badania epidemiologiczne wskazują, że częstość występowania ANN wynosi ok. 22,5% w populacji ogólnej, w tym u dzieci w wieku 6–7 lat – 23,6%, w wieku 13–14 lat – 24,6% i u dorosłych – 21%. ANN częściej występuje u osób mieszkających w miastach (22,9%) niż na wsi (16%) [4]. Niepokojącym zjawiskiem jest niedodiagnozowanie ANN. Może ono wynikać z lekceważenia objawów łagodnych postaci ANN, powszechnej dostępności skutecznych leków objawowych (leki dostępne bez recepty), prób terapii na własną rękę, szczególnie u osób dorosłych. Opóźnienie prawidłowego rozpoznania i wdrożenia właściwego leczenia ma istotne konsekwencje praktyczne. ANN zwiększa ryzyko wystąpienia i wydłuża czas trwania infekcji dróg oddechowych, indukuje rozwój zapalenia zatok przynosowych i ponad 8-krotnie zwiększa ryzyko progresji atopii w kierunku alergicznej astmy oskrzelowej [5].

Podstawą rozpoznania ANN jest wywiad, w którym poszukujemy korelacji charakterystycznych objawów z ewentualnym narażeniem na bodziec wywołujący, czyli alergen. Typowe objawy okresowego ANN to świąd nosa, oczu, kichanie salwami, wodnista wydzielina, spływanie wydzieliny po tylnej stronie gardła. W przypadku całorocznego ANN w obrazie klinicznym dominuje blokada nosa, utrudnienie oddychania, utrata powonienia i smaku oraz bóle głowy. ANN często współistnieje z alergicznym zapaleniem spojówek (świąd, pieczenie, ból, zaczerwienienie spojówek, uczucie piasku pod powiekami), zapaleniem zatok oraz alergiczną astmą oskrzelową.

Kluczowe badania w diagnostyce obejmują wykonanie punktowych testów skórnych lub oznaczenie sIgE w surowicy pacjenta i korelacja wyników z obrazem klinicznym choroby. Do najczęstszych alergenów sezonowych należą pyłki roślin: traw, zbóż, drzew (brzoza, olcha, leszczyna), chwastów (bylica), oraz pleśni (*Alternaria*). Najistotniejsze alergeny całoroczne to roztocze kurzu domowego (*Dermatophagoides pteronyssinus* i *Dermatophagoides farinae*) oraz alergeny zwierząt (kot, pies). Rozróżnienie nieżyty nosa o podłożu alergicznym i infekcyjnego, o etio-

logii wirusowej, zwykle nie sprawia większych kłopotów (tab. 1). W przypadku wystąpienia objawów alarmowych, takich jak objawy jednostronne, nawracające krwawienia, ból, izolowana, zlokalizowana niedrożność nosa, wyciek śluzowo-ropnej lub krwistej wydzieliny, przewlekłe upośledzenie i utrata węchu, niezbędna jest konsultacja laryngologiczna.

Standardy ARIA

Algorytm postępowania w ANN we wszystkich postaciach choroby zaleca edukację, unikanie ekspozycji na alergeny, leczenie współistniejącego alergicznego zapalenia spojówek oraz płukanie jam nosa izo- lub hipertonicznymi roztworami soli. W ostatnich latach farmakologiczne opcje leczenia ANN obejmowały: donosowe glikokortykosteroidy (dnGKS), leki przeciwhistaminowe (LP) doustne i miejscowe (donosowe) (dnLP), antagonistów receptora leukotrienowego (LTRA, *leukotriene antagonist*), środki zmniejszające przekrwienie, kromony podawane donosowo oraz donosowe leki przeciwcholinergiczne (tab. 2). Najnowsze standardy ARIA na pierwsze miejsce w schematach postępowania wysuwają połączenie dnGKS z dnLP [3].

Tabela 1. Diagnostyka różnicowa objawów alergicznego nieżyty nosa i infekcyjnego nieżyty nosa (na podstawie [6]).

	Alergiczny nieżyt nosa	Infekcja wirusowa
Objawy dominujące	<ul style="list-style-type: none"> Wodnista wydzielina Kichanie salwami Świąd nosa, oczu, podniebienia Blokada nosa 	<ul style="list-style-type: none"> Katar – początkowo wodnisty, następnie śluzowy, śluzowo-ropny Blokada nosa Kichanie Ból gardła
Objawy drugorzędne	<ul style="list-style-type: none"> Ból głowy/ucisk rozpieranie w okolicy czołowej Kaszel Uczucie spływania wydzieliny po tylnej ścianie gardła Kłopoty z koncentracją Łatwa męczliwość Oddychanie przez usta Oslabienie węchu, smaku, apetytu 	<ul style="list-style-type: none"> Ból głowy Bóle mięśni i stawów Zmęczenie Drapanie w gardle Stany podgorączkowe Kaszel
Objawy towarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> Podkrążone oczy Salut alergiczny Fałd Denniego–Morgana Poprzeczna bruzda na grzbiecie nosa Przodozgrzyz 	<ul style="list-style-type: none"> Zależne od typu wirusa odpowiedzialnego za rozwój objawów, np. utrata węchu, smaku, zmiany skórne, bóle brzucha, nudności wymioty Zależne od progresji choroby i objawów wtórnego nadkażenia bakteryjnego, cechy zapalenia zatok

Tabela 2. Synergia połączenia donosowych glikokortykosteroidów i donosowych leków przeciwhistaminowych w terapii ANN na tle innych dostępnych leków (na podstawie [6]).

	Donosowe GKS plus donosowe LP	Doustne LP	Donosowe GKS	Donosowe LP	α -mimetyki	Bromek ipratropium	Kromony donosowe
Katar	+++	++	+++	++	0	++	+
Kichanie	+++	++	+++	++	0	0	+
Świąd	+++	+++	+++	++	0	0	+
Blokada nosa	+++	+	+++	+	+++	0	+
Zapalenie spojówek	++	++	++	0	0	0	0
Początek działania	5 min	1 h	12 h	5–15 min	5–15 min	15–30 min	różnie
Czas działania	12–48 h	12–14 h	12–48 h	6–12 h	3–6 h	4–12 h	2–6 h

GKS – glikokortykosteroidy; LP – leki przeciwhistaminowe.

U pacjentów dotychczas nieleczonych w przypadku ANN łagodnego jako leki pierwszego rzutu zalecane są doustne LP II generacji, dnGKS lub połączenie dnGKS z dnLP. Podobne grupy leków wymieniane są jako pierwszy wybór w przypadku okresowego ANN o większym nasileniu objawów. U pacjentów z przewlekłym ANN należy w pierwszej kolejności zastosować dnGKS lub połączenie dnGKS z dnLP.

U pacjentów leczonych w trakcie wizyty kontrolnej oceniamy skuteczność dotychczasowego leczenia. W przypadku łagodnych objawów zalecenia ARIA sugerują kontynuację doustnych LP II generacji, dnGKS lub połączenia dnGKS z dnLP. U pacjentów z istotnym nasileniem objawów podstawą farmakoterapii pozostają dnGKS lub połączenie dnGKS z dnLP.

Znaczenie innych leków, w tym leków przeciwleukotrienowych, obkurczających błonę śluzową nosa oraz kromonów, w kolejnych edycjach standardów ARIA zdecydowanie maleje. W przypadku okresowego ANN, gdy znamy okresy pylenia i sezonowość objawów u danego pacjenta, celowe może być rozpoczęcie farmakoterapii kilka dni przed spodziewanym okresem narażenia na alergeny. Zwykle umożliwia to opanowanie objawów niższymi dawkami leków i zapewnia łagodniejszy przebieg choroby w sezonie pylenia. Przedstawiony powyżej algorytm stosujemy zarówno u dorosłych, jak i u dzieci z ANN, różnice dotyczą tylko dawek stosowanych leków.

Za najskuteczniejsze leki w ANN uważa się dnGKS. Znoszą one praktycznie wszystkie objawy choroby. Flutykazon należy do silnych GKS, charakteryzuje się wysokim powinowactwem do receptora glikokortykosteroidowego. W wielu badaniach udowodniono dobry profil bezpieczeństwa dnGKS. Leki podawane miejscowo na błonę śluzową nosa w małej dawce w minimalnym stopniu wchłaniają się do krążenia systemowego, ulegają efektowi pierwszego przejścia (metabolizm w wątrobie), nie wywołują więc praktycznie ogólnoustrojowych działań niepożądanych. Biodostępność donosowego flutykazonu wynosi poniżej 0,5%. Podsumowując właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne dnGKS, charakteryzują się one optymalnym indeksem terapeutycznym i przeznaczone są do leczenia zarówno objawów sezonowych, jak i do terapii przewlekłej. Warto podkreślić, że tylko dnGKS hamują i wczesną, i późną fazę reakcji alergicznej. Ciekawą cechą dnGKS jest ich wpływ nie tylko na objawy ANN, ale również istotne redukcje objawów współistniejącego alergicznego zapalenia spojówek [7]. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożąda-

nych należą wysuszenie błony śluzowej, krwawienie, co w praktyce najczęściej wynika z nieprawidłowego podania leku z atomizera. Wskazane jest podawanie aerozolu na boczną ścianę nosa, a nie na przegrodę.

LP skutecznie redukują objawy świądu, wodnistej wydzieliny, kichania. LP II generacji charakteryzują się dużą skutecznością i niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym sedacji. W codziennej praktyce ambulatoryjnej nie należy stosować LP I generacji. LP podane systemowo lub miejscowo (donosowo) stanowią podstawę leczenia ANN i alergicznego zapalenia spojówek. Azelastyna jest antagonistą receptorów H_1 i lekiem przeciwalergicznym o stosunkowo długim okresie półtrwania. Podanie donosowe LP minimalizuje ryzyko wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych związanych z sedacją, nadmierną sennością czy upośledzeniem zdolności do obsługi urządzeń mechanicznych lub prowadzenia pojazdów. LP charakteryzują się szybkim początkiem działania, co przekłada się na zauważalne dla pacjenta zmniejszenie objawów klinicznych, a przez to poprawiają *compliance*, czyli stosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich. Warto podkreślić, że połączenie dnGKS z dnLP ma silniejsze działanie niż dnGKS w monoterapii, dlatego standardy ARIA ewoluują w kierunku wzrostu znaczenia takiego połączenia w terapii ANN w codziennej praktyce klinicznej.

Synergia połączenia azelastyny z flutykazonem w ANN

W pierwszej kolejności formułację azelastyny z flutykazonem przebadano w 4 randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach u pacjentów z sezonowym ANN przeprowadzonych w USA [8]. Co ciekawe, miejsca prowadzenia obserwacji rozmieszczono tak, aby uwzględnić wszystkie główne regiony geograficzne USA i powszechne pyłki w tych regionach. Badania wiosenne i letnie obejmowały pacjentów w wieku 12 lat i starszych, z alergią na pyłki traw i drzew. Badania jesienne obejmowały pacjentów z alergią na chwasty, w szczególności na ambrozię. Niezależnie od sezonu alergicznego lub dominującego alergenu połączenie azelastyny z flutykazonem istotnie złagodziło objawy ANN w znacznie większym stopniu niż każda z badanych substancji (azelastyna lub flutykazon) w monoterapii. Postępowanie to było również skuteczne w łagodzeniu blokady nosa, co jest powszechnie uznawane za najbardziej uciążliwy objaw ANN. Połączenie azelastyny z flutykazonem zapewniło ponadto

klinicznie istotną poprawę jakości życia pacjentów i znacznie zmniejszyło objawy oczne alergicznego zapalenia spojówek w stosunku do placebo. Autorzy badań podsumowali, że korzystne cechy formułacjiazelastyny z flutykazonem, a w szczególności duża skuteczność kliniczna, sprawiają, że jest to idealna donosowa terapia ANN.

Kolejna metaanaliza [9] obejmowała 6 publikacji z łączną liczbą ponad 6000 pacjentów poddanych obserwacji. Wykazano, że połączenieazelastyny z flutykazonem było lepsze od placebo (-2,43 [95% CI: -2,73 – -2,14]; $P < 0,00001$) iazelastyny w monoterapii (-1,27 [95% CI: -1,57 – -0,97]; $P < 0,00001$) w skali opisującej wszystkie objawy nosowe. Co ważne, skuteczność terapii oceniano również w pierwszych 4 h po podaniu leku i zaobserwowano, że w grupie leczonejazelastyną z flutykazonem wyniki nasilenia objawów nosowych (-2,56 [95% CI: -3,02 – -2,10]; $P < 0,00001$) oraz, co istotne, objawów ocznych (-1,22 [95% CI: -1,57 – -0,87]; $P < 0,00001$) były istotnie niższe niż w grupie placebo. Podsumowując, zwrócono uwagę na efekt kliniczny i szybkość działania wynikającą z synergii połączeniaazelastyny z flutykazonem w terapii ANN. W pracach poglądowych [10] opisujących optymalne postępowanie w ANN wskazano, żeazelastyna z flutykazonem w porównaniu z konwencjonalnymi terapiami umożliwia osiągnięcie lepszej poprawy klinicznej przy bardzo szybkim początku działania (5 min). Wyższośćazelastyny z flutykazonem pod względem uzyskania całkowitej kontroli objawów wiązano z trwałą poprawą u pacjentów z przewlekłym ANN. Wykazano, żeazelastyna z flutykazonem polepsza jakość życia pacjentów z ANN, poprawiając tym samym przestrzeganie terapii.

Najnowsze badania dotyczące miejscaazelastyny z flutykazonem w ANN

Dynamiczna ewolucja standardów ARIA w ostatnich latach wynika z publikacji badań klinicznych i metaanaliz, wykazujących przewagę połączenia dnGKS z dnLP nad każdą z tych opcji w monoterapii i ze wzrostu dostępności takiego połączenia na rynkach farmaceutycznych wielu krajów, w tym Polski. Sousa-Pinto i wsp. [11] w najnowszym przeglądzie systematycznym i metaanalizie sieciowej uwzględnili 167 badań, z których większość oceniała pacjentów z sezonowym ANN. Spośród poszczególnych leków połączenieazelastyny z flutykazonem i furoinian flutykazonu w monoterapii najczęściej były najwyższymi ocenianymi interwencjami pod względem wyników skuteczności spośród innych aktywnych

metod leczenia. Wziąwszy pod uwagę klasy leków, połączenia dnGKS z dnLP w jednym atomizerze były najwyższymi ocenianymi interwencjami pod względem wszystkich wyników, w których były analizowane. Na drugim miejscu pod względem skuteczności wymieniono dnGKS. W 105 badaniach spośród 184 w sezonowym ANN i w 28 badaniach z 97 w całorocznym ANN pewność dowodów uznano za „wysoką” lub „umiarkowaną”. W bardzo podobnym opracowaniu Torres i wsp. [12] przeprowadzili metaanalizę 35 randomizowanych badań klinicznych oceniających pacjentów w wieku 12 lat i starszych z sezonowym lub całorocznym ANN i porównujących dnGKS lub dnLP z doustnymi LP lub LTRA. W zmniejszaniu objawów nosowych i ocznych dnGKS okazały się skuteczniejsze niż doustne LP. Wykazano również przewagę dnGKS w łagodzeniu objawów nosowych nad doustnymi LTRA. Donosowe LP były skuteczniejsze niż doustne LP w zmniejszaniu objawów nosowych. Autorzy podkreślili, że wyniki przeprowadzonych analiz jasno wskazują, iż leczenie donosowe jest skuteczniejsze niż leczenie doustne w redukcji objawów i poprawie jakości życia w sezonowym ANN.

Podsumowanie

Alergiczny nieżyt nosa jest najczęstszą chorobą alergiczną w naszej codziennej praktyce klinicznej. ANN często współistnieje z objawami alergicznego zapalenia spojówek oraz stanowi istotny czynnik ryzyka rozwoju zapalenia zatok i astmy oskrzelowej. ANN negatywnie wpływa na jakość życia pacjenta, a prawidłowe rozpoznanie i wdrożenie optymalnego leczenia jest podstawą osiągnięcia dobrej kontroli choroby. Spośród metod farmakoterapii w kolejnych edycjach standardów ARIA coraz większe znaczenie zyskuje wykorzystanie synergii połączenia dnGKS z dnLP. W badaniach klinicznych jednoznacznie wykazano, że połączenieazelastyny z flutykazonem podawane donosowo charakteryzuje się szybkim początkiem działania i długotrwałym efektem klinicznym. Redukcja objawów dzięki wykorzystaniu połączeniaazelastyny z flutykazonem jest większa niż w przypadku zastosowania każdego z tych leków w monoterapii; a co istotne – efekt kliniczny dotyczy nie tylko ANN, ale także objawów współwystępującego alergicznego zapalenia spojówek. Nic dziwnego, że standardy ARIA podkreślają pierwszoplanową rolę dnGKS z dnLP w terapii ANN, zwłaszcza w przypadkach objawów o większym nasileniu, postaci przewlekłych i nieskuteczności wcześniej stosowanych terapii.

Piśmiennictwo

1. Bousquet J, Fontaine JF, Gemiciglu B et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2019; 145(1): 70-80e3.
2. Samoliński B, Krzych-Falta E, Piekarska B et al. ARIA-2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa – Polska. *Alergologia Polska – Polish Journal of Allergology*. 2019; 6(4): 111-26.
3. Bousquet J, Schunemann HJ, Togias A et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol*. 2020; 145: 70-80.
4. Samoliński B. Epidemiologia alergii i astmy w Polsce – doniesienie wstępne badania ECAP. *Terapia*. 2008; 208(4): 127-31.
5. Shaaban R, Zureik M, Soussan D et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet*. 2008; 372(9643): 1049.
6. Kupczyk M. 5 powodów, dla których warto wdrożyć leczenie alergicznego nieżyty nosa przed okresem pylenia. *Alergoprofil*. 2024; 20(2): 3-7.
7. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 1998; 317(7173): 1624-9.
8. Prenner BM. A review of the clinical efficacy and safety of MP-AzeFlu, a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate, in clinical studies conducted during different allergy seasons in the US. *J Asthma Allergy*. 2016; 11(9): 135-43.
9. Zhong Z, Xun Y, Shi X et al. Clinical efficacy and safety of MP-AzeFlu for the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2022; 279: 2457-64.
10. Tantilipkorn P, Kirtsreesakul V, Bunnag Ch et al. The Use of Azelastine Hydrochloride/Fluticasone Propionate in the Management of Allergic Rhinitis in Asia: A Review. *J Asthma Allergy*. 2024; 17: 667-79.
11. Sousa-Pinto B, Vieira RJ, Bognanni A et al. Efficacy and safety of intranasal medications for allergic rhinitis: network meta-analysis. *Allergy*. 2025; 80(1): 94-105.
12. Torres MI, Gil-Mata S, Bognanni A et al. Intranasal versus oral treatments for allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; 12: 3404-18.

ORCID: M. Kupczyk – ID – <http://orcid.org/0000-0003-0800-7867>

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Copyright: © Medical Education sp. z o.o. This is an Open Access article distributed under the terms of the Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), allowing third parties to copy and redistribute the material in any medium or format and to remix, transform, and build upon the material, provided the original work is properly cited and states its license.

Adres do korespondencji

prof. dr hab. n. med. Maciej Kupczyk
Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii,
Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego
w Łodzi
91-350 Łódź, ul. Kopcińskiego 22