

Połączenie azelastyny i flutykazonu w leczeniu alergicznego nieżytu nosa – dlaczego warto?

Fixed intranasal combination of azelastine and fluticasone in the treatment of allergic rhinitis – why use it?

dr hab. n. med. i n. o zdr. Agnieszka Lipiec

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych, Alergologii i Immunologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie:

Alergiczny nieżyt nosa to najczęstsza postać choroby alergicznej, która istotnie wpływa na jakość życia chorego. Kluczowym elementem postępowania z pacjentem jest odpowiednio dobrana, spersonalizowana terapia zgodna z obowiązującymi rekomendacjami. Lek stanowiący połączenie chlorowodoru azelastyny i propionianu flutykazonu w jednej formulacji (AzeFlu) to uniwersalne rozwiązanie terapeutyczne, które dzięki synergistycznemu działaniu składowych skutecznie kontroluje wszystkie objawy alergii górnych dróg oddechowych. W wytycznych ARIA-GRADE (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) spozycjonowany jest on wysoko, zarówno wśród leków pierwszego wyboru u chorych dotychczas nieleczonych, jak i wśród włączanych w celu intensyfikacji terapii. Artykuł przedstawia wyniki wielu badań i metaanaliz, przeprowadzonych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM), potwierdzających szybki i silny efekt terapeutyczny w leczeniu alergicznego nieżytu nosa oraz jego korzystny profil bezpieczeństwa.

Abstract:

Allergic rhinitis is the most common form of allergic disease, significantly affecting the patient's quality of life. A key element in the management of the patient is appropriately selected personalized therapy, in accordance with current recommendations. The drug, which is a combination of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in a single formulation (AzeFlu), is a universal therapeutic solution that, thanks to the synergistic action of the components, effectively controls all symptoms of upper respiratory tract allergies. It is positioned high in the ARIA-GRADE guidelines, both among first-line drugs in previously untreated patients and included to intensify treatment. The article presents the results of a number of studies and meta-analyses, conducted in accordance with evidence-based medicine (EBM) principles, confirming the rapid and potent therapeutic effect in the treatment of allergic rhinitis and the drug's favourable safety profile.

Słowa kluczowe: alergiczny nieżyt nosa, leczenie, azelastyna, flutykazon, AzeFlu

Key words: allergic rhinitis, treatment, azelastine, fluticasone, AzeFlu

Wprowadzenie

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest najczęstszym schorzeniem alergicznym, dotyka ono ok. ¼ populacji Polski [1]. Istotnie wpływa na jakość życia chorych – utrudnia codzienną aktywność, pogarsza funkcje

poznawcze i ogranicza kontakty społeczne. U wielu chorych przyczynia się do istotnych zaburzeń snu. Skutkuje to absencjami chorobowymi i prezencizmem, co ma swój wymiar społeczny i ekonomiczny [2–4].

Objawy ANN, pod postacią wycieku wodnistej wydzieliny z nosa, ograniczenia drożności nosa, napadowego kichania i świądu nosa, pojawiają się po ekspozycji na uczulający alergen. Są one spowodowane zależnym od przeciwciał IgE zapaleniem błony śluzowej tego narządu. Klasyfikacja ANN uwzględnia czas trwania i stopień nasilenia objawów oraz ich wpływ na jakość życia chorego [5]. Zgodnie z wytycznymi ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*) wyróżnia się następujące postacie ANN:

- okresowy – gdy objawy występują przez mniej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie
- przewlekły – trwający dłużej niż 4 dni w tygodniu i ponad 4 tygodnie [2, 3].

Choroba może przybierać postać:

- łagodną – gdy objawy nie są nasilone i nie wpływają w sposób istotny na jakość życia chorego
- umiarkowaną/ciężką – gdy spełnione jest co najmniej jedno z czterech kryteriów:
 - zaburzenia snu
 - utrudnienie w codziennej aktywności, rekreacji i sporcie
 - trudności w pracy lub nauce
 - uciążliwe objawy [2, 3, 5].

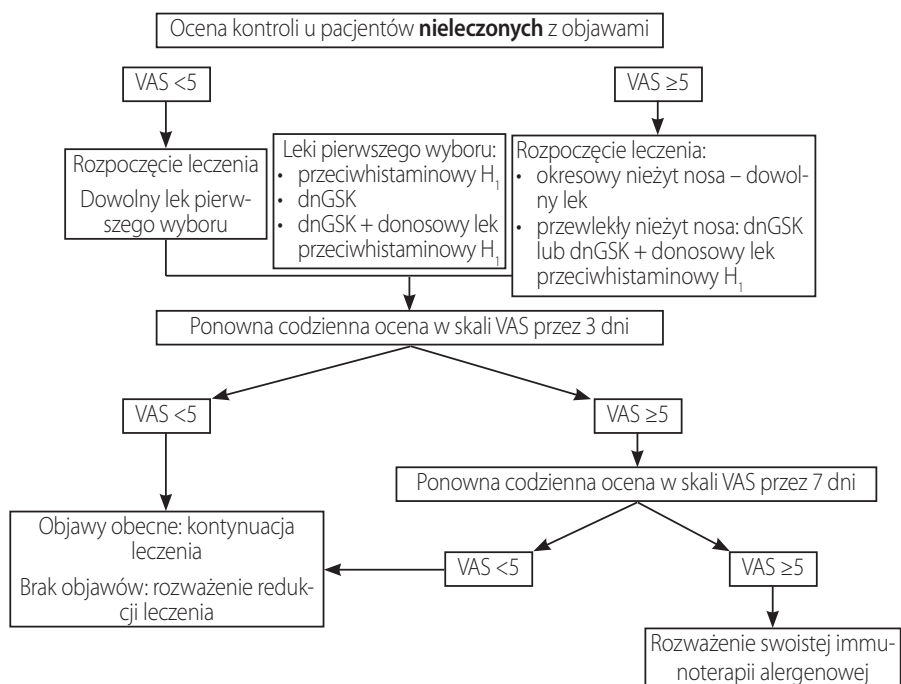
Narzędziem wspomagającym ocenę stopnia nasilenia dolegliwości jest wizualna skala analogowa (VAS, *visual analogue scale*), która w zakresie od 0

(brak objawów) do 10 (objawy o bardzo dużym nasileniu) pozwala zweryfikować stan pacjenta. Łagodna postać ANN wiąże się z oceną VAS <5, a postać umiarkowana/ciężka – z VAS ≥5 [6].

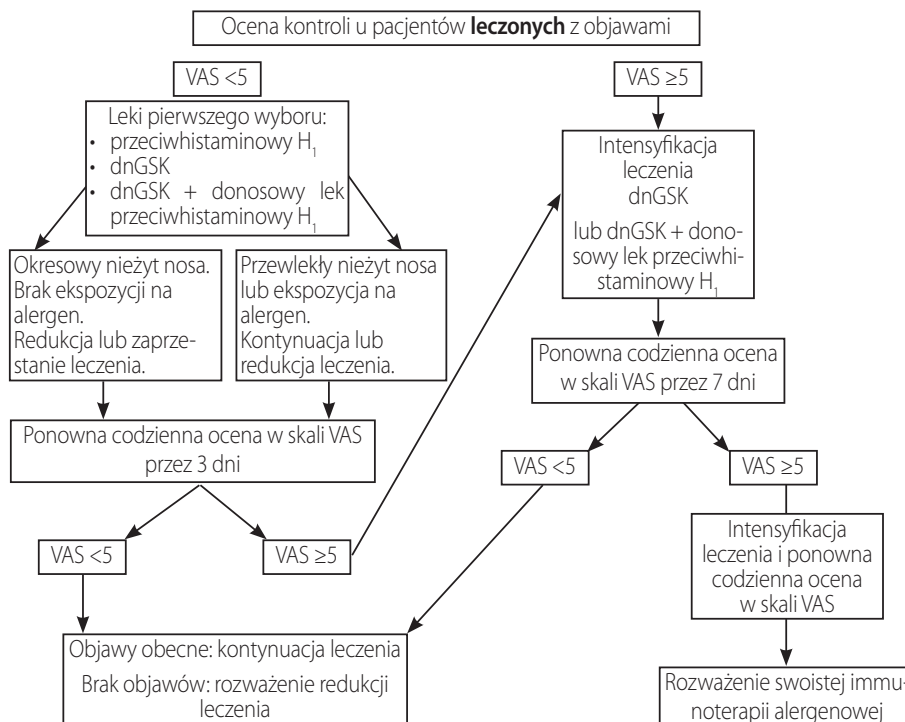
Nadal funkcjonująca tradycyjna klasyfikacja dzieli ANN na sezonowy i całoroczny, co związane jest z sezonowością narażenia na alergeny środowiskowe stanowiące czynnik sprawczy [7, 8]. Najczęstsza, uogólniona postać ANN, charakteryzująca się dodatnimi punktowymi testami skórnymi z alergenami i/lub obecnością w surowicy swoistych przeciwciał IgE, jest wyrazem obecności atopii. Natomiast efektem miejscowej reakcji alergicznej toczącej się w błonie śluzowej nosa w odpowiedzi na kontakt z alergenem jest lokalny ANN. Rozpoznanie tego fenotypu ANN potwierdza dodatni wynik donosowej próby prowokacyjnej z alergenem i/lub obecność swoistych przeciwciał w klasie IgE w błonie śluzowej lub wydzielinie z nosa. U takich chorych nie stwierdza się cech atopii, co znajduje wyraz w ujemnym wyniku punktowych testów skórnymi z alergenami i w braku swoistych przeciwciał w klasie IgE w surowicy [7, 9, 10].

ANN współistniejący z alergicznym zapaleniem spojówek identyfikowany jest jako odrębny, bardzo często występujący fenotyp, w populacji zarówno dzieci, jak i dorosłych [7]. ANN współistnieje często również z astmą oskrzelową, stanowiąc niezależny silny czynnik ryzyka jej rozwoju. Astma występuje u ok. 10–40% chorych z ANN, a ponad

Rycina 1. Algorytm postępowania terapeutycznego u dotychczas nieleczonych (dorośli i młodzież) chorych na ANN. Zmodyfikowano wg: [12, 13].



Rycina 2. Algorytm postępowania terapeutycznego u pacjentów leczonych, z utrzymującymi się objawami ANN (dorośli i młodzież). Zmodyfikowano wg: [12, 13].



85% chorych na astmę oskrzelową ma współistniejący ANN [1, 7, 8].

Farmakoterapia alergicznego nieżytu nosa

Celami leczenia ANN są osiągnięcie kontroli objawów choroby, poprawa jakości życia chorego oraz zapobieżenie powikłaniom. Kluczem do osiągnięcia tych celów jest spersonalizowana terapia uwzględniająca zakres i nasilenie objawów, wiek oraz wielochorobowość, odpowiedź na dotychczasowe leczenie, skuteczność, bezpieczeństwo i szybkość działania proponowanej terapii oraz preferencje chorego [11–13].

Zalecany algorytm postępowania terapeutycznego w ANN (ARIA-GRADE) oparty jest na ocenie stanu chorego z wykorzystaniem VAS i przyjmuje strategię działania polegającą na intensyfikacji (*step up*) lub redukcji (*step down*) leczenia [12, 13].

Miejsce leku złożonego azelastyny z flutykazonem (AzeFlu) w leczeniu alergicznego nieżytu nosa

Donosowe glikokortykosteroidy (dnGKS) mają silne miejscowe działanie przeciwzapalne i korzystny profil bezpieczeństwa. Redukują one wszystkie objawy ANN, szczególnie silnie wpływają na blokadę nosa. Leiki przeciwhistaminowe H₁ są skuteczne w kontrolowaniu objawów histaminozależnych – redukują

wydzielinę z nosa, świąd nosa i kichanie, a stosowane miejscowo na błonę śluzową nosa dają szybki efekt terapeutyczny [5, 14].

Opracowanie leku łączącego skuteczność obu grup terapeutycznych – działania przeciwzapalnego dnGKS i szybko działającego miejscowego leku przeciwhistaminowego – oferuje uniwersalne rozwiązanie. Połączenie chlorowodoru azelastyny z propionianem flutykazonu (AzeFlu) działa synergistycznie w zakresie redukcji objawów ANN będących efektem wczesnej i późnej fazy reakcji alergicznej. Zestawienie obu leków w jednym aplikatorze łączy skuteczność propionianu flutykazonu (który powoduje supresję procesu zapalnego w podścielisku nabłonka nosa i ma korzystny indeks terapeutyczny) z efektywnością chlorowodoru azelastyny (odwrotnego agonisty receptora H₁ o zdolności stabilizacji błony komórkowej mastocytów, rozwijającego działanie w ciągu kilku-kilkunastu minut) [14, 15]. Efektem działania AzeFlu jest szybka redukcja objawów wycieku z nosa, napadowego kichania, świądu nosa oraz blokady nosa przy zachowaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa.

W algorytmie postępowania terapeutycznego w ANN ARIA-GRADE połączenie dnGKS z donosowym lekiem przeciwhistaminowym H₁ ma wysoką pozycję wśród leków pierwszego wyboru zalecanych zarówno pacjentom dotychczas nieleczonym, jak i w przypadku konieczności intensyfikacji leczenia.

nia (step up) u chorych z niewystarczającą kontrolą objawów przy dotychczasowej terapii. Lek złożony stosowany jest w przewlekłej, a także w okresowej postaci ANN, na każdym stopniu nasilenia w skali VAS (ryc. 1, 2) [12, 13].

Skuteczność AzeFlu w leczeniu alergicznego nieżytu nosa

Opublikowane wyniki licznych badań klinicznych, w tym porównujących AzeFlu z innymi opcjami terapeutycznymi, oraz przeglądy systematyczne wykazały dużą skuteczność leku złożonego w zakresie redukcji objawów ANN oraz poprawy jakości życia.

Metaanaliza przeprowadzona przez Zhong i wsp. [16] uwzględniła randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo AzeFlu w porównaniu z monoterapią azelastyną i z placebo. Analiza objęła 6000 chorych z ANN leczonych AzeFlu przez 14 dni. Ocenie poddano objawy nosowe TNSS (*Total Nasal Symptom Score*). Wykazano, że połączenie azelastyny z flutykazonem ma znaczną przewagę nie tylko nad placebo, lecz także nad monoterapią azelastyną w łagodzeniu objawów ANN i towarzyszących objawów spojówkowych, przez co poprawia jakość życia chorych.

Klimek i wsp. [17] dokonali przeglądu literatury, zestawiając 16 badań (obejmujących 3398 chorych) oceniających skuteczność AzeFlu i porównując go z monoterapią azelastyną i monoterapią flutykazonem w ANN. AzeFlu zapewniło o 44–64% większą redukcję objawów nosowych niż flutykazon i azelastyna w monoterapii. Pacjenci stosujący AzeFlu osiągnęli 50% redukcję objawów o 3 dni wcześniej niż stosujący monoterapię flutykazonem i o 5 dni wcześniej niż osoby stosujące monoterapię azelastyną. W badaniu trwającym 52 tygodnie lek złożony pozwolił uzyskać 30 dni bezobjawowych więcej niż monoterapia flutykazonem. Skuteczniej niż obie monoterapie AzeFlu redukowało również objawy spojówkowe, wykazując szybki początek działania. Redukcję objawów spojówkowych towarzyszących ANN odnotowali również Meltzer i wsp. [18].

Metaanaliza obejmująca 6 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych, które objęły 5000 dorosłych i dzieci z ANN, przeprowadzona przez Debbanh i wsp. [19] również porównała leczenie AzeFlu z monoterapią azelastyną, monoterapią flutykazonem i z placebo. Oceniono objawy nosowe TNSS, oczne TOSS (*Total Ocular Symptom Score*) oraz wpływ na jakość życia chorych. Badania trwały od 14 dni do 52 tygodni. We wszystkich przeanalizowanych kom-

binacjach AzeFlu zapewniało skuteczniejszą kontrolę objawów nosowych i ocznych niż monoterapie. Szybki początek działania i wyższa skuteczność poprawiały komfort pacjentów.

Również w analizie literatury przeprowadzonej przez Wise i wsp. [15] potwierdzono wyższość terapii skojarzonej AzeFlu nad leczeniem samym flutykazonem oraz monoterapią azelastyną.

Metaanaliza zestawiająca wyniki 12 randomizowanych badań klinicznych skuteczności AzeFlu w oparciu o TNSS u dorosłych, młodzieży i dzieci leczonych przez okres od 2 tygodni do 1 roku przeprowadzona przez Berger i wsp. [20] wykazała dużą skuteczność leku w łagodzeniu objawów ANN we wszystkich analizowanych grupach.

Bousquet i wsp. [21] w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu typu *crossover* porównali pod względem szybkości i efektywności działania AzeFlu z jednoczesnym podaniem doustnego leku przeciwhistaminowego (loratadyna) i dnGKS (flutykazon) u 82 chorych z sezonowym ANN, w warunkach ekspozycyjnej komory pyłkowej (*Allergen Exposure Chamber*). Pacjenci poddani byli kontrolowanej ekspozycji na alergen ambrozji przez 6,5 h, podczas których po podaniu leku oceniano objawy nosowe TNSS, oczne TOSS oraz sumaryczne nasilenie objawów z wykorzystaniem VAS. Pierwsze efekty działania AzeFlu widoczne były już po 5 min, podczas gdy dla połączenia loratadyny z flutykazonem czas ten wyniósł 15 min. Co więcej, kontrola objawów nosowych i ocznych przy zastosowaniu AzeFlu była lepsza niż w przypadku loratadyny z flutykazonem. Konkluzja badaczy wskazuje na AzeFlu jako terapię zalecaną u chorych wymagających szybkiej kontroli objawów.

AzeFlu oceniany był również wielokrotnie w badaniach *real-life* (w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej), które obecnie stanowią jedną z podstaw modyfikacji obowiązujących rekomendacji.

Celem prospektywnego, wielośrodkowego, nieinterwencyjnego badania obserwacyjnego Marth i wsp. [22] przeprowadzonego w 27 ośrodkach w Austrii w grupie 214 chorych (≥ 12 . r.ż.) z umiarkowanym lub ciężkim przewlekłym ANN była ocena skuteczności AzeFlu w codziennej praktyce klinicznej. Z wykorzystaniem VAS badano wpływ leczenia na kontrolę objawów i jakość życia, w tym na jakość snu. Zaobserwowano istotną statystycznie redukcję objawów choroby już od 1. dnia leczenia, utrzymywała się ona do 42. dnia stosowania terapii. Na etapie kwalifikacji do badania 36% chorych zgłaszało bardzo złą jakość snu, natomiast po 42 dniach leczenia 87,2%

pacjentów oceniło jakość snu jako dobrą lub bardzo dobrą.

Prospektywne, wieloośrodkowe, nieinterwencyjne badanie obserwacyjne Stjarne i wsp. [23] oceniało skuteczność połączenia azelastyny z flutykazonem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u szwedzkich pacjentów. Za pomocą skali VAS 161 pacjentów ≥ 12 . r.ż. z przewlekłym umiarkowanym lub ciężkim ANN oceniało nasilenie objawów w ciągu 42-dniowej terapii AzeFlu. Aż 89,3% z nich zgłosiło dobrą lub częściową kontrolę objawów już w 1. dniu terapii, co świadczy o szybkim początku działania leku. Długoterminowe leczenie (42 dni) oceniono jako skuteczne. Poprawa jakości snu była statystycznie znacząca. Podczas gdy przed rozpoczęciem terapii jedynie 3,7% chorych deklaroowało bardzo dobrą jakość snu, to w 42. dniu leczenia sen jako bardzo dobry oceniło 16,5% pacjentów, a jako dobry 51,5%.

Inną metodą oceny skuteczności leczenia AzeFlu w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej posłużył się zespół irlandzkich badaczy Kaulsay i wsp. [24], którzy przeprowadzili badanie endoskopowe u leczonych chorych z przewlekłym ANN. Odnotowano zmniejszenie częstości występowania silnego obrzęku z 53,1% na początku badania do 3,8% w 28. dniu leczenia AzeFlu, zmniejszenie częstości gęstej wydzieliny śluzowej w jamach nosa z 28,3% do 4,8%, a znacznego przekrwienia błony śluzowej nosa z 34,9% do 0%.

W opublikowanych przez Sousa-Pinto i wsp. [25] wieloośrodkowych badaniach europejskich przeprowadzonych z użyciem technologii mobilnej (MASK-air) analizie poddano dane 10 860 respondentów z ANN korzystających z tej technologii. Skuteczność terapii AzeFlu wyrażała się najniższymi wartościami w ocenie na skali VAS spośród terapii ANN, jak również najniższą szansą na zastosowanie leku dodatkowego w celu ewentualnej poprawy kontroli objawów choroby.

Canonica i wsp. [26] opublikowali wyniki europejskiego internetowego badania kwestionariuszowego złożonego z pytań oceniających obciążenie, jakie powoduje ANN, oraz satysfakcję ze stosowanego leczenia. Badaniem objęto 1004 chorych na ANN, którzy przyjmowali AzeFlu w ostatnim roku. Po zastosowaniu leczenia skojarzonego 57% respondentów zgłaszało poprawę jakości życia, 47% raportowało mniej wizyt u lekarza, a 52% zaprzestało polipragmazji. Absencja i prezenteizm zostały zredukowane odpowiednio o 2,5 (SD: 10,0) i 7,3 (SD: 16,0) dnia/rok. 70% respondentów było bardziej/dużo bardziej zadowolonych z terapii AzeFlu niż z wcześniej stosowanego lecze-

nia, a $\geq 70\%$ było zadowolonych/bardzo zadowolonych z jego zdolności łagodzenia objawów i szybkości działania. 48% respondentów przyjmowało lek raz na dobę, a satysfakcja z leczenia i jego skuteczność znacznie się poprawiały, gdy chorzy przyjmowali go zgodnie z zaleceniami (2 razy na dobę).

Wpływ leczenia AzeFlu na poprawę jakości życia chorych oceniany był przez van Weissenbruch i wsp. [27] w wieloośrodkowym, prospektywnym, nieinterwencyjnym badaniu *real-life* obejmującym 1100 pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim ANN oraz z nasilonymi objawami (VAS ≥ 50 mm). 14-dniowe leczenie AzeFlu przyniosło znaczącą poprawę jakości życia w postaci redukcji zaburzeń snu (poprawa w skali VAS z 55,2 mm na początku badania do 22,1 mm) oraz redukcji zaburzeń funkcjonowania w pracy i szkole (poprawa z 57,6 mm do 23,0 mm). Analogiczną poprawę wyników w skali VAS odnotowano dla upośledzenia aktywności społecznej (z 55,1 mm do 22,4 mm) oraz aktywności na świeżym powietrzu (z 64,4 mm do 25,0 mm). Poprawa jakości życia chorych spowodowana terapią AzeFlu była spójna, niezależnie od fenotypu ANN.

Skuteczność AzeFlu u chorych z alergicznym nieżytem nosa i współistniejącą astmą oskrzelową

Badanie, które wykazało korzystny wpływ leczenia ANN za pomocą AzeFlu na kontrolę współistniejącej astmy oskrzelowej, przeprowadzili De Jong i wsp. [28]. Było to badanie kohortowe *pre-post*, które objęło 1188 pacjentów brytyjskiej podstawowej opieki zdrowotnej chorujących na ANN i współistniejącą astmę oskrzelową. W grupie leczonej AzeFlu wzrosły odsetek pacjentów bez zaostrzeń astmy z 54,2% do 59,4% ($p = 0,0129$) i liczba pacjentów z dobrze kontrolowaną astmą ($p = 0,0037$), spadły zaś liczba pacjentów wymagających >2 inhalacji krótko działających β_2 -agonistów tygodniowo (spadek o 7,7%, $p < 0,0001$) oraz liczba pacjentów wymagających wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów ($p = 0,0078$). Badacze doszli do wniosku, że zastosowanie AzeFlu w leczeniu ANN poprawia kontrolę współistniejącej astmy oskrzelowej i zmniejsza częstość jej zaostrzeń.

Price i wsp. [29] opublikowali wyniki wieloośrodkowego, prospektywnego badania przeprowadzonego na 267 chorych z umiarkowanym lub ciężkim ANN i współistniejącą astmą oskrzelową. Do oceny objawów ANN i astmy, przed leczeniem i po 2-tygodniowym leczeniu AzeFlu wykorzystali VAS. Leczenie AzeFlu wiązało się z poprawą wyników wszystkich badanych parametrów, w tym nasilenia objawów no-

sowych, astmatycznych, jakości snu i innych zmieni-nych składających się na jakość życia. Nasilenie objawów astmy w trakcie leczenia ANN z wykorzystaniem AzeFlu zmniejszyło się ze średnio 48,9 mm do 24,1 mm w skali VAS, a częstość stosowania leków łagodzących objawy astmy uległa redukcji u 57,6% uczestników. Zmiany w nasileniu objawów ANN i objawów astmy były skorelowane.

Bezpieczeństwo AzeFlu

Duże bezpieczeństwo terapii lekiem złożonym AzeFlu potwierdzone zostało w licznych badaniach, z których część zacytowano powyżej; wnioski z nich płynące są spójne.

Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych przedstawiona przez Zhong i wsp. [16] obejmująca 6000 pacjentów wykazała, że AzeFlu ma profil bezpieczeństwa zbliżony do profili placebo i azelastyny. Zgłaszane działania niepożądane były niezbyt częste, łagodne i samoistnie ustępowały. Należały do nich zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, ból głowy i ból gardła. Nie zgłoszono reakcji anafilaktycznych ani żadnej decyzji pacjenta o przerwaniu leczenia.

Zestawienie 16 badań klinicznych obejmujących 3398 chorych z ANN leczonych AzeFlu przedstawione przez Klimka i wsp. [17] wykazało, że było to leczenie dobrze tolerowane. Działania niepożądane występowały rzadko i były to: zaburzenia smaku zgłaszane przez 2,5% pacjentów, bóle głowy u 4,3% pacjentów oraz sporadyczne przypadki krwawienia z nosa. Nie stwierdzono wpływu długoterminowego stosowania AzeFlu na stężenie kortyzolu.

Opublikowana przez Debbaneh i wsp. [19] metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych obejmująca 5000 dorosłych i dzieci z ANN porównująca AzeFlu z monoterapiami azelastyną i flutykazonem wykazała, że leczenie lekiem skojarzonym jest bezpieczne i dobrze tolerowane. Najczęstsze działania niepożądane to zaburzenia smaku (dysgeuzja), które zgłaszane były częściej niż w monoterapiach. Częstość zgłaszania krwawień z nosa i bólów głowy w terapii AzeFlu była podobna jak w przypadku monoterapii. Nie zgłoszono żadnych poważnych działań niepożądanych wymagających przerwania leczenia.

Z opublikowanej przez Wise i wsp. [15] analizy wynika, że w żadnym z uwzględnionych badań nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku łączącego dnGKS i donosowy lek przeciwhistaminowy. Terapia skojarzona była dobrze tolerowana, a najczęstszymi działaniem niepożądany były zaburzenia smaku. Działania niepożądane

występowały u mniej niż 5% leczonych i oprócz dysgeuzji obejmowały ból głowy, dyskomfort w nosie oraz podkrwawianie z nosa.

W trwającym rok randomizowanym, otwartym, aktywnie kontrolowanym badaniu klinicznym w grupach równoległych prowadzonym przez Berger i wsp. [30] u 408 chorych leczonych AzeFlu nie zaobserwowano cech owrzodzeń błony śluzowej nosa ani perforacji przegrody. Częstość występowania działań niepożądanych zmniejszała się wraz z czasem trwania terapii.

Badanie w warunkach ekspozycyjnej komory pyłkowej na 82 chorych z sezonowym ANN przeprowadzone przez Bousquet i wsp. [21] potwierdziło, że AzeFlu jest lekiem dobrze tolerowanym, powodującym niewielkie działania niepożądane – ból głowy zgłoszony był przez jednego pacjenta, krwawienie z nosa zaobserwowano u jednego pacjenta.

W badaniu Marth i wsp. [22] przeprowadzonym w warunkach *real-life* na grupie 214 chorych z przewlekłym umiarkowanym lub ciężkim ANN leczonych AzeFlu jedynie u 2 pacjentów (0,9%) wystąpiły działania niepożądane. Podobnie w badaniu obserwacyjnym *real-life* Stjorne i wsp. [23] u 161 pacjentów z przewlekłym ANN potwierdzono dobrą tolerancję terapii AzeFlu. Spowodowała ona działania niepożądane tylko u 1 pacjenta (0,6%), który zgłosił ból warg i krwawienie z nosa. Nie zgłoszono poważnych działań niepożądanych. W trakcie trwania badania *real-life* van Weissenbruch i wsp. [27] zarejestrowano 1,3% działań niepożądanych. Były to: krwawienie z nosa (0,4%), zaburzenia węchu i smaku (0,3%), ból głowy (0,2%) i duszność (0,2%). Czas trwania działań niepożądanych wynosił 2–14 dni, później ustępowały one samoistnie.

Podsumowanie

Dlaczego warto stosować lek złożony AzeFlu w ANN? Połączenie azelastyny z flutykazonem w jednej formułacji ma działanie synergistyczne – działa szybciej i skuteczniej niż substancje te zastosowane w monoterapii. Silnie redukuje objawy ANN oraz towarzyszące objawy spojówkowe i poprawia kontrolę współistniejącej astmy. Znacząco poprawia jakość życia chorego, w tym jakość snu. Działanie leku charakteryzuje korzystny profil bezpieczeństwa; działania niepożądane są nieliczne, mają łagodne nasilenie i same ustępują. Połączenie dwóch substancji w jednym aplikatorze znacząco ułatwia regularne stosowanie leku, a co za tym idzie – przestrzeganie zaleceń [31].

Połączenie dnGKS z donosowym lekiem przeciwhistaminowym H₁ jako najbardziej uniwersalna spośród stosowanych terapii jest w algorytmie postępowania terapeutycznego w ANN spozycjonowane wysoko – we wszystkich postaciach choroby, zarówno wśród leków pierwszego wyboru u chorych dotychczas nieleczonej, jak i leków włączanych w celu intensyfikacji terapii.

Piśmiennictwo

1. Samoliński B, Raciborski R, Lipiec A et al. Epidemiologia chorób alergicznych w Polsce ECAP. *Alergol Pol Pol J Allergol.* 2014; 1(1): 10-8.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group, World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108(5 Suppl): S147-334.
3. Bousquet J, Khaltaev N, Alvaro A et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008. *Alergia Astma Immunologia Kliniczna.* 2008; 13(1): 3-39.
4. Brożek JL, Bousquet J, Agache I et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(4): 950-8.
5. Samoliński B, Arcimowicz M (eds.). *Polskie Standardy Leczenia Nieżytów Nosa (PoSLeNN). Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego.* *Alergol Pol.* 2013; 1: 1-167.
6. Klimek R, Bergmann KC, Biedermann T et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). *Allergo J Int.* 2017; 26: 16-24.
7. Mullol J, del Cuvillo A, Lockey RF. Rhinitis Phenotypes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8: 1492-503.
8. Świerczyńska-Krępa M, Rogala B, Brożek J et al. Choroby alergiczne układu oddechowego. Alergiczny nieżyt nosa. In: *Alergologia. Podręcznik specjalistyczny. Biblioteka Intermy Szczeklika. Jahnz-Różyk K, Kupczyk M, Gajewski P. (eds.). Medycyna Praktyczna, Kraków 2024: 199-210.*
9. Rondon C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010; 10: 1-7.
10. Rodon C, Campo P, Galindo L et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy.* 2012; 67: 1282-8.
11. Bousquet J, Schunemann HJ, Hellings PW et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2016; 138: 367-74.
12. Samoliński B, Krzych-Falta E, Piekarska B et al. ARIA 2019 – zintegrowana opieka w alergicznym nieżycie nosa. *Alergol Pol Pol J Allergol.* 2019; 6(4): 111-26.
13. 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 of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; 145(1): 70-80.
14. Samoliński B, Nowicka A, Wojas O et al. Intranasal glucocorticosteroids – not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. *Otolaryngol Pol.* 2014; 68(2): 51-64.
15. Wise SK, Damask C, Roland LT et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Allergic Rhinitis 2023. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2023; 13(4): 293-859.
16. Zhong Z, Xun Y, Shi X et al. Clinical efficacy and safety of MP-AzeFlu for the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022; 279(5): 2457-64.
17. Klimek L, Berger WE, Bousquet J et al. MP-AzeFlu in Moderate-to-Severe Allergic Rhinitis: A Literature Review. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021; 182(11): 1026-35.
18. Meltzer E, Ratner P, Bachert C et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-00302) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 161(4): 369-77.
19. Debbaneh PM, Bareiss AK, Wise SK et al. Intranasal Azelastine and Fluticasone as Combination Therapy for Allergic Rhinitis: Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019; 161(3): 412-8.
20. Berger WE, Mustakov TB, Kralimarkova TZ et al. Treatment with azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in a single delivery device of young children and adolescents with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2020; 41(4): 232-9.
21. Bousquet J, Meltzer EO, Couroux P et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(5): 1726-32.
22. Marth K, Renner A, Langmayr G et al. An Observational Study to Determine the Real-Life Effectiveness of MP-AzeFlu® in Austrian Patients with Persistent Allergic Rhinitis. *Drugs – Real World Outcomes.* 2024; 11: 231-40.
23. Stjarne P, Ngujen DT, Kuhl HC. Real-Life Effectiveness of MP-AzeFlu (Dymista®) in Swedish Patients with Persistent Allergic Rhinitis, Assessed by the Visual Analogue Scale. *Pragmat Obs Res.* 2023; 14: 1-11.
24. Kaulsay R, Nguyen DT, Kuhl HC. Real-life effectiveness of MP-AzeFlu in Irish patients with persistent allergic rhinitis,

- assessed by visual analogue scale and endoscopy. *Immun Inflamm Dis.* 2018; 6(4): 456-64.
25. Sousa-Pinto B, Schünemann HJ, Sá-Sousa A et al. Comparison of rhinitis treatments using MASK-air® data and considering the minimal important difference. *Allergy.* 2022; 77(10): 3002-14.
 26. Canonica GW, Klimek L, Acaster S et al. Burden of allergic rhinitis and impact of MP-AzeFlu from the patient perspective: pan European patient survey. *Med Res Opin.* 2021; 37(7): 1259-72.
 27. van Weissenbruch R, Klimek L, Gálffy G et al. MP-AzeFlu Improves the Quality-of-Life of Patients with Allergic Rhinitis. *J Asthma Allergy.* 2020; 13: 633-45.
 28. De Jong HJJ, Voorham J, Scadding GK et al. Evaluating the real-life effect of MP-AzeFlu on asthma outcomes in patients with allergic rhinitis and asthma in UK primary care. *World Allergy Organ J.* 2020; 13(12): 100490.
 29. Price D, Klimek L, Gálffy G et al. Allergic rhinitis and asthma symptoms in a real-life study of MP-AzeFlu to treat multimorbid allergic rhinitis and asthma. *Clin Mol Allergy.* 2020; 18: 15.
 30. Berger WE, Shah S, Lieberman P et al. Long-term, randomized safety study of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in an advanced delivery system) in subjects with chronic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2: 179-85.
 31. van Galen KA, Nellen JF, Nieuwkerk PT. The effect on treatment adherence of administering drugs as fixed-dose combinations versus as separate pills: systematic review and meta-analysis. *AIDS Res Treat.* 2014; 2014: 967073.

ORCID:

A. Lipiec – ID – <https://orcid.org/0000-0003-3037-2326>

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

dr hab. n. med. i n. o zdr. Agnieszka Lipiec
Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych,
Alergologii i Immunologii, Warszawski Uniwersytet
Medyczny
02-091 Warszawa, ul. Banacha 1a