

# Ocena skuteczności i bezpieczeństwa wodnej zawiesiny budesonidu w leczeniu sezonowego alergicznego nieżyty nosa

## The efficiency and tolerance of aqueous budesonide suspension in the therapy of seasonal allergic rhinitis

ANTONI KRZESKI <sup>1/</sup>, HANNA BALTAZIUK <sup>2/</sup>, SŁAWOMIR BIAŁEK <sup>3/</sup>, KATARZYNA BIAŁEK <sup>3/</sup>, ANNA GALEWICZ-ZIELIŃSKA <sup>1/</sup>

<sup>1/</sup> Klinika Otolaryngologii AM w Warszawie, ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa

<sup>2/</sup> Zakład Anatomii Prawidłowej Centrum Biostruktury AM w Warszawie

<sup>3/</sup> Katedra i Zakład Biochemii i Chemii Klinicznej AM w Warszawie

Celem pracy była ocena skuteczności i tolerancji budesonidu w wodnej zawieszynie do nosa firmy Glaxo Wellcome Poznań S.A. u pacjentów leczonych z powodu sezonowego alergicznego nieżyty nosa. Badania przeprowadzono w grupie 127 pacjentów z rozpoznaną chorobą na podstawie badania klinicznego i dodatnich wyników testów skórnych. Badanie przeprowadzono w sezonie pylenia w okresie zaostżenia dolegliwości. Ocenę skuteczności leczenia wodną zawieszyną budesonidu przeprowadzono została przez lekarza oraz pacjenta. Zarówno ocena lekarza, jak i samoocena pacjenta wykazały istotne statystycznie zmniejszenie dolegliwości takich, jak niedrożność nosa ( $p < 0,0005$ ), kichanie ( $p < 0,01$ ), łzawienie oczu ( $p < 0,0005$ ), wyciek z nosa ( $p < 0,0005$ ) i swędzenie nosa ( $p < 0,0005$ ).

*Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(1), 25-31*

**Słowa kluczowe:** *alergia, nieżyt nosa, budesonid, glikokortykosteroidy, kwas arachidowy, ICAM-1*

The aim of the study was to evaluate the efficacy and tolerance of budesonide of Glaxo Wellcome Poznań S.A. applied in the water suspension in patients with seasonal allergic rhinitis. 127 subjects with seasonal allergic rhinitis with positive skin prick test were enrolled into the study. The study was performed during pollen season in patients with allergic symptoms. The evaluation of efficacy and tolerance of budesonide was based on symptom reduction according to physician and patient evaluation. Patient evaluation as well as physician opinions demonstrate statistically significant reduction of symptoms as nose blocking ( $p < 0.0005$ ), sneezing ( $p < 0.01$ ), conjunctivitis ( $p < 0.0005$ ), rhinorrhea ( $p < 0.0005$ ), and itching nose ( $p < 0.0005$ ).

*Alergia Astma Immunologia, 2001, 6(1), 25-31*

**Key words:** *allergy, rhinitis, budesonide, glucocorticosteroids, arachidonic acid, ICAM-1*

Sezonowy alergiczny nieżyt nosa, określanany jako pyłkowica, wywołwany jest przez pyłki traw, zbóż, drzew i chwastów. Alergeny wziewne powodują IgE-zależną odpowiedź immunologiczną. Dochodzi wtedy do degranulacji komórek tucznych i uwolnienia mediatorów zapalenia, jak np. histamina, serotonina, bradykinina i wiele innych, które są odpowiedzialne za wystąpienie objawów klinicznych pyłkowicy takich, jak: katar, kichanie, wodnista wydzielina nosa, blokada nosa, a także zaczerwienienie, łzawienie i podrażnienie oczu. Mogą one również doprowadzić do rozwinięcia się atopowej astmy oskrzelowej.

Schemat terapii alergicznego nieżyty nosa obejmuje eliminację alergenów, leczenie objawowe oraz immunoterapię swoistą. Najskuteczniejszym i najbezpieczniejszym postępowaniem jest unikanie kontaktu z alergenem, czyli jego eliminacja. Niestety w sezonowym alergicznym nieżycie nosa jest to bardzo trudne. Immunoterapia swoista

jest postępowaniem skutecznym i przynosi dobre efekty u pacjentów z pyłkowicą [1]. Zalecane schematy SIT muszą być stosowane z uwzględnieniem ściśle określonych wskazań, a często wymagają indywidualizacji w odpowiedzi na reakcję pacjenta [1]. Leczenie objawowe pozwala na zahamowanie aktywności mediatorów zapalenia. Takie działanie wykazują różne grupy leków: antagoniści receptora H<sub>1</sub>, których stosowanie znosi objawy związane z obecnością histaminy, leki stabilizujące mastocyty, czyli blokujące wydostanie się mediatorów zapalenia poza komórkę, a także glikokortykosteroidy, które hamują reakcję zapalną poprzez blokadę kaskady kwasu arachidonowego.

Glikokortykosteroidy należą do najsilniejszych leków przeciwzapalnych. Charakteryzują się różnokierunkowym profilem działania. Leki te pobudzają syntezę lipokortyny-1, która blokuje fosfolipazę A<sub>2</sub>, będącą pierwszym enzymem

kaskady kwasu arachidonowego, prowadzącej do powstania prostaglandyn i leukotrienów nasilających reakcje zapalne. Zwiększają także syntezę enzymów: endopeptydazy i konwertazy angiotensyny, które rozkładają kininy biorące udział w procesach zapalnych. Redukują natomiast syntezę cytokin takich, jak IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , GM-CSF. Zwłaszcza zahamowanie syntezy IL-5 i GM-CSF – czynników wzrostu i dojrzewania dla eozynofików ma duże znaczenie dla przebiegu chorób alergicznych [2,3].

Zwykle objawy sezonowego alergicznego nieżytu nosa kojarzone są z reakcją natychmiastową związaną z degranulacją komórek tucznych i bezpośrednim oddziaływaniem mediatorów. Wydaje się jednak, że istotne znaczenie kliniczne ma także reakcja późna w przebiegu alergicznego nieżytu nosa, która osiąga największe nasilenie w 6-10 godzin po kontakcie z alergenem [2]. Patogeneza reakcji późnej nie jest do końca poznana, ale sugeruje się udział leukotrienów (LTC<sub>4</sub>), PAF, a także cytokin takich, jak TNF- $\alpha$  i IL-4. Związki te umożliwiają migrację poza światło naczyń (do tkanek) bazofików, neutrofilów, eozynofików i limfocytów. W migracji tej uczestniczą cząsteczki adhezyjne takie, jak ICAM-1, VCAM-1, VLA-4. Szczególna skuteczność glikokortykosteroidów w terapii alergicznego nieżytu nosa dotyczy hamowania późnej fazy reakcji poprzez obniżenie ekspresji ICAM-1, VCAM-1 oraz zmniejszenie nacieku eozynofilowego w błonie śluzowej nosa [4,5]. Stąd, ze względu na skuteczność i różnokierunkowość działania, glikokortykosteroidy podawane donosowo stają się coraz częściej lekami pierwszej linii w terapii alergicznego nieżytu nosa [6].

Glikokortykosteroidy podawane donosowo dostępne są w postaci aerozoli, proszków do inhalacji, a także roztworów wodnych rozpylanych za pomocą pompki z dozownikiem [2].

Wprowadzenie w końcu lat 50. aerozoli spowodowało szybki rozwój tej postaci leku. Jako nośnik substancji czynnej wykorzystywane są tu fluorochlorowęglowodory (np. freon). Jednak odkrycie w 1974 roku ich udziału w degradacji warstwy ozonowej atmosfery spowodowało dyskusję na temat możliwości stosowania tych nośników w preparatach farmaceutycznych. Równocześnie podawanie tego typu substancji bezpośrednio na błonę śluzową może wykazywać działanie drażniące, które w efekcie prowadzi do uszkodzenia aparatu rzęskowego [7].

W przypadku preparatów w postaci proszków do rozpylania wydaje się, że główny problem ich stosowania polega na trudności zsynchronizowania momentu wytworzenia aerozolu i wdychu. Ograniczeniem tej postaci leku jest także higroskopijność podawanej substancji czynnej oraz łatwość wytwarzania ładunku elektrycznego [7].

Wydaje się, że najkorzystniejszą postacią leku stosowaną donosowo są roztwory wodne rozpylane za pomocą pompki. Nie wykazują one działania drażniącego błonę śluzową, a także zanieczyszczającego środowisko, co

obserwuje się przy stosowaniu freonu w aerozolach. Użykuje się także najlepszy efekt równomiernego rozproszenia substancji w obrębie jamy nosowej.

Budezonid jest pochodną 16 $\alpha$ -hydroksyprednizolonu. Istnieją dwa epimery 22R i 22S różniące się aktywnością farmakologiczną, przy czym epimer 22R wykazuje od dwu do trzech razy większą siłę i nieco inny profil działania. W porównaniu z innymi lekami tej grupy budezonid wykazał większą (od 1,6 do 3,0) aktywność działania miejscowego niż flucinolon, betametazon, beklometazon i deksametazon. Jednocześnie, porównanie aktywności epimerów 22R i 22S w stosunku do budezonidu (mieszanie dwóch epimerów 1:1) wykazało, że dwukrotnie wyższą aktywność wykazuje epimer 22R w stosunku do epimeru 22S, a także w stosunku do aktywności budezonidu jako mieszanki dwóch epimerów [8,9].

Dla zastosowania budezonidu w terapii sezonowego alergicznego nieżytu nosa istotna jest jego skuteczność w działaniu miejscowym, wyższa niż przy podaniu ogólnym. Wykazano także wyższą aktywność działania miejscowego budezonidu w porównaniu z beklometazonem. W badaniach przeprowadzonych w podwójnej ślepej próbie u 98 pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa wykazano, że budezonid w dawce 200 $\mu$ g dwa razy dziennie podany wziewnie wykazuje większą skuteczność terapeutyczną niż podany doustnie w dawce 250 $\mu$ g dwa razy dziennie [8].

Biodostępność budezonidu oceniana jest na 10,7% po podaniu doustnym, przy czym 73% tej dawki zostaje wchłonięte podczas aplikacji do płuc, natomiast wkroplenie do nosa charakteryzuje się 100% biodostępnością. Obserwacje te wskazują na bardzo wysoki efekt pierwszego przejścia przez wątrobę. W surowicy krwi budezonid ulega związaniu z białkami w 90%, natomiast nie wiąże się z transkortyną. Budezonid wykazuje relatywnie krótki czas półtrwania (2 do 3 godzin) i wysoki klirens (55 do 85 L/h), co oznacza, że jest szybko eliminowany z ustroju. W badaniach *in vitro* wykazano szybką transformację budezonidu oraz różnice w szybkości eliminacji poszczególnych epimerów. Epimer 22R jest około dwa razy szybciej eliminowany niż 22S. Epimery 22R i 22S nieznacznie różnią się metabolizmem. Głównym metabolitem obu epimerów jest 6 $\beta$ -hydroksybudezonid, a z epimeru 22R pochodzi tylko 6 $\beta$ -hydroksyprednizolon. Metabolity powstałe z epimerów budezonidu mają niską aktywność glikokortykosteroidową. Budezonid nie ulega biotransformacji po inkubacji *in vitro* z tkanką płucną. Jego wysoki wskaźnik biotransformacji w wątrobie w stosunku do transformacji w tkankach jest jednym z elementów jego wysokiej skuteczności działania miejscowego.

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u dzieci z astmą wskazały, że klirens w tej grupie wzrasta do ok. 50% podczas, gdy czas eliminacji maleje (ok. 1,5h) w stosunku do wartości uzyskanych u dorosłych. Wskazuje to na przeważający wzrost klirensu wątrobowego, przy

jednoczesnym zmniejszeniu możliwości wystąpienia efektów niepożądanych u dzieci leczonych budezonidem [10].

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności i tolerancji budezonidu w zawiesinie wodnej do nosa u pacjentów leczonych z powodu sezonowego alergicznego nieżyty nosa.

## PACJENCI I METODY

### Pacjenci

Badaniami objęto 127 chorych z rozpoznaniem alergicznym sezonowym nieżytem nosa, w tym 67 mężczyzn i 60 kobiet w wieku 16-65 lat. Średnia wieku wynosiła 30,1 lat (SD 11,3). Czas trwania choroby wynosił 7-10 lat u 53 pacjentów (41,7%), 4-6 lat u 33 pacjentów (25,9%), 1-3 lat u 40 pacjentów (31,5%) i poniżej jednego roku u 1 pacjenta (0,7%). Analizę uzyskanych wyników przeprowadzono oddzielnie dla każdego z objawów w przyjętej skali od 0 do 3; oddzielnie dla oceny przeprowadzonej przez pacjenta oraz oceny dokonanej przez lekarza. Do badań zakwalifikowano pacjentów, którzy spełniali następujące kryteria: dodatnie wyniki testów skórnych na pyłki roślin, odpowiedzialnych za sezonowe występowanie dolegliwości takich, jak wyciek z nosa, zatkanie nosa, swędzenie nosa, łzawienie oczu; objawy o średnim i ostrym nasileniu, które występowały w sposób ciągły w poprzednim sezonie przez okres co najmniej dwóch miesięcy. Pacjenci w czasie miesiąca poprzedzającego badanie nie stosowali glikokortykosteroidów ogólnoustrojowo, dooskrzelo wo czy też donosowo; przez ostatnie dwa miesiące poprzedzające badanie nie stosowali leków z grupy kromonów, a także w ciągu ostatniego roku nie przeszli kursu immunoterapii swoistej. Podczas trwania badania pacjenci mogli kontynuować dotychczasowe leczenie antyhistaminikami doustnymi, za wyjątkiem astemizolu.

### Metodyka

Badanie miało charakter otwarty, wielośrodkowy. Czas badań obejmował dwadzieścia osiem dni stosowania preparatu zakończone czternastodniowym okresem obserwacji po zakończeniu terapii. Badania przeprowadzone zostały w sezonie pylenia traw i chwastów.

Budezonid firmy Glaxo Wellcome Poznań S.A. w łącznej dawce 400µg stosowano rano pomiędzy godziną 6:00 a 8:00 i wieczorem pomiędzy godziną 18:00 a 20:00, po dwie dozy po 50µg do każdego otworu nosowego.

Ocena skuteczności terapeutycznej wodnej zawiesiny budezonidu opierała się na subiektywnej ocenie pacjenta, który odnotowywał nasilenie objawów choroby według ustalonej skali oraz na ocenie przeprowadzonej przez lekarza, który podczas kontrolnych wizyt odnotowywał stopień natężenia dolegliwości według skali czterostopniowej (0 - nie ma objawów; 1 - małe - objawy sła-

bo zaznaczone, występujące krótko w ciągu dnia 1-2 razy; 2 - średnie - objawy średnio zaznaczone występujące kilka razy w ciągu dnia; 3 - duże - objawy bardzo zaznaczone występujące przez cały dzień). Analizę uzyskanych wyników przeprowadzono oddzielnie dla każdego z objawów, jak również oddzielnie dla oceny przeprowadzonej przez pacjenta i lekarza.

Opracowanie statystyczne uzyskanych podczas badania wyników wykonano z zastosowaniem testu weryfikacji hipotezy zerowej  $\chi^2$  (hipoteza zerowa zakłada, że obserwowane zmiany objawów podczas kolejnych wizyt są niezależne od wizyty wstępnej, lecz od interwencji terapeutycznej). Test  $\chi^2$  polega na porównaniu częstości zaobserwowanych z częstościami oczekiwanymi przy założeniu hipotezy zerowej (o braku związku pomiędzy rozważanymi zmiennymi). Zakładany dopuszczalny minimalny poziom błędu typu I wynosi 0,05.

## WYNIKI

### Ocena przeprowadzona przez pacjenta

#### Upośledzenie drożności nosa

Podczas wizyty wstępnej silne upośledzenie drożności nosa w godzinach rannych (tj. 2 i 3 w skali 0-3) zgłaszało odpowiednio 55 (44,9%) i 43 (34,8%) pacjentów, wieczorem natomiast 60 (48,5%) i 32 (26,5%) pacjentów. Po zastosowaniu leczenia niedrożność nosa o silnym nasileniu (tj. 2 i 3 w skali 0-3) w godzinach rannych deklarowało odpowiednio 35 (28,5%) i 15 (12,0%) pacjentów, wieczorem natomiast odpowiednio 30 (24,8%) i 8 (6,6%). W czasie trwania terapii pacjenci obserwowali zniesienie niedrożności nosa zarówno rano (tj. 0 i 1 w skali 0-3) odpowiednio 45 (36,7%) i 54 (44,0%) pacjentów, jak i wieczorem 57 (46,7%) i 51 (41,4%). Po odstawieniu leku obserwuje się nasilenie niedrożności nosa (tj. 1 i 2 w skali 0-3) w godzinach rannych odpowiednio 51 (42,7%) i 20 (16,6%) pacjentów i wieczorem 48 (39,5%) i 19 (15,8%) pacjentów. Analiza statystyczna uzyskanych wyników wskazuje na istotne ustąpienie niedrożności nosa u pacjentów leczonych wodną zawiesiną budezonidu (tab. I).

#### Kichanie

Przed rozpoczęciem podawania leku kichanie o natężeniu uciążliwym dla pacjenta (tj. 2 i 3 w skali 0-3) zgłasza odpowiednio 52 (42,8%) i 23 (18,6%) pacjentów. Ten objaw został w większości zniesiony w czasie terapii budezonidem. W drugim okresie leczenia ustąpienie objawów obserwowano u większości pacjentów, tj. 78 (59,3%) osób. Po odstawieniu leku zaobserwowano zaostrzenie dolegliwości u 69 (56,6%) pacjentów. Różnice statystyczne uzyskanych wyników wskazują na wysoką skuteczność wodnej zawiesiny budezonidu w likwidowaniu objawu kichania u pacjentów z sezonowym alergicznym nieżytem nosa (tab. I).

Tabela I. Objawy w skali 0-3\* wyrażone jako procent nasilenia objawu (ocena pacjenta)

Objawy wg skali 0-3	Przed rozpoczęciem leczenia	Po zastosowaniu leku	Po odstawieniu leku
<i>Zatkanie nosa (rano)</i>			
0	20,3	36,7	37,2
1	39,2	44,0	42,7
2	28,5	16,9	16,6
3	12,0	2,4	3,5
<i>Zatkanie nosa (wieczorem)</i>			
0	29,1	46,7	42,0
1	39,5	41,4	39,5
2	24,8	11,3	15,8
3	6,6	0,6	2,7
<i>Kichanie</i>			
0	39,5	59,3	56,6
1	41,5	33,2	29,6
2	15,7	7,3	10,7
3	3,3	0,2	3,1
<i>Pieczenie nosa</i>			
0	43,7	62,3	61,5
1	33,2	30,6	27,8
2	18,9	6,5	8,6
3	4,2	0,6	2,1
<i>Wyciek z nosa</i>			
0	31,3	50,3	47,1
1	37,7	36,8	36,2
2	23,2	11,1	12,9
3	8,0	1,8	3,9
<i>Podrażnienie oczu</i>			
0	31,9	44,4	49,3
1	40,6	39,1	36,4
2	19,5	13,6	11,1
3	8,0	2,9	3,2

\* objaśnienia skali 0-3 w metodyce pracy

### Swędzenie nosa

Swędzenie w nosie o silnym natężeniu (tj. 2 i 3 w skali 0-3) wykazano przed rozpoczęciem podawania leku u odpowiednio 49 (39,8%) i 23 (18,8%) pacjentów. Wprowadzenie terapii wodną zawiesiną budesonidu w sposób istotny redukowało ten objaw, aż do całkowitego zniesienia (tj. 0 w skali 0-3) w drugim okresie leczenia u 77 (62,3%) pacjentów. Jednak po odstawieniu leku ponownie obserwowano wystąpienie niewielkiego nasilenia swędzenia (tj. 1 w skali 0-3) u 75 (61,5%) pacjentów. Istotne statystycznie różnice w natężeniu objawów obserwowane u pacjentów przed i po leczeniu wodną zawiesiną budesonidu wykazują jej skuteczność (tab.I).

### Wycieki z nosa

Wodnisty okresowy lub ciągły wyciek z nosa (tj. 2 i 3 w skali 0-3) przed rozpoczęciem podawania leku deklarowało odpowiednio 56 (45,6%) i 40 (32,7%) pacjentów. Podczas leczenia liczba osób, u których wyciek z nosa

nie występował wynosiła 62 (50,3%), natomiast wyciek z nosa podczas leczenia o nasileniu niewielkim i nieuciążliwym (tj. 0 w skali 0-3) obserwowano u 45 (36,8%) pacjentów. Po odstawieniu leku stały wodnisty wyciek z nosa pojawił się ponownie u 44 (36,1%) pacjentów, a wyciek okresowy u 18 (12,9%) pacjentów (tab. I).

### Łzawienie oczu

Przed rozpoczęciem podawania leku łzawienie oczu występujące okresowo lub ciągle (tj. 2 i 3 w skali 0-3) stwierdzono odpowiednio u 46 (37,8%) i 28 (22,9%) pacjentów. Zastosowana terapia wodną zawiesiną budesonidu była skuteczna i zniosła całkowicie łzawienie oczu (tj. 0 w skali 0-3) u 55 (44,4%), lub w sposób znaczący zmniejszyła jego natężenie (tj. 1 w skali 0-3) u 48 (39,1%) pacjentów. Odstawienie leku nie wpłynęło w sposób istotny na zmianę intensywności natężenia podrażnienia i łzawienia oczu. Pacjenci po odstawieniu leku nie zgłaszali tego typu objawów (tab. I).

Analiza statystyczna testem weryfikacji hipotezy zerowej  $\chi^2$  uzyskanych wyników wykazała, że poziomy istotności obserwowanych różnic w nasileniu objawów u pacjentów leczonych wodną zawiesiną budesonidu wykazały istotne zmniejszenie: niedrożność nosa zarówno w godzinach rannych i wieczorem ( $\alpha=0,0005$ ), kichania ( $\alpha=0,0005$ ), wycieków z nosa ( $\alpha=0,0005$ ), swędzenia nosa ( $\alpha=0,0005$ ), łzawienia oczu ( $\alpha=0,0005$ ), ocena skuteczności terapeutycznej stosowanego preparatu dokonanej przez pacjenta ( $\alpha=0,0005$ ).

### Ocena przeprowadzona przez lekarza

#### Upośledzenie drożności nosa

Przed rozpoczęciem podawania leku wszyscy pacjenci wykazywali średnie lub duże natężenie dolegliwości w godzinach rannych (tj. 2 i 3 w skali 0-3) odpowiednio u 64 (50,79%) i 54 (42,6%) pacjentów. W okresie leczenia w sposób radykalny objaw ten ustępował już na początku podawania leku, natomiast dalsze stosowanie wodnej zawiesiny budesonidu powodowało całkowite lub prawie całkowite ustąpienie dolegliwości (tj. 0 i 1 w skali 0-3) odpowiednio u 47 (38,52%) i 63 (51,64%) pacjentów. Odstawieniu leku nie spowodowało w sposób istotny zwiększenia upośledzenia drożności nosa (tab. II).

#### Kichanie

Przed rozpoczęciem podawania leku większość - 82 (65,08%) pacjentów odczuwała średnie natężenie tej dolegliwości (tj. 2 w skali 0-3). Zastosowanie wodnej zawiesiny budesonidu do nosa zmniejszyło intensywność występowania napadów kichania aż do ich całkowitego zniesienia (tj. 0 i 1 w skali 0-3) u odpowiednio 50 (40,32%) i 56 (45,16%) pacjentów. Odstawienie leku nie spowodowało zwiększenia natężenia objawów (tab. II).

Tabela II. Ocena nasilenia objawów przeprowadzona przez lekarza (wyrażona w procentach)

Objawy	Przed rozpoczęciem leczenia	Po zastosowaniu leku	Po odstawieniu leku
<i>Zatkanie nosa</i>			
brak objawów	0,0	25,0	38,5
małe	9,5	52,4	51,6
średnie	61,4	19,4	9,1
duże	29,1	3,2	0,8
<i>Kichanie</i>			
brak objawów	3,1	40,3	67,2
małe	22,1	45,2	28,7
średnie	62,2	12,9	4,1
duże	12,6	1,6	0,0
<i>Pieczenie nosa</i>			
brak objawów	7,1	54,8	72,9
małe	26,8	30,7	24,6
średnie	50,4	12,9	2,5
duże	15,7	1,6	0,0
<i>Wyciek z nosa</i>			
brak objawów	0,0	40,3	63,1
małe	18,1	37,1	31,2
średnie	46,5	19,4	4,9
duże	35,4	3,2	0,8
<i>Podrażnienie oczu</i>			
brak objawów	6,3	36,3	53,7
małe	23,6	45,2	36,4
średnie	38,6	16,1	7,4
duże	31,5	2,4	2,5

### Swędzenie nosa

Przed rozpoczęciem podawania leku swędzenie nosa o średnim i dużym natężeniu (tj. 2 i 3 w skali 0-3) stwierdzono odpowiednio u 65 (51,59%) i 32 (25,40%) pacjentów. Zmniejszenie, aż do całkowitego zniesienia (tj. 0 i 1 w skali 0-3) uzyskano u 68 (54,84%) i 38 (30,65%) pacjentów. Po odstawieniu leku całkowite zniesienie swędzenia odnotowano u 89 (72,95%) pacjentów (tab. II).

### Wyciek z nosa

Przed rozpoczęciem podawania leku wyciek z nosa o natężeniu średnim i dużym (tj. 2 i 3 w skali 0-3) stwierdzono odpowiednio u 65 (51,59%) i 51 (40,48%) pacjentów. Po rozpoczęciu stosowania wodnej zawiesiny budezonidu całkowite nastąpienie ustąpienia wodnistej wydzieliny z nosa (tj. 0 w skali 0-3) uzyskano u 50 (40,32%) pacjentów, a małe natężenie (tj. 1 w skali 0-3) u 46 (37,10%) pacjentów. Odstawienie leku nie spowodowało zwiększenia natężenia objawów (tab. II).

### Łzawienie oczu

Przed rozpoczęciem podawania leku średnie i duże łzawienie oczu (tj. 2 i 3 w skali 0-3) obserwowano odpowiednio u 44 (34,92%) i 52 (41,27%) pacjentów. Zniesienie oraz istotne zmniejszenie natężenia objawów (tj. 0 i 1

w skali 0-3) uzyskano odpowiednio u 45 (36,29%) i 56 (45,16%) pacjentów. Zakończenie terapii wodną zawiesiną budezonidu nie spowodowało zwiększenia intensywności podrażnienia oczu. Zniesienie objawów łzawienia (tj. 0 w skali 0-3) odnotowano u 65 (53,72%) pacjentów (tab. II).

Analiza statystyczna testem weryfikacji hipotezy zerowej  $\chi^2$  wyników uzyskanych z oceny lekarza wykazała, że poziomy istotności obserwowanych różnic w nasileniu objawów u pacjentów leczonych wodną zawiesiną budezonidu wykazały istotne zmniejszenie dolegliwości zgłaszanych przez chorego po zastosowanej terapii. Dla poszczególnych objawów różnice te wynosiły odpowiednio: upośledzenie drożność nosa rano ( $\alpha=0,0005$ ), kichanie ( $\alpha=0,01$ ), wycieki z nosa ( $\alpha=0,05$ ), swędzenie nosa ( $\alpha=0,05$ ), łzawienie oczu ( $\alpha=0,0005$ ), a także ogólna ocena pacjenta ( $\alpha=0,0005$ ).

W trakcie leczenia stwierdzono wystąpienie miejscowych działań niepożądanych u 25 pacjentów: pieczenie w jamach nosa u 20 (15,7%) pacjentów, krwawienie z nosa u 1 (0,008%) pacjenta, przykry zapach u 1 (0,008%) pacjenta, a także kichanie po podaniu leku u 3 (2,3%) pacjentów. Pojawiające się dolegliwości związane z miejscowym stosowaniem leku były krótkotrwałe (3-10 sekund) i nie było konieczności odstawienia od leczenia. Zaobserwowane krwawienie u jednej z badanych osób miało małe natężenie i również nie wymagało odstawienia leku.

## DYSKUSJA

Leczenie hormonami kory nadnerczy datuje się od 1896 roku, kiedy to Osler po raz pierwszy wstrzyknął choremu z niedoczynnością nadnerczy wyciąg z nadnerczy zwierzęcych [11]. Jednak dopiero w latach 50. [12] po raz pierwszy zastosowano kortyzol w leczeniu chorych na astmę oskrzelową i pyłkowicę, nieco później zaczęto stosować inne pochodne syntetyczne różniące się właściwościami farmakokinetycznymi. Klasyczną drogą podania tej grupy leków jest droga doustna, jednak glikokortykosteroidy podane tą drogą wykazują liczne ogólnoustrojowe działania niepożądane. W 1972 roku po raz pierwszy zastosowano dooskrzelowo walerianian betametazonu i dwupropionian beklometazonu [13,14], w kilka lat później fluorowane pochodne - acetonid trimicionolonu, zaś w latach 80. budezonid [15].

Ze względu na szczególne miejsce budezonidu w terapii sezonowego alergicznego nieżyty nosa w literaturze można spotkać wiele doniesień dotyczących aktywności farmakologicznej budezonidu [15,16,17,18]. Terapia miejscowa budezonidem jest szczególnie korzystna ze względu na jego wysoką aktywność w podaniu miejscowym w stosunku do innych leków z tej grupy [8].

Miejscowe podanie budezonidu nie powoduje także zmian w parametrach hematologicznych, zmniejsza natomiast odczyn zapalny w obrębie błony śluzowej jamy

nosowej. Po donosowym podaniu budesonidu w dawce 400 µg/24h zaobserwowano istotne statystycznie zniesienie objawów nosowych takich, jak wydzielina z nosa, katar, kichanie blokada nosa w porównaniu z placebo [5]. W porównaniu z innymi lekami z grupy glikokortykosteroidów budesonid jest bardziej skuteczny, przy możliwości jego zastosowania w mniejszej dawce [9]. Budesonid podawany donosowo wykazuje dużą skuteczność w terapii sezonowego alergicznego nieżyty nosa w porównaniu z lekami z innych grup np. kromoglikanem sodowym [17].

Ze względu na dostępność budesonidu w różnych postaciach leku istotna jest ocena skuteczności i tolerancji różnych jego form farmaceutycznych. Ocena preparatu w wodnej zawieszynie przeprowadzona w badaniu podwójnej ślepej próby wykazała większą aktywność budesonidu w porównaniu z placebo oraz zniesienie upośledzenia drożności nosa [18]. Preparaty roztworów wodnych, w porównaniu z proszkami, wykazują podobną skuteczność, ale przy zastosowaniu preparatów proszkowych obserwuje się mniejsze podrażnienie błony śluzowej [19]. Porównywalna jest natomiast łatwość zastosowania obu postaci leku [19]. Zarówno preparaty wodne, jak i proszkowe są skuteczne w sezonowym i przewlekłym nieżyciu nosa [19,20]. Uzyskuje się także dobre efekty terapeutyczne, przy jednoczesnej dobrej tolerancji budesonidu stosując lek jeden raz dziennie [21]. Jednocześnie przy zastosowaniu roztworu wodnego nie obserwuje się zwiększenia stężenia kortyzolu we krwi po zakończeniu czterogodniowej terapii [22].

Istotne wydaje się także łatwe kontrolowanie objawów klinicznych przy zastosowaniu preparatu w postaci roztworów wodnych, który jest jednocześnie skuteczny i dobrze tolerowany [22]. Nie jest bez znaczenia fakt ekonomizacji leczenia przy zastosowaniu tej postaci leku [23].

Nowa postać leku - wodny roztwór budesonidu - oceniana w tym badaniu potwierdziła wysoką skuteczność farmakologiczną budesonidu. Na podstawie subiektywnej oceny pacjenta, potwierdzonej obiektywną oceną stanu klinicznego przeprowadzoną przez lekarza, uzyskano dane wskazujące na wysoką skuteczność terapeutyczną preparatu. W przypadku tego badania istotna była także ocena działań niepożądanych takich, jak podrażnienie błony śluzowej, krwawienia z nosa czy też występowanie suchości. Pacjenci na ogół nie zgłaszali tego typu dolegliwości, co wskazuje na dobrą tolerancję preparatu. Zostało to także potwierdzone przez obiektywną ocenę lekarza podczas wizyty kontrolnej. Nie obserwowano także innych działań niepożądanych występujących często przy terapii miejscowej glikokortykosteroidami takich, jak zakażenia grzybicze i bakteryjne. Nowa postać budesonidu, jaką jest zawieszina wodna, charakteryzuje się wysoką skutecznością terapeutyczną przy jednoczesnym niskim działaniu drażniącym błonę śluzową nosa.

Podsumowując, wodna zawieszina budesonidu produkcji firmy Glaxo Wellcome w dawce 2×200 µg jest skutecznym i dobrze tolerowanym preparatem, użytecznym w terapii sezonowego alergicznego nieżyty nosa.

## Piśmiennictwo

1. Bousquet J, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma: is it effective? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 1-11.
2. Tarchalska-Kryńska B. Farmakoterapia w chorobach jam nosa i zatok przynosowych. W: Krzeski A, Janczewski G. Choroby nosa i zatok przynosowych. SANMEDIA, wyd. I, Warszawa 1997; 373-385.
3. Tarchalska-Kryńska B. Glikokortykosteroidy - mechanizm działania, efekty farmakologiczne, farmakokinetyka i działania niepożądane. *Otolaryngol Pol suppl* 1994; 17: 41-48.
4. Tingsgaard PK, Bock T. Topical budesonide treatment reduces endothelial expression of intercellular adhesion molecules (vascular cell adhesion molecule-1 and P-selectin) and eosinophil infiltration in nasal polyps. *Acta Oto-Laryngol* 1999; 119: 362-368.
5. Tingsgaard PK, Larsen PL, Bock T. Expression of intercellular adhesion molecule-1 on the vascular endothelium in nasal polyps before, during and after topical glucocorticoid treatment. *Acta Oto-Laryngol* 1998; 118: 404-408.
6. LaForce C. Use of nasal steroids in managing allergic rhinitis, *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(3Pt2): S388-394.
7. Muller RH, Hildebrand GE. Technologia nowoczesnych postaci leków. PZWL, wyd. I, 1998; rozdz. 7.
8. Brattsand R, Thalen A, Roempke K, Gruvstad E. Development of new glucocorticosteroids with a very high ratio between topical and systemic activities. *Eur J Respir Dis* 1982; 63(suppl.): 62-73.
9. Johansson SA, Andersson KA, Brattsand R, Gruvstad E, Hadner P. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone, dipropionate and prednisolone in men. *Eur J Respir Dis* 1982; 63(suppl.): 74-82.
10. Gambretoglio JC, Amend WJC, Benet LZ. Pharmacokinetics and bioavailability of prednisone and prednisolone in healthy volunteers and patients: a review. *J Pharmacokinetic Biopharm*, 1980; 8: 1-52;
11. Zawisza E. Obrzęk naczynioruchowy w: Chyrek-Borowska S. Farmakoterapia chorób alergicznych, wydanie I, PZWL, Warszawa 1989: 182-189.
12. Reeder WH, Mackey GS.: Nebulized cortisone in bacterial pneumonia, *Dis Chest* 1950; 18: 528-534.
13. Brown HM, Storye G, George WHS. Beclomethasone dipropionate: A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Brit J Med* 1972; 1: 585-590.
14. Clark THJ, Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patient with asthma. *Lancet* 1972; 1: 1361-1364.
15. Ellul-Micallef R, Hansson E, Johansson SA. Budesonide: a new corticosteroid in bronchial asthma. *Eur J Respir Dis* 1980; 61: 167-173.
16. Cameron AW, Stanley IM, Wright HJ. Randomised double-blind controlled clinical trial of intranasal budesonide in treatment of hay fever. *Brit J Med* 1984; 288: 1881-1884.

17. Bjerrum P, Illum P. Treatment of seasonal allergic rhinitis with budesonide and disodium cromoglycate. *Allergy* 1985; 40: 65-69.
18. Day JH, Briscoe MP, Rafeiro E. Onset on action of intranasal budesonide (Rhinocort aqua) in seasonal allergic rhinitis studied in a controlled exposure model. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 489-494.
19. Yang WH, Dolovich J, Drouin MA. Comparison of budesonide Turbuhaler with budesonide aqua in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Can Respir J* 1998; 5: 455-460.
20. Creticos P, Fireman P, Settupane G. Intranasal budesonide aqueous pump spray (Rhinocort Aqua) for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19: 285-294.
21. Creticos P, Fireman P, Settupane G, Bernstein D, Casale T, Schwartz H. Intranasal budesonide aqueous pump spray (Rhinocort aqua) for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1998; 19: 285-294.
22. Meltzer EO. Clinical and antiinflammatory effects of intranasal budesonide aqueous pump spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Asthma Immunol* 1998; 81: 128-134.
23. Keith PK, Haddon J, Birch S. A cost - benefit analysis using a willingness-to-pay questionnaire of intranasal budesonide for seasonal allergic rhinitis. *Asthma Immunol* 2000; 84: 55-62.