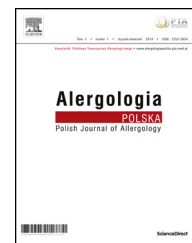


Dostępne online www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.elsevier.com/locate/alergo

Praca poglądowa/Review

Alergiczny nieżyt nosa – nowoczesne leczenie w świetle wytycznych



Allergic rhinitis – treatment according to current guidelines

Rafał Pawliczak*

Zakład Immunopatologii Katedra Alergologii, Dermatologii i Immunologii Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 08.08.2015

Zaakceptowano: 18.08.2015

Dostępne online: 28.08.2015

Słowa kluczowe:

- alergiczny nieżyt nosa
- feksofenadyna
- desloratadyna
- mometason

Keywords:

- Allergic rhinitis
- Fexofenadine
- Desloratadine
- Mometasone

A B S T R A C T

Current guidelines and pharmacy market deliver several therapeutic options for allergic rhinitis treatment. Despite these facts, patients' needs still are unmet. There are many reasons for this sad fact: communication problems, poor clinical trials design, low patients adherence. Unfortunately, three problems are not addressed by any guidelines: treatment choice approach, treatment affordability and steroid-phobia. In this short review we tried to show a simple approach to overcome this obstacle in allergic rhinitis treatment based on clinical and research data available.

© 2015 Polish Society of Allergy. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

Często pytam lekarzy różnych specjalności (lekarzy rodzinnych, laryngologów, pediatrów, internistów, alergologów) o to, czym i jak leczą alergiczny nieżyt nosa? Dość standardowo od lat otrzymuję odpowiedź – lekami przeciwhistaminowymi w tabletkach. Kiedy pytam pacjentów, co najchętniej przyjmowałiby z powodu alergicznego nieżytu nosa, otrzymuję bardzo podobną odpowiedź – coś w tabletkach, najchętniej tylko doraźnie, wtedy, kiedy pacjent ma objawy [1].

Kiedy zapisuje pacjentowi steroid donosowy (zgodnie z międzynarodowymi i polskimi zaleceniami), zawsze słyszę pytania: „a czy to jest bezpieczne, czy mi nie zaszkodzi?”, „czy nie przytyję?” oraz „czy musi to być steryd?”

Kolejnym bardzo ważnym aspektem leczenia ANN jest cena leku. Bardzo często pacjenci kupują niewielkie 7–10-tabletkowe opakowania, bo cena takiego opakowania jest niska. Cena jednostkowa tabletki jest zwykle w przypadku

* Adres do korespondencji: Katedra Alergologii, Immunologii i Dermatologii Zakład Immunopatologii UM w Łodzi, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, Polska.

Adres email: rafal.pawliczak@csk.umed.lodz.pl.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.alergo.2015.08.004>

2353-3854/© 2015 Polish Society of Allergy. Published by Elsevier Sp. z o.o. All rights reserved.

leków bez recepty (OTC) możliwie najwyższa w porównaniu z leczeniem lekiem na receptę. Czasem pacjent prosi mnie o wypisanie 90 tabletek, leku przeciwhistaminowego bardzo wątpliwej jakości, bo jest najtańszy. Zwykle nie pomaga. Być może jednak możemy pacjentowi zaproponować coś ze średniej półki cenowej, co będzie miało atrakcyjną cenę i wysoką skuteczność. Co będzie bezpiecznym, sprawdzonym lekiem. Jaka cena terapii jest akceptowalną dla pacjenta granicą? Według różnych badań wydaje się, że cena nieprzekraczająca 25–27 zł za miesięczną kurację jest górną granicą do zaakceptowania przez pacjenta w Polsce, bez względu na dochody, wykształcenie i miejsce zamieszkania.

Jak widzą Państwo, dość wyraźnie możemy się przekonać, że pacjent chce przyjmować leki bezpieczne, skuteczne, tanie i jeszcze tylko doraźnie, wtedy kiedy ma objawy kliniczne ANN. Niestety, wydaje się, że spełnienie tych wszystkich życzeń jednocześnie może być niemożliwe. Ale spróbujmy z szerokiego armamentarium alergologa wybrać coś, co będzie skuteczne, bezpieczne i szybko działające... i ekonomicznie akceptowalne.

Leki przeciwhistaminowe w tabletkach

Duża grupa pacjentów kupuje szeroko reklamowane postacie OTC feksofenadyny. Niestety dawka substancji czynnej w preparatach OTC jest trochę za mała (120 mg). Możemy za to zaproponować choremu feksofenadynę w dawce 180 mg raz dziennie. Feksofenadyna jest ciekawym lekiem, pisaliśmy już o nim na łamach AP-PJA. Należy do najdłużej obecnych na rynku leków przeciwhistaminowych. Jest pozbawiona całkowicie właściwości sedacyjnych. Nie ma wpływu na zdolność do prowadzenia pojazdów czy obsługi maszyn w ruchu. Lek został wprowadzony do terapii w połowie lat dziewięćdziesiątych. Obok badań klinicznych, ma bogate dane postmarketingowe dotyczące zarówno skuteczności, jak i bezpieczeństwa. Feksofenadyna od samego początku miała bardzo rygorystycznie przeprowadzone badania bezpieczeństwa. Działo się tak dlatego, że w owym czasie zaczęły pojawiać się dane kliniczne na temat zaburzeń rytmu u pacjentów stosujących leki przeciwhistaminowe. Pratt i wsp. wykazali, w długim 12-miesięcznym badaniu, że 240 mg feksofenadyny nie wpływa na morfologię zapisu EKG i skorygowany QTc [2, 3]. Ekspozycja pacjentów na dawkę 800 mg feksofenadyny nie wpływała na QTc. Z doświadczeń klinicznych wielu lekarzy wynika także, że lek charakteryzuje się dobrą tolerancją i wysoką skutecznością. Przewlekłe stosowanie 690 mg feksofenadyny nawet dwa razy dziennie nie miało wpływu na morfologię zapisu EKG i długość QTc [2, 3]. Feksofenadyna należy do tej grupy leków przeciwhistaminowych, które nie przenikają przez barierę krew-mózg, w związku z tym nie wywołuje senności, zmiany masy ciała czy wydłużenia czasu reakcji. Feksofenadyna jest u człowieka metabolizowana w niewielkim stopniu. Lek w postaci niezmienionej jest wydalany z moczem. Jest substratem dla typowych przenośników białkowych: glikoproteiny-P i OATP [4–6]. Jednoczesne podawanie feksofenadyny i erytromycyny lub ketokonazolu powodowało 2–3-krotne zwiększenie stężenia feksofenadyny w osoczu, któremu jednak nie towarzyszyła zmiana długości odstępu QTc

i nie było to związane ze wzrostem działań niepożądanych w porównaniu z ww. lekami podawanymi w monoterapii [7–12]. Skuteczność feksofenadyny wykazano w wielu badaniach klinicznych u pacjentów chorujących na nieżyt nosa [13]. Feksofenadyna skutecznie hamuje wczesną i późną fazę reakcji na alergen. Znacząco zmniejsza objawy nieżyty nosa w warunkach eksperymentalnych, jak i w życiu. Jest także wysoce skuteczna w przewlekłym nieżycie nosa nawet ciężkim [14, 15]. Co więcej wykazuje istotne właściwości hamujące niedrożność nosa [16–19]. Uczucie zatkania jest jednym z najtrudniejszych do leczenia objawów nieżyty nosa. Zwykle u pacjentów z dominującym tym objawem zaleca się donosowe GKS. Okazuje się, że jeden z pierwszych leków przeciwhistaminowych II generacji doskonale radzi sobie z tym objawem. Feksofenadyna działa szybko. Czas od zastosowania do uzyskania istotnej klinicznej redukcji objawów wynosi zaledwie 60 minut [20]. W wielu badaniach podkreśla się, że lek ten jest najtańszym ze wszystkich dostępnych na rynku leków przeciwhistaminowych [21]. Lekowi temu poświęcono ponad 200 badań opublikowanych w dobrych czasopismach naukowych. Najlepszym dowodem na skuteczność i bezpieczeństwo jest fakt, że jego forma jest dostępna bez recepty.

Drugim cieszącym się dużym powodzeniem w Polsce i na świecie lekiem przeciwhistaminowym jest desloratadyna. Desloratadyna jest aktywnym metabolitem loratadyny, a więc leku doskonale znanego. Ma niski wiek rejestracyjny, jest dostępna w syropie od 12. miesiąca życia. Stanowi to dobry dowód na jej bardzo wysokie bezpieczeństwo. Desloratadyna ma bardzo wysokie powinowactwo do receptora H1, dzięki czemu charakteryzuje ją wysoką skuteczność i niewiele działań niepożądanych. Lek ma wiele dobrych badań klinicznych wykonanych również u dzieci. Stąd też niski wiek rejestracyjny – po 1. roku życia [22]. Warto podkreślić, że lek ma silne przeciwzapalne działanie pozareceptorowe. Hamuje uwalnianie prostaglandyny D2, tryptazy, LTC4, IL-3, -6, -8, RANTES, TNF, GM-CSF. Zmniejsza również ekspresję cząsteczki adhezyjnej ICAM-1. Stąd też duża skuteczność w alergicznym nieżycie nosa, ale także w pokrzywce przewlekłej [23–26]. Właściwie we wszystkich badaniach klinicznych obserwowano zmniejszenie skali objawów nieżyty nosa podczas stosowania desloratadyny o ok. 50% w stosunku od objawów wyjściowych lub w porównaniu z placebo [27]. Warto podkreślić, że lek jest skuteczny zarówno u pacjentów z sezonowym, jak i całorocznym nieżytem nosa, a także u chorych z rozpoznaniem okresowego i przewlekłego nieżyty nosa [27]. Mamy dobre badania kliniczne wskazujące na znaczącą redukcję zatkania nosa dzięki stosowaniu desloratadyny [28]. Objawy nieżyty nosa, mierzone także obiektywnymi miarami, takimi jak PNIF, poprawiają się podczas terapii desloratadyną o ¼ [29]. Co ciekawe, istnieją także badania wskazujące na skuteczność desloratadyny u pacjentów z ANN i astmą, gdzie stosowanie tego leku z powodu nieżyty nosa powoduje istotne statystycznie i klinicznie zmniejszenie objawów astmy [27, 30, 31].

Na koniec warto podkreślić jeszcze jeden nieoczywisty fakt. Zarówno feksofenadyna jak i desloratadyna praktycznie nie są metabolizowane przez układ cytochromu P450. Co za tym idzie, nie wchodzi w interakcje z wieloma współcześnie

Leki z udowodnioną interakcją z CYP 450	
Cetyryzyna	
Lewocetyryzyna	
Rupatadyna	
Leki z bez interferencji z CYP 450	
Desloratadyna	
Feksofenadyna	
Bilastyna	

Ryc. 1 – Interferencja leków przeciwhistaminowych z cytochromem P450 (wg danych z ChPL)

Fig. 1 – Interference antihistamines with cytochrome P450 (according to data from the SPC)

stosowanymi lekami (np. makrolitami, lekami przeciwgrzybiczymi, przeciwdrgawkowymi, antiarytmicznymi i wieloma innymi) (Ryc. 1).

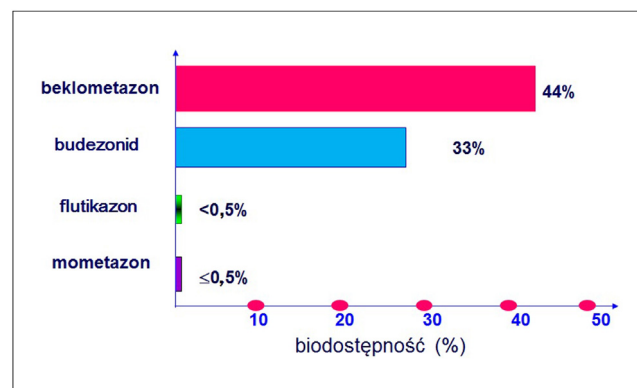
Steroidy donosowe

Steroidy donosowe są bardzo ciekawą grupą leków, które z punktu widzenia pacjentów mają dwie zasadnicze wady: są donosowe i są steroidami. O ile przeciętny lekarz jest w stanie ze stosowania leku donosowo uczynić zaletę, w końcu lek jest stosowany miejscowo, nie działa na cały organizm, nie jest w wielu sytuacjach wchłaniany przez ustrój, to ten drugi element trudno „wybronić”. Co ciekawe, bardzo słabo do pacjenta przemawiają informacje, że leki te są nowoczesne i w swoich najlepszych formułacjach właściwie nie mają istotnych działań niepożądanych. Spróbujmy prześledzić kilka argumentów za bezpieczeństwem i skutecznością na przykładzie jednego z najnowocześniejszych współczesnych GKS donosowych – mometazonu. Lek mający raptem kilkanaście lat, najpierw stosowany w chorobach zapalnych skóry, potem w alergicznym nieżycie nosa, jest także zarejestrowany do leczenia astmy, w inhalatorze proszkowym. Wykazuje wszechstronne, bardzo bogato udokumentowane działanie przeciwzapalne [32–36]. Lek został po raz pierwszy zarejestrowany w 1987 roku. Ma więc bardzo bogatą literaturę pochodzącą nie tylko z badań klinicznych, ale także z niesponsorowanych prac eksperymentalnych i obserwacji na pacjentach. Warto podkreślić, że lek ma bogate dane dotyczące jego bezpieczeństwa po wejściu na rynek, w każdej z chorób, w której jest zarejestrowany. Dobrym dowodem na bezpieczeństwo mometazonu jako leku w postaci donosowej jest fakt, że preparat ten jest zarejestrowany w Polsce od 3. roku życia. Jest więc to steroid donosowy, który ma najniższy obecnie wiek rejestracji. W niektórych krajach na świecie lek jest zarejestrowany po 2. urodzinach. O glikokortykosteroidach donosowych zwykło się mówić, że ich efekt kliniczny pojawia się po kilku, nawet 7–10, dniach stosowania. Stąd pewnie uzasadniona niechęć pacjentów do tej grupy leków. W przypadku mometazonu, u 28% pacjentów skuteczny

efekt kliniczny pojawia się już po 12 godzinach od zastosowania, a mediana tego zjawiska u wszystkich pacjentów wynosi 35,9 h, co oznacza 2 razy szybsze działanie niż w przypadku placebo [37]. Oznacza to, że pacjenci widzą poprawę kliniczną po zastosowaniu leku już po niecałym 1,5 dnia od aplikacji. Pojedyncza dawka mometazonu znacząco zmniejsza objawy kliniczne sezonowego nieżyty nosa już po 7 godzinach od momentu podania [38]. Pierwsze badania pokazujące skuteczność mometazonu u dzieci zostały opublikowane już w 1999 roku [39]. Wtedy też ustalono skuteczną dawkę dziecięcą i wykazano bardzo wysokie bezpieczeństwo tego leku [39]. Bezpieczeństwo mometazonu było szczególnie badane u dzieci. Lek nie wykazuje wpływu na oś podwzgórze-przysadka-nadnercza ani u dzieci, ani u dorosłych [40, 41]. Warto podkreślić, że mometazon jest jedynym obecnie dostępnym glikokortykosteroidem donosowym, który ma wykazaną skuteczność u pacjentów chorujących na ostre zapalenie zatok [42–44]. Lek w dawce 200 mcg lub 400 mcg 2 razy dziennie jest bardziej skuteczny niż typowa antybiotykoterapia [44, 45]. Taką rejestrację lek ten ma od 15 lat. Warto także podkreślić, że lek skutecznie zmniejsza rozmiar polipów nosa u pacjentów z przewlekłym zapaleniem zatok przynosowych z polipami [46]. Mometazon jest lekiem o bardzo niskiej dostępności biologicznej (Ryc. 2.) i najwyższym spośród aktualnie stosowanych steroidów donosowych indeksie terapeutycznym (Ryc. 3.) [52]. Oznacza to najwyższy stosunek korzyści do ryzyka związanego z jego stosowaniem. Jak widać z tego krótkiego przeglądu, mometazon jest bardzo skutecznym i bezpiecznym lekiem o szerokim spektrum terapeutycznym.

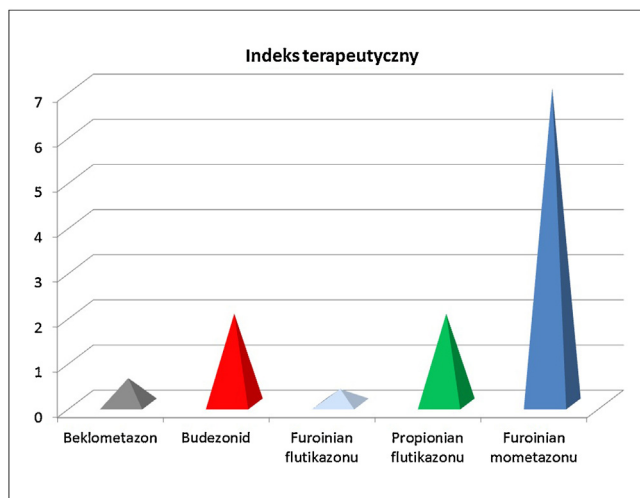
Mam nadzieję, że powyższy przegląd dostarczył Państwu wielu argumentów do stosowania tego leku u pacjentów, a przede wszystkim do upewnienia ich, że nowoczesny glikokortykosteroid donosowy jest nie tylko skuteczny, ale i bezpieczny.

Praktycznie żadne międzynarodowe zalecenia nie wskazują na konieczność jednoczesnego rozpoczynania terapii więcej niż jednym lekiem w alergicznym nieżycie nosa. Istnieją zaledwie pojedyncze prace, które nie wskazują na istotną przewagę terapii łączonej leku przeciwhistaminowego



Ryc. 2 – Biodostępność donosowych glikokortykosteroidów po podaniu donosowym (wg danych producentów [47–51])

Fig. 2 – The bioavailability of intranasal corticosteroids after intranasal administration (according to manufacturers [47–51])



Ryc. 3 – Indeks terapeutyczny steroidów donosowych (wg [47], zmodyfikowane)

Fig. 3 – The therapeutic index of intranasal steroids (according to [47], modified)

i glikokortykosteroidu donosowego. Wielu lekarzy w swojej praktyce stosuje takie właśnie połączenie i zamiast zalecanego przez standardy ARIA postępowania: „dodaj inny lek, jeśli pierwszy jest nieskuteczny lub mało skuteczny” zaczyna terapię od postępowania łączonego. Czy takie postępowanie jest błędem? W mojej osobistej ocenie nie. Choć dobrze jest po miesiącu czy (w przewlekłych nieżytach nosa) dwóch zdobyć się na refleksję i zastanowić się, czy nie warto po osiągnięciu maksymalnej poprawy zrezygnować z jednego z preparatów. Musimy mieć także świadomość, że co prawda w początkowym okresie terapii pacjent chętnie przestrzega zaleceń terapeutycznych i stosuje dwa leki zgodnie z zaleceniami, jednak po pewnym czasie o jednym z nich zapomina. Z doświadczenia wiemy więc, że i tak chory stosuje w terapii przewlekłej jeden lek.

Podsumowanie

W powyższej pracy podjąłem się trudnej sztuki dokonania selektywnego wyboru najkorzystniejszej ze względów ekonomicznych, ale jednocześnie skutecznej i bezpiecznej terapii dla pacjenta z alergicznym nieżytem nosa. Jak widać, w tym obszarze terapeutycznym pacjent w Polsce może być leczony efektywnie, bezpiecznie i w sposób dostępny. Jak zwykle wybór opcji terapeutycznej zależy od choroby, pacjenta i lekarza.

Konflikt interesu/Conflict of interest

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.

PIŚMIENNICTWO / REFERENCES

- [1] Ashworth L. Is my antihistamine safe? *Home Care Provid* 1997;2(3):117-120.
- [2] Pratt C, Brown AM, Rampe D, Mason J, Russell T, Reynolds R, et al. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Clin Exp Allergy* 1999;29(Suppl 3):212-216.
- [3] Pratt CM, Mason J, Russell T, Reynolds R, Ahlbrandt R. Cardiovascular safety of fexofenadine HCl. *Am J Cardiol* 1999;83(10):1451-1454.
- [4] Fexofenadine: new preparation. Terfenadine, without cardiotoxicity. *Prescrire Int* 1999;8(39):11-13.
- [5] Ament PW, Paterson A. Drug interactions with the non-sedating antihistamines. *Am Fam Physician* 1997;56(1):223-231.
- [6] Amichai B, Grunwald MH, Brenner L. Fexofenadine hydrochloride—a new anti-histaminic drug. *Isr Med Assoc J* 2001;3(3):207-209.
- [7] Spector SL, Shikier R, Harding G, Meeves S, Leahy MJ. The effect of fexofenadine hydrochloride on productivity and quality of life in patients with chronic idiopathic urticaria. *Cutis* 2007;79(2):157-162.
- [8] Kaplan AP, Spector SL, Meeves S, Liao Y, Varghese ST, Georges G. Once-daily fexofenadine treatment for chronic idiopathic urticaria: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94(6):662-669.
- [9] Vena GA, Cassano N, Filieri M, Filotico R, D'Argento V, Coviello C. Fexofenadine in chronic idiopathic urticaria: a clinical and immunohistochemical evaluation. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2002;15(3):217-224.
- [10] Kawashima M, Harada S, Tango T. Review of fexofenadine in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *Int J Dermatol* 2002;41(10):701-706.
- [11] Nelson HS, Reynolds R, Mason J. Fexofenadine HCl is safe and effective for treatment of chronic idiopathic urticaria. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84(5):517-522.
- [12] Finn Jr AF, Kaplan AP, Fretwell R, Qu R, Long J. A double-blind, placebo-controlled trial of fexofenadine HCl in the treatment of chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(5):1071-1078.
- [13] Axelrod D, Bielory L. Fexofenadine hydrochloride in the treatment of allergic disease: a review. *J Asthma Allergy* 2008;1:19-29.
- [14] Allocco FT, Votypka V, deTineo M, Naclerio RM, Baroody FM. Effects of fexofenadine on the early response to nasal allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(6):578-584.
- [15] Berkowitz RB, Braker S, Lutz C, Jones P, Meeves S, Qiu C, et al. Efficacy of fexofenadine in the prophylactic control of cat allergen-induced allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(2):327-333.
- [16] Bernstein DI, Schoenwetter WF, Nathan RA, Storms W, Ahlbrandt R, Mason J. Efficacy and safety of fexofenadine hydrochloride for treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(5):443-448.
- [17] Bronsky EA, Falliers CJ, Kaiser HB, Ahlbrandt R, Mason JM. Effectiveness and safety of fexofenadine, a new

- nonsedating H1-receptor antagonist, in the treatment of fall allergies. *Allergy Asthma Proc* 1998;19(3):135-141.
- [18] Casale TB, Andrade C, Qu R. Safety and efficacy of once-daily fexofenadine HCl in the treatment of autumn seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc* 1999;20(3):193-198.
- [19] Ciprandi G, Cosentino C, Milanese M, Mondino C, Canonica GW. Fexofenadine reduces nasal congestion in perennial allergic rhinitis. *Allergy* 2001;56(11):1068-1070.
- [20] Day JH, Briscoe MP, Welsh A, Smith JN, Clark A, Ellis AK, et al. Onset of action, efficacy, and safety of a single dose of fexofenadine hydrochloride for ragweed allergy using an environmental exposure unit. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79(6):533-540.
- [21] Liao E, Leahy M, Cummins G. The costs of nonsedating antihistamine therapy for allergic rhinitis in managed care: an updated analysis. *Am J Manag Care* 2001;7(15 Suppl):S459-S468.
- [22] Bloom M, Staudinger H, Herron J. Safety of desloratadine syrup in children. *Curr Med Res Opin* 2004;20(12):1959-1965.
- [23] Henz BM. The pharmacologic profile of desloratadine: a review. *Allergy* 2001;56(Suppl 65):7-13.
- [24] Affrime M, Gupta S, Banfield C, Cohen A. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin Pharmacokinet* 2002;41(Suppl 1):13-19.
- [25] Agrawal DK. Pharmacology and clinical efficacy of desloratadine as an anti-allergic and anti-inflammatory drug. *Expert Opin Investig Drugs* 2001;10(3):547-560.
- [26] Agrawal DK. Anti-inflammatory properties of desloratadine. *Clin Exp Allergy* 2004;34(9):1342-1348.
- [27] Berger WE, Schenkel EJ, Mansfield LE. Safety and efficacy of desloratadine 5 mg in asthma patients with seasonal allergic rhinitis and nasal congestion. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(5):485-491.
- [28] Holmberg K, Tonnel AB, Dreyfus I, Olsson P, Cougnard J, Mesbah K, et al. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2009;64(11):1663-1670.
- [29] Kim K, Sussman G, Hebert J, Lumry W, Lutsky B, Gates D. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96(3):460-465.
- [30] Baena-Cagnani CE. Desloratadine activity in concurrent seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy* 2001;56(Suppl 65):21-27.
- [31] Davis BE, Todd DC, Cockcroft DW. Effect of combined montelukast and desloratadine on the early asthmatic response to inhaled allergen. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(4):768-772.
- [32] Wishart JM, Lee IS. Mometasone versus betamethasone creams: a trial in dermatoses. *N Z Med J* 1993;106(956):203-205.
- [33] Barton BE, Jakway JP, Smith SR, Siegel MI. Cytokine inhibition by a novel steroid, mometasone furoate. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1991;13(3):251-261.
- [34] Belsito DV, Baer RL, Schultz JM, Thorbecke GJ. Relative lack of systemic effects of mometasone furoate on Langerhans cells of mice after topical administration as compared with other glucocorticosteroids. *J Invest Dermatol* 1988;91(3):219-223.
- [35] Mometasone - a new topical steroid. *Med Lett Drugs Ther* 1987;29(751):96-98.
- [36] Ciprandi G, Tosca MA, Passalacqua G, Canonica GW. Intranasal mometasone furoate reduces late-phase inflammation after allergen challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86(4):433-438.
- [37] Berkowitz RB, Bernstein DI, LaForce C, Pedinoff AJ, Rooklin AR, Damaraju CR, et al. Onset of action of mometasone furoate nasal spray (NASONEX) in seasonal allergic rhinitis. *Allergy* 1999;54(1):64-69.
- [38] Berkowitz RB, Roberson S, Zora J, Capano D, Chen R, Lutz C, et al. Mometasone furoate nasal spray is rapidly effective in the treatment of seasonal allergic rhinitis in an outdoor (park), acute exposure setting. *Allergy Asthma Proc* 1999;20(3):167-172.
- [39] Meltzer EO, Berger WE, Berkowitz RB, Bronsky EA, Dvorin DJ, Finn AF, et al. A dose-ranging study of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104(1):107-114.
- [40] Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000;105(2):E22.
- [41] Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis: results of recent clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1 Suppl):S54-S58.
- [42] Meltzer EO, Charous BL, Busse WW, Zinreich SJ, Lorber RR, Dancig MR. Added relief in the treatment of acute recurrent sinusitis with adjunctive mometasone furoate nasal spray. The Nasonex Sinusitis Group. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106(4):630-637.
- [43] Chowdhury BA, Meyer RJ. Role of mometasone furoate nasal spray as an adjunct treatment of acute sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1):148-149.
- [44] Nayak AS, Settipane GA, Pedinoff A, Charous BL, Meltzer EO, Busse WW, et al. Effective dose range of mometasone furoate nasal spray in the treatment of acute rhinosinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(3):271-278.
- [45] Meltzer EO, Bachert C, Staudinger H. Treating acute rhinosinusitis: comparing efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray, amoxicillin, and placebo. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1289-1295.
- [46] Small CB, Hernandez J, Reyes A, Schenkel E, Damiano A, Stryszak P, et al. Efficacy and safety of mometasone furoate nasal spray in nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116(6):1275-1281.
- [47] NASONEX® PI. At: <http://www.nasonex.com>.
- [48] Flonase® PI. At: http://www.msds-gsk.com/uk_cons/1105560c.pdf.
- [49] Rhinocort® PI. At: http://www.az-air.com/phy_prod/rhinocort_prescribing_information.asp.
- [50] Beconase® PI. At: <http://www.rxlist.com>.
- [51] Brannan MD, Seiberling M, Cutler DL, Cuss FM, Affrime MB. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:S198.
- [52] Schafer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology* 2011;49(3):272-280.