

Epidemiologia, immunologia i leczenie alergicznego nieżytu nosa

Epidemiology, immunology and treatment of allergic rhinitis

dr n. med. Robert Kuthan

Szpital Kliniczny Dzieciątka Jezus w Warszawie

Oddano do publikacji: 18.08.2014 [PDF](#) FULL-TEXT www.gabinetprywatny.com.pl

■ **Streszczenie:** Alergiczny nieżyt nosa jest schorzeniem dotyczącym stale rosnącej liczby pacjentów. W Polsce częstość jego występowania wynosi ok. 25%. U podłoża schorzenia leży IgE-zależna reakcja zapalna błony śluzowej nosa, będąca następstwem ekspozycji na antygen. W artykule przedstawiono wybrane zagadnienia dotyczące sytuacji epidemiologicznej, patofizjologii oraz metod leczenia alergicznego nieżytu nosa, w tym z zastosowaniem glikokortykosteroidów donosowych. **Słowa kluczowe:** alergiczny nieżyt nosa, katar sienny, epidemiologia, leczenie, glikokortykosteroidy, propionian flutykazonu.

■ **Abstract:** Allergic rhinitis is a condition that affects increasing number of patients. In Poland, the prevalence is approximately 25%. Allergic rhinitis is a disease of the nose, resulting from the inflammatory reaction mediated by specific IgE antibodies after the exposure of nasal mucosa to the allergen. This article presents selected aspects of epidemiological situation, pathophysiology and treatments, including intranasal glucocorticoids, for allergic rhinitis. **Key words:** allergic rhinitis, hay fever, epidemiology, treatment, glucocorticosteroides, fluticasone propionate.

■ Wstęp – objawy alergicznego nieżytu nosa (ANN)

Alergiczny nieżyt nosa (ANN), określanej powszechnie jako katar sienny (KS), jest schorzeniem charakteryzującym się zróżnicowanymi objawami, do których zalicza się:

- kichanie
- swędzenie
- wyciek wodnistej wydzieliny
- znaczne zmniejszenie drożności nosa.

Schorzeniu wielokrotnie towarzyszą także inne objawy, które obejmują świąd oczu i gardła.

■ Epidemiologia alergicznego nieżytu nosa

Do czynników wywołujących alergiczny nieżyt nosa należy wiele czynników środowisko-

wych, takich jak pyłki roślin, sierść zwierząt, organiczne i nieorganiczne cząsteczki zawieszone w powietrzu.

Przyczyny ANN mogą różnić się u osób dorosłych i u dzieci. U dzieci ok. 50% przypadków kataru siennego ma podłoże alergiczne, w przebiegu którego kluczową rolę w reakcji zapalnej odgrywają przeciwciała klasy IgE, natomiast u dorosłych przeważa IgE-niezależna reakcja nadwrażliwości.

Epidemiologia ANN jest zróżnicowana pod względem geograficznym; na częstość występowania choroby wpływają także czynniki środowiskowe, takie jak stopień uprzemysłowienia i związane z tym zanieczyszczenie powietrza oraz występowanie lokalnie cha-

rakterystycznej roślinności, której pyłki mogą powodować reakcję alergiczną.

Dostępność danych dotyczących częstości występowania ANN jest zróżnicowana, głównie ze względu na fakt, iż część z nich opiera się na wynikach badania lekarskiego, podczas którego stwierdzone zostają objawy kataru sienneo, natomiast pozostałe opierają się jedynie na zgłaszanych przez pacjenta typowych objawach z przeszłości (bez ich ekspresji w trakcie wizyty lekarskiej). Większość danych dotyczy występowania sezonowego ANN, które jest łatwiejsze do stwierdzenia niż przewlekły (całoroczny) alergiczny nieżyt nosa.

Podział na alergiczny nieżyt nosa sezonowy i całoroczny jest bardzo często stosowany w opracowaniach naukowych, jednakże właściwe nazewnictwo to okresowy ANN (objawy występują < 4 dni w tygodniu lub < 4 tygodnie) albo przewlekły ANN (objawy utrzymują się powyżej 4 dni przez co najmniej 4 kolejne tygodnie).

Dane z wielu krajów wskazują, że częstość występowania zapalenia błony śluzowej nosa wynosi od 3 do 19%. Alergiczny nieżyt nosa dotyczy 20% populacji, a w niektórych krajach nawet 40-50% [1,2].

Okresowy ANN, tzw. sezonowy, występujący w okresie pylenia traw i drzew, dotyczy ok. 10% populacji generalnej, zaś przewlekły *rhinitis* 10-20%. W Stanach Zjednoczonych alergiczny nieżyt nosa ma ok. 20-40 mln osób [3], natomiast w Europie ok. 130 mln osób [4].

Według badań Samolińskiego i wsp. *alergiczny nieżyt nosa w Polsce dotyczy blisko jednej czwartej populacji*. W ramach realizacji projektu Epidemiologia Chorób Alergicznych w Polsce, przeprowadzonego na grupie 18 167 osób reprezentujących mieszkańców 8 największych aglomeracji i jednego

obszaru wiejskiego, stwierdzono na podstawie badań ankietowych występowanie ANN u 23,6% dzieci w wieku 6-7 lat, u 24,6% dzieci w wieku 13-14 lat i u 21% dorosłych. Na podstawie badania lekarskiego, przeprowadzonego na podgrupie stanowiącej 25,7% osób poddanych badaniu ankietowemu, stwierdzono występowanie okresowego ANN u 13,8% i przewlekłego u 15,0% badanych. ANN występował częściej u dzieci niż u dorosłych osobników płci męskiej i mieszkańców miast [5].

■ Wpływ kataru sienneo na jakość życia i rozwój astmy

U pacjentów dotkniętych alergiczną nadwrażliwością błon śluzowych nosa, oprócz typowych objawów choroby – kichanie, świąd, katar, niedrożność nosa, dochodzi również do poważniejszych zaburzeń, które mają bezpośredni wpływ na ich codzienne funkcjonowanie w społeczeństwie. Wśród nich do najważniejszych należą zaburzenia snu i wynikające z nich zmęczenie, zwiększona drażliwość, zaburzenia funkcji kognitywnych, senność w ciągu dnia, a nawet depresja. Udowodniony jest wpływ alergicznego nieżyty nosa na obniżenie produktywności osób dorosłych, a także na wyniki edukacyjne osiągane przez młodzież szkolną i studentów.

Jedną z najbardziej groźnych konsekwencji kataru sienneo i/lub atopowego zapalenia skóry jest progresja do astmy oskrzelowej [13]. Wraz z czasem trwania choroby oraz wiekiem chorego dochodzi do samoistnej ewolucji objawów klinicznych i rozszerza się zakres alergizujących antygenów. Proces zapalny zmienia lokalizację, powodując tym samym zmianę odczuwanych dolegliwości [14].

Częstość występowania alergicznego nieżyty nosa stale rośnie, a u blisko 40% pacjentów z alergicznym nieżytem nosa rozwija się

astma. Jednocześnie u ok. 75% pacjentów z astmą alergiczną i 80% z astmą niealergiczną stwierdza się nieżyt nosa [15,16,17].

Możliwość wystąpienia astmy u osób z alergicznym nieżytem nosa jest wyższa, odpowiednio 3-5-krotnie i 7-9-krotnie, jeśli występuje ANN sezonowy/okresowy lub przewlekły/całoroczny. Zwiększone 3-4-krotnie ryzyko rozwoju astmy dotyczy również dorosłych, u których w rodzinie odnotowano ANN i astmę, a wystąpienie samego ANN w tej grupie pacjentów jest 2-6-krotnie wyższe niż u osób, u których w rodzinie nie stwierdzono tych schorzeń [18].

Immunologia alergicznego nieżytu nosa

W patogenezie ANN najważniejszą rolę odgrywają alergeny inhalacyjne. Do najpowszechniejszych należą: roztocza kurzu domowego (*Dermatophagoide pteronyssinus*, *D. farinae*, *Euroglyphus maynei*), pyłki roślin oraz sierść i naskórek zwierząt. Część alergenów, w tym najczęstszy alergen Der p 1 (roztocza kurzu domowego), posiadają aktywność proteaz, co powoduje, iż samo ich wniknięcie do jamy nosowej przyczynia się do zmniejszenia szczelności połączeń międzykomórkowych, prowadząc do zwiększonej penetracji alergenu. Wewnątrz śluzówki alergeny inhalacyjne powodują aktywację limfocytów T. Dochodzi do tego w przebiegu aktywacji dwóch szlaków: poprzez prezentację fragmentów alergenu przez komórki dendrytyczne w kontekście kompleksów MHC, a także jako efekt oddziaływania alergenów jako ligandy dla cząsteczek CD80 oraz CD86.

Należy zauważyć, iż w populacji osób zdrowych pod wpływem alergenów zostaje aktywowana subpopulacja limfocytów Th1, natomiast u alergików przeważa odpowiedź

Th2-zależna. Na powierzchni aktywowanych limfocytów Th2 ekspresji ulega CD40 ligand, a w komórkach rozpoczyna się produkcja IL-4 oraz IL-13, co stymuluje limfocyty B do zmiany klasy produkowanych przeciwciał w kierunku immunoglobulin klasy IgE. Alergen po przyłączeniu się do swoistych przeciwciał IgE, znajdujących się na powierzchni mastocytów, prowadzi do ich degranulacji. Z komórek tucznych uwolniona zostaje histamina oraz metabolity kwasu arachidonowego – prostaglandyny, leukotrieny i tromboksany, odpowiedzialne za wczesną reakcję nadwrażliwości.

Wskutek interakcji między uwalnianymi substancjami, naczyniami krwionośnymi oraz zakończeniami nerwowymi śluzówki jamy nosowej dochodzi do powstania takich objawów jak kichanie, przekrwienie śluzówki oraz wysięk z jamy nosowej.

Po ok. 6-10 godz. od ekspozycji na alergen powstaje odpowiedź późnej fazy. Wskutek zwiększonej przepuszczalności połączeń komórkowych dochodzi do infiltracji śluzówki przez komórki zapalne, takie jak aktywowane limfocyty Th2, eozynofile oraz mastocyty. W procesie tym główną rolę odgrywają cytokiny produkowane przez aktywowane limfocyty Th2: interleukiny (IL-3, IL-4, IL-5, IL-13), czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF) oraz przez mastocyty i eozynofile: czynnik aktywujący płytki krwi (PAF), leukotrien B4 (LTB4), tromboksan A2 (TXA2). Prowadzi to do powstania obrzęku śluzówki nosa jako wtórnej odpowiedzi na obecność komórek zapalnych oraz produkowanych przez nie czynników. Wraz z czasem trwania alergicznego zapalenia wzrasta wrażliwość śluzówki nosa na różne antygeny. Uważa się, iż związane jest to z tzw. efektem torowania [6].

■ Glikokortykosteroidy (GKS) a ANN

W związku z immunologicznym mechanizmem powstawania ANN do leków o najwyższej skuteczności zaliczane są glikokortykosteroidy (GKS). Po zastosowaniu GKS dochodzi do zmniejszenia obrzęku śluzówki, spadku aktywności wydzielniczej gruczołów, a także relaksacji mięśniówki dróg oddechowych, co skutkuje znacznym zmniejszeniem dolegliwości. Jest to wynik przede wszystkim supresji produkcji cytokin i chemokin oraz hamowania ekspresji cząsteczek adhezyjnych. GKS wpływają także na ekspresję MHC klasy II przez komórki prezentujące antygeny, makrofagi i monocyty. Jednak najważniejszym skutkiem jest przede wszystkim zmniejszenie infiltracji błony śluzowej przez eozynofile oraz ograniczenie degranulacji mastocytów [7].

Tak wielokierunkowe działanie GKS to wynik interakcji z jądrowymi procesami transkrypcji genów odpowiedzialnych za rozpoczęcie oraz utrzymywanie się procesu zapalnego. Po wnikięciu do komórki GKS łączą się ze swoistym cytoplazmatycznym receptorem GR. Po przyłączeniu cząsteczki kompleks zostaje przemieszczony do jądra komórkowego, gdzie dochodzi do transaktywacji czynników przeciwwzapalnych oraz transrepresji genów uczestniczących w syntezie cytokin prozapalnych [6].

Mimo wysokiej skuteczności systemowych GKS, ich zastosowanie w leczeniu kataru siennego jest znacznie ograniczone przez występowanie wielu działań niepożądanych, których liczba szacowana jest na ponad 100. W związku z tym powstały preparaty donosowe charakteryzujące się podobną skutecznością, z jednoczesną minimalizacją działań niepożądanych. Miejscowe GKS, takie jak flutykazon, beklometazon, mometazon, charakteryzują się wysokim efektem pierwszego

przejścia, co powoduje, że nie wykazano ich działania systemowego zarówno w testach klinicznych, jak i laboratoryjnych. Niska bioaktywność metabolitów powstałych w wątrobie jest przyczyną bardzo dobrego profilu bezpieczeństwa wykazywanego przez miejscowe GKS. Obecnie na rynku polskim dostępne są donosowe GKS w postaci:

- propionianu flutykazonu
- furonianu flutykazonu
- beklometasonu
- budesonidu
- furonianu mometazonu [7].

■ Zastosowanie donosowych glikokortykosteroidów w leczeniu alergicznego nieżytu nosa

Wykorzystywanie donosowych glikokortykosteroidów (dnGKS) w leczeniu kataru siennego ma już długą historię; pierwsze zastosowanie tej grupy leków zostało opisane w 1973 r. [8].

Donosowe kortykosteroidy mogą być stosowane zarówno u osób dorosłych, jak i dzieci. Powyżej 6. r.ż. można stosować m.in.: mometazon, beklometason, budesonid, a u dzieci młodszych (powyżej 4. r.ż.) flutykazon [9].

Zastosowanie sterydów donosowych (zarówno u dzieci, jak i dorosłych) jest ograniczone i wynika z jednej strony z obaw pacjentów przed działaniami niepożądanymi, a z drugiej strony z faktu rzadkiego ich ordynowania przez lekarzy. Najczęściej dnGSK są przepisywane przez lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej, a najrzadziej przez pediatrów i pulmonologów.

Do najczęstszych działań niepożądanych dnGKS, występujących lokalnie u 5-10% pacjentów, należą: suchość błon śluzowych, uczucie pieczenia i klucia, podrażnienie gardła, a także krwawienie z nosa. Z wyjątkiem

krwawienia z nosa, częstotliwość występowania większości objawów niepożądanych jest podobna do ich występowania u osób przyjmujących placebo, a ich nasilenie jest umiarkowane i ustępuje samo, bez konieczności przerwania terapii [10]. *Występowanie działań ubocznych o charakterze ogólnoustrojowym jest niezmiernie rzadkie, jeśli dnGKS przyjmowane są w przepisanych dawkach.*

Efekty działania dnGKS po podaniu mogą być widoczne już w ciągu kilku (7-8) godzin po podaniu, jednakże w niektórych przypadkach maksymalny efekt terapeutyczny może być obserwowany po 2-tygodniowym okresie stosowania leku. W przypadku beklometazonu i flutykazonu stwierdzono, że nawet stosowanie *pro re nata* (*p.r.n.*) przez okres 4-6 tygodni przynosiło efekty terapeutyczne.

Gdy nie ma zachowanej drożności nosa, przed zastosowaniem steroidów donosowych wykorzystuje się roztwory soli fizjologicznej, pozwalające oczyścić śluzówkę nosa. Podobną skuteczność w postaci lepszej penetracji dnGKS wykazuje również kilkudniowa (5-7 dni) aplikacja preparatów obkurczających naczyń [11].

Z grupy dnGKS najlepiej przebadany i najpowszechniej stosowany jest propionian flutykazonu. Lek dostępny jest jako aerozol donosowy, zawierający w pojedynczej dawce 50 µg propionianu flutykazonu w postaci zawiesiny. Wskazaniem do jego stosowania są: leczenie i prewencja sezonowego i całorocznego *rhinity* o podłożu alergicznym.

Skuteczność terapeutyczną obserwuje się po kilkudniowym stosowaniu, zwykle po 3-4 dniach. Skuteczność terapeutyczna, deklarowana w charakterystyce produktu leczniczego, wymaga systematycznego stosowania leku, jednakże jak podano powyżej, badania

wskazują także na jego skuteczność nawet w przypadku odstępstw od tego zalecenia.

Dla dorosłych, osób w wieku podeszłym i dzieci w wieku powyżej 12. r.ż. rekomendowane jest jednorazowe stosowanie 2 dawek do każdego otworu nosowego, a w przypadku dzieci młodszych, tj. w wieku 4-11 lat, jednej dawki do każdego otworu nosowego, z możliwością maksymalnego zwiększenia dawki i aplikacji leku dwukrotnie w ciągu dnia.

Infekcje górnych dróg oddechowych nie stanowią przeciwwskazania do stosowania propionianu flutykazonu, jednakże powinny być one odpowiednio leczone, w zależności od czynnika etiologicznego.

Równoległe stosowanie propionianu flutykazonu oraz rytonawiru może prowadzić do wzrostu osocznego stężenia flutykazonu. Jednoczesne stosowanie propionianu flutykazonu z innymi lekami (np. ketokonazol, itrakonazol, rytonawir) będącymi silnymi inhibitorami izoformy CYP3A4 cytochromu P450 może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na flutykazon i zmniejszenia stężenia kortyzolu w surowicy, co wykazano w badaniach na ochotnikach [12]; tym samym nie jest zalecane równoległe, w szczególności długotrwałe stosowanie tych preparatów.

■ Inne leki w leczeniu kataru siennego

Spośród pozostałych terapii stosowanych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa należy wymienić leki antyhistaminowe oraz swoistą i nieswoistą immunoterapię.

■ Leki antyhistaminowe

Do podstawowych preparatów o wysokiej skuteczności należą zarówno leki antyhistaminowe I, jak i II generacji. Poprzez antagonistyczne działanie w stosunku do receptora dla histaminy H1 hamują rozwój reakcji alergicznej.

Zasadniczą różnicę pomiędzy pierwszą a drugą generacją leków stanowi silny efekt sedatywny leków antyhistaminowych I generacji. II generacja nie wykazuje takiego działania ze względu na niewielką dystrybucję w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Oprócz tego leki przeciwhistaminowe I generacji wykazują też wpływ na receptory muskarynowe, alfa-adrenergiczne, serotoninowe, a także działają miejscowo znieczulająco. Ze względu na tak szerokie oddziaływanie preparatów I generacji ich użycie często związane jest z działaniami niepożądanymi, dlatego najszerzej stosowane są leki należące do antyhistaminików II generacji, np. fenoksyfenadyna, loratadyna, desloratadyna oraz cetyryzyna.

Należy jednak zaznaczyć, iż zarówno skuteczność kliniczna, jak i wystąpienie działań niepożądanych (np. w formie senności) są bardzo zmienne osobniczo, a także mogą zmienić się w trakcie terapii. Wówczas zaleca się zmianę preparatu na inny z tej samej grupy lub innej klasy, co może przywrócić skuteczność terapii [19].

■ Immunoterapia

Swoista immunoterapia jest skuteczną metodą leczenia IgE-zależnego alergicznego nieżyty nosa, stosowaną zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Polega na wytworzeniu immunotolerancji w stosunku do alergenu poprzez podawanie stopniowo wzrastających stężeń antygeny. W wyniku stymulacji układu odpornościowego dochodzi do wytworzenia limfocytów T regulatorowych, wydzielających IL-10 oraz TGF-beta, które modulując odpowiedź uczulonych limfocytów Th2, doprowadzają do ich anergii. W ten sposób dochodzi do wytworzenia tolerancji na alergen, a więc do zmniejszenia objawów klinicznych po kontakcie z antygenem [20].

Zastosowanie *immunoterapii nieswoistej* nie prowadzi do wytworzenia immunotolerancji na czynnik alergizujący, ale poprzez immunomodulujące oddziaływanie zmniejsza reakcję nadwrażliwości, a także zapobiega rozwojowi infekcji górnych dróg oddechowych.

■ Podsumowanie

Podsumowując należy zaznaczyć, iż alergiczny nieżyt nosa stanowi bardzo istotny problem kliniczny zarówno wśród dzieci, jak i dorosłych. Dotyczy on ok. 20% populacji, z czego u połowy występuje przewlekły nieżyt alergiczny nosa.

Prawidłowe leczenie kataru siennego pozwala zminimalizować występowanie uporczywych objawów, mając tym samym znaczący wpływ na jakość życia chorych.

Podstawę terapii stanowią glikokortykosteroidy donosowe, które dzięki miejscowemu podaniu wykazują wysoką skuteczność oraz bardzo dobry profil bezpieczeństwa. Ich wielotorowe działanie, wynikające z modulowania procesów transkrypcji, sprawia, iż oddziałują one jednocześnie na wielu poziomach oraz w obrębie różnych tkanek.

W leczeniu kataru siennego istotną rolę odgrywają także leki przeciwhistaminowe, które dzięki antagonizmowi w stosunku do receptora H1 hamują działanie głównego mediatora reakcji alergicznej wczesnej fazy – histaminy.

U chorych ze zidentyfikowanym czynnikiem IgE-zależnego nieżyty nosa zastosowanie znajduje także immunoterapia swoista. Pozwala ona po latach na wytworzenie immunotolerancji w stosunku do alergenu. Istotna jest jednak osobnicza zmienność reakcji na poszczególne preparaty, zarówno w stosunku do skuteczności klinicznej, jak i występowania działań niepożądanych.

Prenumerata „Gabinetu Prywatnego”

+ PROGRAM INDEKS*

w promocyjnej cenie 50 zł



Prenumerata „Gabinetu Prywatnego”

+ INDEKS

w promocyjnej cenie 100 zł

*aktualna lista refundacyjna zgodna z publikacją
Ministerstwa Zdrowia

OGŁOSZENIE WYDAWCY

Pamiętać jednak należy, iż niezależnie od stosowanych leków chory przede wszystkim powinien unikać ekspozycji na alergen, m.in. poprzez minimalizację ilości kurzu w pomieszczeniach w przypadku alergii na roztocza kurzu domowego bądź ograniczenie czasu przebywania poza budynkami w okresach pylenia, gdy występuje alergia na pyłki roślin.

Piśmiennictwo

1. van Cauwenberge P., Bachert C., Passalacqua G. i wsp. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy 2000; 55(2): 116-134.
2. Bechert C., van Cauwenberge P., Khaltaev N. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). In collaboration with the World Health organization. Executive summary of the workshop report. December 7-10, 1999; Geneva Switzerland. Allergy 2002; 57: 841-855.
3. Dykewicz M. S., Fineman S., Skoner D.P. i wsp. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 81: 478-518.
4. Bousquet J., Khaltaev N., Cruz A. i wsp. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). Allergy 2008; 63 Suppl 86: 8-160.
5. Samoliński B.: Alergiczny nieżył nosa w świetle badania ECAP. Alergia, 2009; 2: 41-441.
6. Okano M. Mechanisms and clinical implications of glucocorticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. Clin Exp Immunol 2009; 158(2): 164-173.
7. Samoliński B., Nowicka A., Wojas O. i wsp. Intranasal glucocorticosteroids – Not only in allergic rhinitis In the 40th anniversary of intranasal glucocorticosteroids' introduction. Otolaryngol Pol 2014; 68(2): 51-64.
8. Mygind N. Local effect of intranasal beclmethasone dipropionate aerosol in hay fever. Br Med J 1973; 4: 464-466.
9. Jáuregui I., Mullol J., Dávila I i wsp. Allergic rhinitis and school performance. J Investig Allergol Clin Immunol 2009; 19 suppl. 1: 32-39.
10. Demoly P. Safety of intranasal corticosteroids in acute rhinosinusitis. Am J Otolaryngol 2008; 29: 403-413.
11. Kemp A. S. Allergic rhinitis. Paediatr Respir Rev 2009; 10: 63-68.
12. www.pharmindex.pl
13. Morjaria J., Carus M., Rosalia E. Preventing progression of allergic rhinitis to asthma. Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14: 412.
14. Interna Szczeklika - Podręcznik chorób wewnętrznych 2013, Wyd. Medycyna Praktyczna 2013, ss. 1987-1990.
15. Izquierdo-Domínguez A., Valero A. L., Mullo J. Comparative analysis of allergic rhinitis in children and adults. Curr Allergy Asthma Rep 2013; 13: 142-151.
16. Leynaert B., Neukirch F., Demoly P. i wsp. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. J Allergy Clin Immunol 2000; 106: S201-205.
17. Leynaert B., Bousquet J., Neukirch C. i wsp. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. J Allergy Clin Immunol 1999; 104(2 Pt 1): 301-304.
18. Lundbäck B. Epidemiology of rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy 1998; 28 Suppl 2: 3-10.
19. Katzung B., Masters S., Trevor A. Farmakologia ogólna i kliniczna tom I str. 316-320, red. wyd. pol. BuczekW., wyd. Czelej; Lublin 2012, wyd.1, ss316-320.
20. Chazan R. (red.J.) Pneumonologia i alergologia - badania diagnostyczne i postępowanie. alfa-medica Press 2010-2011, ss. 119-123.

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

Pełna informacja o warunkach promocji i sposobie zamówienia:
e-mail: prenumerata@gabinetprywatny.com.pl
tel. 22 666 43 33 INFOLINIA 801 55 45 42

gabinetprywatny.com.pl