

# Flutykazonu furoinian

## – nowy glikokortykosteroid w terapii alergicznego nieżyty nosa

Fluticasone furoate - a novel glucocorticosteroid in allergic rhinitis treatment

### S U M M A R Y

Allergic rhinitis affects 1/4 of Polish population, thus proper treatment plays a crucial role according to the update of ARIA document. Antihistamines, with or without decongestants, reduce seasonal rhinitis symptoms such as sneezing, itching and rhinorrhoea. Ipratropium bromide mainly reduces rhinorrhoea. Antileukotriene therapy is additive treatment in allergic rhinitis with concomitant asthma. Intranasal corticosteroids are the most effective in persistent rhinitis. Fluticasone furoate is a novel-enhanced affinity glycocorticosteroid safe effective, administered once daily in seasonal and perennial allergic rhinitis and conjunctivitis with long-standing anti-inflammatory effect.

Alergiczny nieżyt nosa dotyczy 1/4 polskiej populacji. Dlatego krytyczne znaczenie ma optymalizacja terapii rekomendowana w najnowszym dokumencie ARIA. Leki przeciwhistaminowe (stosowane łącznie z alfamimetykami lub samodzielnie) redukują objawy sezonowego nieżyty nosa (świąd, kichanie, surowiczy katar). Leki antycholinergiczne skutecznie kontrolują wodnisty katar. Terapia antyleukotrienowa jest leczeniem uzupełniającym w zwalczaniu nieżyty nosa z współistniejącą astmą. Donosowa aplikacja glikokortykosteroidów (dn GKS) jest jednak najbardziej efektywnym sposobem leczenia alergicznego nieżyty nosa za wyjątkiem postaci okresowych, łagodnych. Donosowy flutykazonu furoinian (FF) jest nowym glikokortykosteroidem, który dzięki wysokiemu powinowactwu do receptora GR wykazuje unikatowe właściwości w alergicznym sezonowym oraz całorocznym nieżycie nosa, w tym z towarzyszącymi objawami ocznymi, wykazując wysoki profil bezpieczeństwa, przy niskich dawkach, stosowanych 1x na dobę i długim utrzymywaniu się skuteczności przeciwzapalnej.

Samoliński B.: Flutykazonu furoinian – nowy glikokortykosteroid w terapii alergicznego nieżyty nosa. *Alergia*, 2008, 3: 39-42

**W**edług najnowszych badań epidemiologicznych przeprowadzonych w latach 2003 w Świdnicy oraz w 2006-2007 w innych regionach (ECAP) nieżyt nosa jest najczęstszym schorzeniem alergicznym i dotyczy 25% populacji w Polsce [1, 2, 3, 4]. Porównanie do prevalencji w Europie i na świecie wskazuje Polskę jako kraj o bardzo wysokim stopniu występowania alergicznego nieżyty nosa, bowiem średnia światowa wynosi 10-20% i tylko w niektórych regionach świata sięga do wartości 30%. Uważa się, iż obecnie chorobą tą dotkniętych jest 600 milionów ludzi wszystkich krajów, z czego 130 milionów w Europie [5].

ANN związany jest z lokalną i ogólnoustrojową nadprodukcją swoistych przeciwciał IgE. W zależności od kraju, główną przyczyną alergii nosa są pyłki roślin wiatropylnych lub roztocze kurzu mieszkaniowego. Na terenie Polski najczęściej chorzy zgłaszają objawy w porze letniej, co świadczy przede wszystkim o nadwrażliwości na trawy i drzewa. Jednak badania populacyjne oparte na testach skórnych przeprowadzonych u losowo dobranych respondentów (ECAP) wskazują, iż odsetek chorych uczulonych na roztocze kurzu domowego przewyższa alergię pyłkową. Z uwagi na skromniejszą symptomatologię alergii na roztocze jest

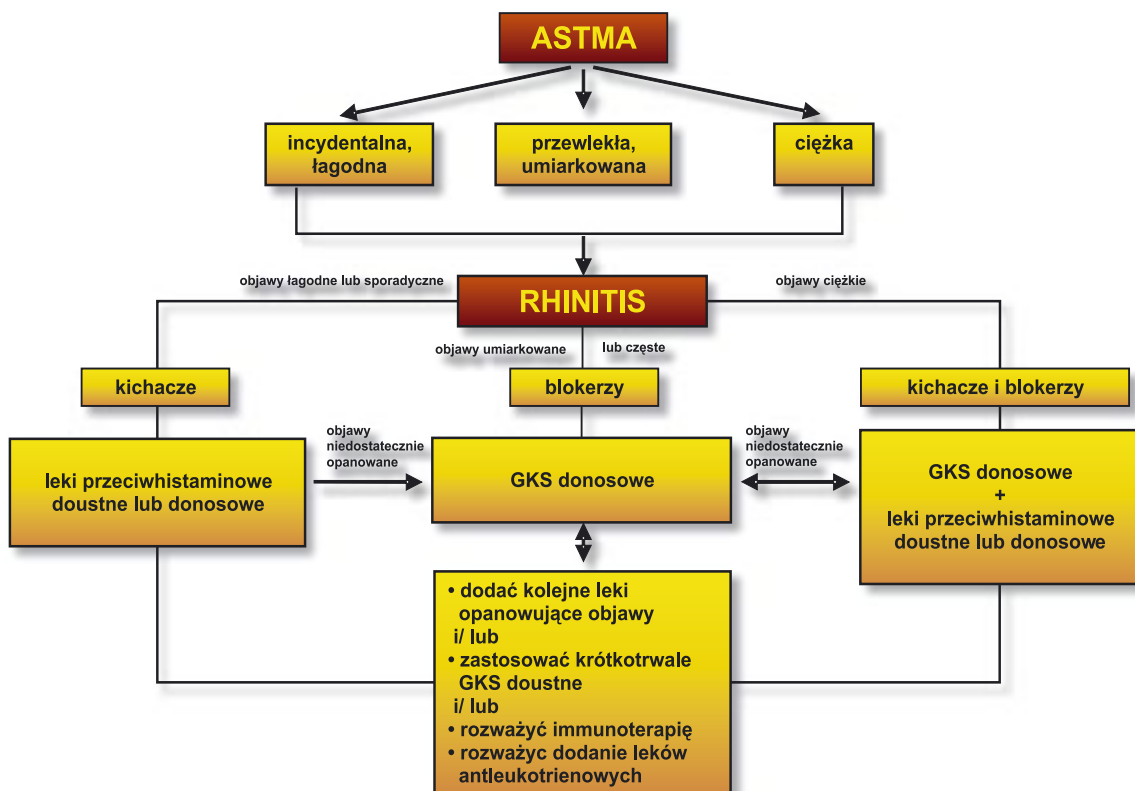


Dr hab. n. med.,  
prof. UM  
**Bolesław Samoliński**

Zakład Profilaktyki  
Zagrożeń Środowiskowych  
i Alergologii WUM  
w Warszawie

**Słowa kluczowe:**  
alergiczny nieżyt nosa,  
astma, donosowe  
glikokortykosteroidy,  
flutykazonu furoinian

**Key words:**  
allergic rhinitis,  
asthma, intranasal  
glucocorticosteroids,  
fluticasone furoate



ona rzadziej zauważana przez chorych i z tego powodu niediagnozowana przez lekarzy specjalistów [1, 2, 3, 4].

W standardach zalecanych w dokumencie ARIA, uaktualnionym w 2008 roku [5] utrzymano podział na nieżyt nosa okresowy (intermitent) i przewlekły (persistent). Jednak w niektórych regionach świata utrzymano tradycyjny podział na nieżyty sezonowe i całoroczne [6]. Wyraźna zależność między sezonowym występowaniem alergenów i powiązaniem z tym obrazem klinicznym choroby w pełni uzasadnia utrzymanie tradycyjnej klasyfikacji. Istotna różnica między podziałami ARIA i tradycyjnym ma pewne implikacje kliniczne. Bowiem sezonowe nieżyty zawsze są związane z konkretnym alergenem i na podstawie czasu występowania objawów można z dużym prawdopodobieństwem określić alergen uczulający chorego. Niestety nie można tego uczynić w przypadku alergii całorocznej, głównie związanej z roztocami, choć również powodowanej przez alergeny zarodników grzybów pleśniowych, czy odzwierzęcych. Z kolei wyróżnienie nieżyty nosa okresowego ma swoje uzasadnienie w patomechanizmie choroby. Krótkotrwałe kontakty z alergenami prowadzą do typowych, zależnych od degranulacji komórki tucznej i uwolnienia histaminy objawów: świądu, kichania surowiczego kataru. W przewlekłych nieżytach alergicznych nosa symptomatologia jest pochodną komórkowej późnej fazy reakcji alergicznej związanej z naciekami eozynofilowymi, dając w obrazie klinicznym obrzęk błony śluzowej nosa i nadreaktywność śluzówki. Tak więc, chory może mieć okresowy nieżyt nosa w alergii całorocznej i odwrotnie, przewlekły nieżyt nosa w alergii sezonowej. Definicja okresowego i przewlekłego nieżyty nosa uniemożliwia natomiast jednoczesne

rozpoznanie u chorego obu tych postaci, gdyż są to zbiory rozłączne: okresowe trwają do 4 dni w tygodniu lub do 4 tygodni w roku, przewlekłe - powyżej 4 dni w tygodniu i dłużej niż 4 tygodnie w roku [5].

**W badaniu ECAP stwierdzono 52% przewlekłych nieżytów nosa i 49% okresowych oraz 55% całorocznych i 53% sezonowych nieżytów nosa. Oznacza to, iż około 12-13% polskiego społeczeństwa (około 4 mln) wymaga stałego podawania leków.**

Związek NN z astmą jest dobrze udokumentowany w piśmiennictwie alergologicznym [5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16]. Prawidłowe postępowanie w ANN ma istotne znaczenie dla rozwoju i przebiegu astmy [5, 17, 18, 19, 20, 21, 22]. Na szczególną uwagę zasługują doniesienia o znaczeniu NN dla jakości życia chorych z astmą [5, 23].

**Adams udowodnił, iż właściwe leczenie NN z zastosowaniem dn GKS pozwala na zmniejszenie od 30 do 50% częstości hospitalizacji chorych z powodu zaostrzeń astmy [21].**

Zalecane w dokumencie ARIA postępowanie lecznicze obejmuje w pierwszej kolejności unikanie alergenu, a w przypadku wystąpienia objawów – leki anemizujące błonę śluzową, miejscowe i ogólne preparaty przeciwhistaminowe, antyleukotrienowe, antycholinergiki, glikokortykosteroidy miejscowe i ogólne oraz swoistą immunoterapię. Możliwe jest również blokowanie reakcji alergicznej przez podanie preparatów antyIgE, choć nie są one jeszcze powszechnie dostępne ze względu na wysokie koszty [5].

Każdy z wymienionych środków leczniczych ma swoje miejsce w schematach terapeutycznych. Część z nich jedynie usuwa objawy, bez wpływu na mechanizm zapalenia



alergicznego: sympatykomimetyki obkurczają błonę śluzową nosa, a leki antycholinergiczne powodują ustąpienie surowiczego wysięku. Mechanizm działania pozostałych jest związany ze szlakiem reakcji alergicznej. Znaczenie przedstawionych powyżej podziałów alergicznych nieżytów nosa ma w tym przypadku istotne implikacje terapeutyczne (tabela 1). Standardy wg ARIA w napadowych histaminowych nieżytach nosa zalecają przede wszystkim miejscowe i doustne leki przeciwhistaminowe z powodu szybkiego efektu leczniczego i wysokiej skuteczności w blokowaniu histamino zależnych objawów. Jednak przewlekły nieżyt nosa słabiej jest kontrolowany przez leki tej grupy.

**Eozynofilowy charakter schorzenia wskazuje na konieczność stosowania preparatów glikokortykosteroidowych.**

Leki antyleukotrienowe wskazane są jako uzupełnienie terapii nieżytów nosa współwystępujących z astmą oskrzelową (ryc. 1).

Metaanaliza Cochrana porównująca skuteczność dwóch podstawowych grup preparatów stosowanych w alergicznym nieżycie nosa, tj. leków przeciwhistaminowych i glikokortykosteroidów wskazuje, iż w przypadku dłuższego ich podawania preparaty glikokortykosteroidowe uzyskują kliniczną przewagę nad antyhistaminikami [25]. Szczególnie korzystny efekt uzyskuje się w terapii obrzęku błony śluzowej małżowin nosowych. Zalecenia American Academy of Allergy, Asthma and Immunology oraz American College of Allergy and Immunology wskazują w blokady nosa glikokortykosteroidy jako pierwszą linię terapii. [26].

Istotnym problemem jest współistnienie ANN z zapaleniem spojówek. Dotyczy to szczególnie chorych uczulonych na sezonowo występujące alergeny, głównie pyłki traw i drzew. W tej grupie współwystępowanie obu powyższych zespołów alergicznego zapalenia wynosi ponad 75%. Choć rzadziej, nie mniej jednak stwierdza się również objawy spojówkowe w alergii na alergeny wewnątrz mieszkaniowe. Typowe symptomy ostrego alergicznego zapalenia spojówek (przekrwienie, łzawienie, świąd) ujawniają się bowiem w przebiegu silnego i nagłego kontaktu z dużymi ilościami alergenów powietrzno pochodnych, lub w wyniku przeniesienia alergenu do spojówek poprzez pocieranie oczu dłońmi. W pracach zespołu Naclerio postuluje się istotną rolę udziału mechanizmu odruchu trójdzielno-przywspółczulnego, opartego na reakcji receptorowej nabłonka nosa przeniesionej odruchem nerwowym na czynność wydzielniczą gruczołów łzowych i grę nacyniową spojówek [37]. Standardowo, terapia oparta jest na doustnych i/lub dospojówkowych lekach przeciwhistaminowych, czy dospojówkowych kromonach. Jednak ostatnio wskazuje się na istotną rolę leczenia przeciwapalnego nabłonka nosa dnGKS również w celu kontrolowania alergicznego zapalenia spojówek [5, 29].

**Flutykazonu furoinian (FF)**

Jest nowym glikokortykosteroidem donosowym o wysokim powinowactwie do receptorów GR. Ma oryginalne, estetyczne, nie stosowane do tej pory opakowanie, pozwalające na aplikację preparatu do jam nosowych bez ryzyka uszkodzenia

nabłonka. Zasadniczą jego cechą jest wyzwalanie aerozolu w wyniku bocznego naciśnięcia na specjalny przycisk, co powoduje, iż siła uciskającego kciuka nie przenosi się wzdłuż osi długiej buteleczki, lecz w poprzek, zapobiegając ewentualnemu wciśnięciu końcówki w sposób traumatyzujący do nosa [27]. Ilość preparatu pozostała w opakowaniu można obserwować przez umieszczone w ścianie okienko.

**Jednorazowa dawka wynosi 27,5 µg i jest podawana do obu nozdrzy: u dorosłego po dwie aplikacje na stronę, u dziecka poniżej 12 roku życia po jednej aplikacji. Tak więc, dobową dawką 110 µg u dorosłych i 55 µg u dzieci, stosowana jest o dowolnej porze dnia raz na dobę [28].**

FF wykazuje istotną statystycznie różnicę w kontrolowaniu objawów nieżytu nosa i zapalenia spojówek w stosunku do placebo w wielu badaniach na łącznej grupie ponad 3000 osób zarówno w sezonowym jak i całorocznym nieżycie nosa [29,30, 31]. Nie wpływa przy tym na ciśnienie śródgałkowe [32]. Wykazuje nieznaczne objawy niepożądane. W 12 miesięcznej obserwacji terapii całorocznego alergicznego nieżytu nosa u 605 osób nie stwierdzono działań ogólnoustrojowych istotnie częściej niż w grupie placebo [32]. Zarówno w tym badaniu, jak i wielu innych zanotowano jedynie efekty uboczne o charakterze miejscowym, przede wszystkim plamienie krwią z jam nosowych, rzadziej owrzodzenie nabłonka. Łącznie wszystkie działania niepożądane nie przekraczają 10% badanych.

**1** TABELA Wpływ leków na objawy alergicznego nieżytu nosa

	doustne LP	dn LP	dn GKS	α- mimetyki	bromek imipratropium	kromony
Katar	++	++	+++	0	++	+
Kichanie	++	++	+++	0	0	+
Świąd	++	++	+++	0	0	+
Zatkanie	+	+	+++	++++	0	+
Zap. Spojówek	++	0	++	0	0	0
Początek działania	1 godz.	15 min.	12 godz.	5-15 min.	15-30 min.	różnie
Czas działania [godz.]	12-14	6-12.	12-48	3-6	4-12	2-6

Jednak szczególną cechą tego preparatu jest unikatowy charakter wiązania się z receptorem. Nowy glikokortykosteroid uzyskano jako syntezę cząsteczki flutykazonu z furoinianem. Efektem nie jest odmienna postać znanego flutykazonu propionianu, ale zupełnie nowy glikokortykosteroid o lepszych właściwościach przeciwapalnych, których istotę odnajduje się w poziomie wiązania z receptorem glikokortykosteroidowym. W porównaniu z innymi preparatami glikokortykosteroidowymi korzystniej wpływa na zachowanie integralność błony śluzowej. Redukuje również jej przepuszczalność w odpowiedzi na proteazy oraz mechaniczne drażnienie. Jest wysoce selektywny. Hamuje NF-κB lepiej w stosunku do innych glikokortykosteroidów. Wykazuje najwyższą zdolność komórkowej akumulacji przy najwolniejszym wydzielaniu, utrzymując wysoką retencję tkankową. W badaniu na zwierzętach w dawce 30 µg wykazuje całkowite zahamowanie napływu komórek eozynofilowych do tkanki płucnej, wyższe niż flutykazonu propionian [33].

Szczególnie interesujące wydają się wyniki badań nad FF w terapii ANN z współistniejącymi objawami ocznymi.

Mechanizm skuteczności kontrolowania objawów spojówkowych jest niejasny. Wg Naclerio istotną rolę odgrywa odruch nosowo-spojówkowy. Wyniki badań klinicznych są w tej sprawie bardzo obiecujące. W dokumencie ARIA z 2008 roku, choć brak jest jednoznacznych rekomendacji zastosowania dn GKS w terapii alergicznego zapalenia spojówek, to jednak wspomina się o pozytywnych efektach tego leczenia. Najnowsze dane dotyczące FF uzasadniają terapię donosową tym preparatem w celu kontrolowania nie tylko objawów nosowych, lecz także spojówkowych [29]. W przypadku tych ostatnich, skuteczność i stałość efektu wobec objawów ocznych mogą być zależne od stopnia powinowactwa do receptorów w błonie śluzowej nosa. [34]

Flutykazonu furoinian jest szybko eliminowany w wyniku nasilonego metabolizmu „pierwszego przejścia” z udziałem izoenzymu 3A4 cytochromu P450. Tylko 1-2 % eliminowane jest z moczem. Można podejrzewać, iż metabolizm tego GKS koliduje ze ścieżką metaboliczną innych leków rozkładanych w wątrobie, jak np. ketokonazolu. Jednak doskonała farmakodynamika FF skutkuje prawie nieistotnym podnie-

sieniem jego poziomu we krwi przy jednoczesowym podaniu innych preparatów angażujących układ cytochromu P450. Podanie do nosa dawki 110 µg raz na dobę zazwyczaj nie prowadzi do pojawienia się mierzalnego stężenia leku w osoczu (< 10 pg/ml). Całkowita biodostępność flutykazonu furoinianu, podawanego do nosa wynosi 0,50 %, tak więc 1 mikrogram flutykazonu furoinianu będzie dostępny ogólnoustrojowo po podaniu dawki 110 mikrogramów. Flutykazonu furoinian w ponad 99 % wiąże się z białkami osocza. Objętość dystrybucji FF w stanie stacjonarnym wynosi średnio 608 l.

### Metabolizm flutykazonu furoinianu

FF jest szybko eliminowany z krwiobiegu (całkowity klirens osoczowy wynosi 58,7 l/h). Po podaniu doustnym lub dożylnym lek jest wydalany przede wszystkim z kałem, co wskazuje na wydzielanie flutykazonu furoinianu oraz jego metabolitów z żółcią. Okres półtrwania w fazie eliminacji, po podaniu dożylnym, wynosi średnio 15,1 godziny. [35].

Pracę otrzymano  
15.09.2008

Zaakceptowano  
do druku 20.09.2008

### Piśmiennictwo:

- Samoliński B.; Hałat Z.; Samolińska U. „Występowanie alergicznych nieżytych nosa w 2003 roku w Polsce”; *Alergia*, 2003, 3(18): 41-44.
- Samoliński B.; Raciborski F.; Tomaszewska A.; Jakubik N.; Marszałkowska J.; Krzych-Falta E.; Samel-Kowalik P.; Walkiewicz A.; Życińska K. „Częstość występowania objawów nieżytych nosa i astmy w Polsce – badania ECAP. Doniesienia wstępne”; *Family Medicine*, 2007, 9(3): 596-601.
- Samoliński B.; Raciborski F.; Tomaszewska A.; Borowicz J.; Samel-Kowalik P.; Walkiewicz A.; Jakubik N.; Marszałkowska J.; Krzych-Falta E.; Lusawa A.; Trzpił L.; Gutowska.; Lipiec A.; Rapiejko P. „Częstość występowania alergii w Polsce – program ECAP”; *Alergoprofil*, 2008, Vol. 4, Nr 1: 2-7.
- Tomaszewska A.; Raciborski F.; Samel-Kowalik P.; Samoliński B.; „Częstość występowania alergicznego nieżytych nosa w wybranych regionach Polski. Analiza miasto-wieś”; *Otolaryngologia Polska*, 2007, LXI(4): 550-554.
- Bousquet J.; Khaltaev N.; Cruz A.; Denburg J.; Fokkens W.; Weel CV. i wsp. ARIA Update. *Allergy*, 2008; 63(suppl).
- Scadding GK.; Durham SR.; Mirakian R.; Jones NS.; Drake-Lee AB.; Ryan D.; Dixon TA.; Huber PA.; Nasser SM. „BSACI guidelines for the management of rhinosinusitis and nasal polyposis”; *Clin Exp Allergy*, 2008 Feb; 38(2):260-75.
- Leynaert B.; Bousquet J.; Neukirch C.; Liard R.; Neukirch F. „Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subject.”; *J Allergy Clin Immunol*, 1999; 104(2-1): 301-304.
- Bugiani M, Canosso A, Migliore E i wsp. „Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy”; *Allergy*, 2005; 60: 165-170.
- Settipane RJ, Hagy GW, Settipane GA. „Longterm risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students”; *Allergy Proc*, 1994; 15: 21-25.
- Leynaert B.; Neukirch C.; Kony S. i wsp. „Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study”; *J Allergy Clin Immunol*, 2004; 113 (1): 86 – 93.
- Gautrin D.; Ghezzi H.; Malo JL. „Rhinoconjunctivitis, bronchial responsiveness, and atopy as determinants for incident non-work-related asthma symptoms in apprentices expose to high-molecular-weight allergens”; *Allergy*, 2003; 58: 608 – 615.
- Sale R.; Silvestri M.; Battistini E. i wsp. „Nasal inflammation and bronchial reactivity to methacholine in atopic children with respiratory symptoms”; *Allergy*, 2003; 58: 1171-1175.
- Downie SR.; Andersson M.; Rimmer J. i wsp. „Association between nasal and bronchial symptoms in subjects with persistent allergic rhinitis”; *Allergy*, 2004; 59: 320-326.
- Braunstaal GJ.; Overbeek SE; Fokkens WJ. i wsp. „Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa”; *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 164(5): 858-65.
- Braunstaal GJ.; Overbeek SE.; Kleinjan A. i wsp. „Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways”; *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107(3): 469-76.
- Corren J.; Fish H.; Gumarange J.; „Nasal response to natural cat allergen exposure is significantly greater in patients with rhinitis and asthma than in patients with rhinitis alone”; *J Allergy Clin Immunol*, 2005; 115(1):202-3.
- Henriksen JW.; Wenzel A. „Effect of intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing and asthma”; *Am Rev Respir Dis*, 1984; 130: 1014-1018.
- Welsh PW.; Stricker EW.; Chu-Pin C. i wsp. „Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy”; *Mayo Clin Proc*, 1987; 62: 125-134.
- Corren J.; Adinoff AD.; Buchmeier AD. i wsp. „Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma”; *J Allergy Clin Immunol*, 1992; 90: 250-256.
- Watson WTA.; Becker AB.; Simons FER. „Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroid in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness”; *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91:97-101.
- Adams RJ.; Fuhlbrigge AL; Finkelstein JA. i wsp. „Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma”; *Journal Allergy Clinical Immunology*, 2002; 109(4): 636-642.
- Corren J.; Manning BE.; Thompson SF. i wsp. „Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: A case-control study”; *Journal Allergy Clinical Immunology* 2004; 113(3): 415-419.
- Leynaert B.; Neukirch C.; Liard R.; Bousquet J.; Neukirch F. – „Quality of Life in Allergic Rhinitis and Asthma.”; *American Journal of respiratory and critical care medicine*, 2000; 162: 1391-1396.
- Price DB.; Hernandez D.; Magyar P. i wsp. „Clinical Outcomes with Montelukast as a Partner Agent to Corticosteroid Therapy (COMPACT) International Study Group. Randomised controlled trial of montelukast plus inhaled budesonide versus double dose inhaled budesonide in adult patients with asthma”; *Thorax*, 2003; 58(3): 211-6.
- Yáñez A.; Rodrigo GJ. „Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis”; *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2002; 89(5): 479-84.
- Nathan RA. „The pathophysiology, clinical impact, and management of nasal congestion in allergic rhinitis”; *Clin Ther.*, 2008; 30(4): 573-86.
- Berger WE.; Godfrey JW.; Slater AL. „Intranasal corticosteroids: the development of a drug delivery device for fluticasone furoate as a potential step toward improved compliance”; *Allergy and Asthma Associates*, 2007; 4(6): 689-701.
- Martin BG.; Ratner PH.; Hampel FC.; Andrews CP.; Toler T.; Wu W.; Faris MA.; Philpot EE. „Optimal dose selection of fluticasone furoate nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis in adults and adolescents”; *Allergy and Asthma Proceedings*, 2007, 28(2): 216-225.
- Rosenblut A.; Naclerio RM.; Given J.; Toler TN.; Ellsworth A.; Philpot EE. „Fluticasone furoate nasal spray: A single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis.”; *J Allergy Clin Immunol*, 2007; 119(6): 1430-1437.
- Bielory L.; Katelaris C.H.; Lightman S.; Naclerio RM. „Treating the Ocular Component of Allergic Rhinconjunctivitis and Related Eye Disorders.”; *Medscape General Medicine*, 2007; 9(3):
- Fokkens WJ, Jogi R, Reinartz S, Sidorenko I, Sitkauskienė B, van Oene C i wsp. „Once daily fluticasone furoate nasal spray is effective in seasonal allergic rhinitis caused by grass pollen”; *Allergy*, 2007; 62:1078-84.
- Rosenblut A.; Bardin PG.; Muller B. et al. „Long-term safety of fluticasone furoate nasal spray in adults and adolescents with perennial allergic rhinitis”; *Allergy*, 2007; 62(9): 1071-1077.
- Salter M.; Biggadike K.; Matthews JL.; West MR.; Haase MV.; Farrow SN.; Uings JJ.; Gray DW. „Pharmacological properties of the enhanced-affinity glucocorticoid fluticasone furoate in vitro and in an in vivo model of respiratory inflammatory disease” . *Am J Physiol LungCell Mol Physiol*, 2007; 293: 660-667.
- Baroody F.; Foster K.; Markaryan A.; de Tineo M.; Naclerio R. „Nasal ocular reflexes and eye symptoms in patients with allergic rhinitis”. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:194-199.
- European Medicines Agency: [www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avamys/H-770-Pl-pl.pdf](http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/avamys/H-770-Pl-pl.pdf)
- Gradman J.; Caldwell MF.; Wolthers OD. „A 2-Week, Crossover Study to Investigate the Effect of Fluticasone Furoate Nasal Spray on Short-Term Growth in children with Allergic Rhinitis”; *Asthma and Allergy Clinic*, 2007; 29(8): 17381747.
- Máspero JF.; Rosenblut A.; Finn A Jr, Lim J.; Wu W.; Philpot E. „Safety and efficacy of fluticasone furoate in pediatric patients with perennial allergic rhinitis”. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008 Jan; 138(1):3