



UNIVERZITA KARLOVA
V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Otorhinolaryngologická klinika FNKV a 3.LF UK

Dominika Votavová

Léčba a prevence recidiv nosní polypózy
Therapy and prevention recurrence of nasal polyposes

Diplomová práce

Praha, červenec 2009

Autor práce: Votavová Dominika

Studijný program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **MUDr. Petr Schalek**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika otorhinolaryngologie, FNKV**

Datum a rok obhajoby: 12.11.2009

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 1.července 2009

Dominika Votavová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala MUDr. Petrovi Schalkovi z ORL kliniky FNKV a 3. LF za jeho rady, spolupráci, ochotu a trpělivost při vedení mé diplomové práce.

Obsah :

1. Úvod.....	6
2. Nosní polypóza.....	7
2.1. Histologie nosních polypů.....	7
3. Dělení nosních polypů.....	8
4. Anamnéza a příznaky.....	9
5. Průběh onemocnění.....	10
6. Asociace nosních polypů a dalších onemocnění.....	11
7. Frekvence a výskyt v populaci.....	12
8. Patofyziologie.....	13
8.1. Role <i>Staphylococcus aureus</i>	14
9. Diagnostika.....	17
10. Diferenciální diagnóza.....	19
11. Terapie.....	20
11.1. Konzervativní terapie.....	20
11.1.1. Kortikosteroidy.....	20
11.1.2. Antibiotika.....	21
11.1.3. Antileukotrieny.....	22
11.1.4. Použití kyseliny acetylsalicylové.....	22
11.1.5. Dekongestiva.....	22
11.1.6. Antihistaminika.....	22
11.1.7. Mukolytika.....	23
11.2. Chirurgická terapie.....	23
11.2.1. Historie.....	23
11.2.2. Funkční endoskopická chirurgie.....	23
12. Vlastní pozorování.....	26
13. Diskuze a závěr.....	29
14. Souhrn.....	32
15. Summary.....	33
16. Seznam použité literatury.....	34

1. Úvod

Existuje mnoho definicí nosních polypů. Jako nejvhodnější se nejspíše jeví tato: Nosní polypy jsou slizniční útvary v dutině nosní, které jsou jedním z projevů chronického zánětu respirační sliznice. Termínem nosní polypóza označujeme objektivní nález zjištěný při vyšetření nemocného.

Nosní polypóza je onemocněním benigním, postihující až 4 % populace, které však může velmi zásadně ovlivnit kvalitu života. Nosní polypy jsou konečným výsledkem různých procesů odehrávajících se v nosní dutině. Nejčastěji jde o chronické zánětlivé procesy odehrávající se v nosní dutině a paranazálních sinech. Etiologie tohoto onemocnění však zůstává stále nejasná, přestože je zde zřejmý vztah k alergii, astmatu, infekci, cystické fibróze a přecitlivělosti na kyselinu acetylsalicylovou (ASA).

Nosní polypy mohou být jedním z příznaků mnoha onemocněních dýchacích cest.

I přesto, že terapie nosní polypózy prodělala velký pokrok, nedovedeme u některých pacientů ani dnes zabránit recidivám.

Cílem naší studie bylo zjistit, jestli podávání antibiotik u pacientů trpících nosní polypózou, u kterých byly současně nalezeny kmeny *Staphylococcus aureus* (SA) produkující enterotoxiny (SAE), má vliv na pooperační výsledek po endoskopické operaci nosních dutin (FES).

2. Nosní polypóza

Nosní polypy jsou většinou mnohočetné, stopkaté, benigní útvary, vznikající jako výchlípky určité části nosní sliznice nebo sliznice jedné či více paranazálních dutin na podkladě její okrskovité hyperplázie. Nejčastěji jsou lokalizovány ve středním nosním průchodu na zúžených místech v nosní dutině a VDN, kde se dotýkají různé anatomické útvary nebo v okolí horní a střední nosní skořepy. Většina nosních polypů však vychází z ethmoidálních dutin, méně častěji potom z maxilárních a sfenoidálních sinů.

2.1. Histologie nosních polypů

Sliznice dýchacích cest je vystlána víceřadým cylindrickým epitelem s řasinkami a roztroušenými pohárkovými buňkami. Pod epitelem se nachází bazální membrána, pod kterou bychom našli submukózu s cévami, nervy a seromucinózními žlázkami.

Povrch polypu je většinou krytý víceřadým cylindrickým epitelem s pohárkovými a řasinkovými buňkami, jenž často vykazuje metaplázii v dlaždicový nerohovějící epitel, nebo epitel kubický či cylindrický. Jsou zmnožené také žlázové elementy. Počet pohárkových buněk na povrchu polypu je výrazně snížen oproti normální sliznici dutiny nosní.

Při bližším histologickém prozkoumání tkáně nosních polypů se v jejich stromatu nachází především řídké pojivo, složené z edematózní tkáně, roztroušených fibroblastů a různě zastoupených buněčných elementů, přičemž nejčastěji se jedná o eosinofily, a dále pak žírné buňky. Počet eozinofilů se může různit od velmi řídkého zastoupení eozinofily až po hojné množství eozinofilů v závislosti na typu polypu.

Eozinofily produkují velké množství interleukinu-5. Nález IL-5 ve stromatu je tedy typický pro nosní polypózu. Ve stromatu polypu můžeme prokázat IgA, IgG, IgG a IgM, jejichž hladiny jsou vyšší než by se očekávalo při pasivní filtraci (2,9).

3. Dělení polypů

Podle histologické struktury můžeme polypy rozdělit do 4 skupin:

1) edematózní eozinofilní polyp – je nejčastějším histologickým typem a vyskytuje se asi ve 86% všech případů. Tomuto polypu se také někdy říká polyp alergické geneze, protože častým nálezem ve stromatu jsou eozinofily. Najdeme zde také četné hyperplazované pohárkové buňky a ztluštělou bazální membránu.

2) chronický zánětlivý polyp – někdy také označovaný polyp zánětlivé geneze obsahuje ve svém stromatu hlavně neutrofilů, plasmatické buňky a fibroblasty. V submukóze nalezneme mírnou hyperplazii seromuskulárních žlázek. Povrch epitelu často metaplazuje v dlaždicový. Zastoupení eozinofilů ve stromatu je různé.

3) polyp s hyperplázií žláz – někdy nazývaný také žlázový polyp. V jeho stromatu se nachází hojné množství žláz a jejich vývodů. V histologické diferenciální diagnóze musíme vzít v úvahu benigní žlázový polyp.

4) polyp s atypii ve stromatu je velmi snadno zaměnitelný s maligními tumory pro četné buněčné atypie ve stromatu. Na rozdíl od neoplazmat se v polypech nevyskytují buněčné mitózy. Tento typ polypu je velmi vzácný a vyskytuje se méně než v 1%.

Jako samostatná skupina se potom uvádí polyp antrochoanální.

4. Anamnéza a příznaky

Nosní polypy jsou onemocněním, které se vyvíjí v čase, proto při malém rozsahu nemusí pacient pociťovat žádné subjektivní potíže. Velké polypy se projevují poruchou jedné nebo více funkcí nosu. Zde uvádíme 3 nejtypičtější příznaky nosních polypů.

1) Rinorea, neboli zvýšená sekrece z nosu. Pacienti si také stěžují na zatékání sekretů z nosu do nosohltanu. Tyto symptomy mohou předcházet až o několik let diagnózu nosní polypózy. Charakter sekretu může být vodnatý, hlenovitý, hnisavý nebo hlenohnisavý (ten je často znakem probíhající sinusitidy).

2) Porucha čichu – hyposmie - bývá charakteristickým příznakem často vedoucím k diagnóze nosní polypózy. Hyposmie je současně spojená se zhoršením chuti. Při rozvoji poruchy čichu se uplatňuje zejména zánět, postihující jak respirační sliznici tak sensorický čichový epitel, nacházející se pouze na malé části stropu dutiny nosní. Na rozvoji hyposmie se tedy nepodílí mechanická obstrukce nosu ani růst polypů z oblasti čichového epitelu, jak by se mohlo zdát (ze sensorického čichového epitelu polypy nevyrostají). Hyposmie je také často známkou recidivy onemocnění.

3) Nosní obstrukce je nejčastějším příznakem nosní polypózy. Míra nosní obstrukce výrazně závisí na velikosti nosních polypů, protože větší polypy blokují nosní průchody více. Malé nosní polypy mohou zapříčinit nosní obstrukci zejména vyskytuje-li se nějaká další přidružená patologie nosní dutiny jako je deviace nosní přepážky. Míra nosní obstrukce se dá objektivizovat pomocí rhinomanometrie.

Dalšími symptomy jsou zahlenění a kýchání. Často bývají tupé bolesti hlavy, bolesti či tlak v obličeji. Pacienti nezřídka udávají chrápání v noci. Typická je také zavřená huhňavost. Časté jsou známky zánětu paranazálních dutin.

Příznakem může být i zhoršení astmatických obtíží při omezení nosní průchodnosti a rozvoji bakteriální infekce ve vedlejších nosních dutinách (VDN).

5. Průběh onemocnění

U jednotlivých pacientů může být průběh onemocnění zcela odlišný. Dokonce i spontánní vymizení nosních polypů bez jakékoli léčby bylo již pozorováno. Po proběhlé terapii a jejím následném vysazení mělo v ideálním případě dojít k vymizení subjektivních potíží a normalizaci objektivního nálezu. Existuje i skupina pacientů, kteří jsou rezistentní ke konzervativní terapii.

Riziko recidiv je u nosní polypózy velmi vysoké a to jak po konzervativní, tak po chirurgické terapii. Recidivy postihují zejména pacienty trpící astmatem bronchiale, u kterých se nosní polypy objevily v mladším věku a pacienty se současnou přecitlivělostí ke kyselině acetylsalicylové. Riziko rekurence se zvyšuje dále s délkou trvání onemocnění, věkem nástupu, mírou ztráty čichu a přítomností anamnézy ekzému (9).

6. Asociace nosních polypů a dalších onemocnění

S nosními polypy jsou často asociována další onemocnění, jako je astma bronchiální, bronchiální astma a cystická fibróza. Jako Samnterova triáda se označuje výskyt nosních polypů, aspirinové sensitivity a astmatu u jednoho pacienta.

Stavy spojené s mnohočetnými benigními nosními polypy (12):

- Astma bronchiální se vyskytuje u 20-50% pacientů s nosními polypy
- Cystická fibróza – polypy jsou u 6-48% těchto pacientů
- Alergická rhinitis
- AFS – u 85% pacientů jsou nosními polypy
- Chronická rhinosinusitis
- Primární ciliární dyskineze
- Přecitlivělost na kyselinu acetylsalicylovou – je u 36% pacientů s polypy
- Churg-Straussův syndrom – tato nemoc se vyskytuje až u poloviny pacientů s nosními polypy
- Youngův syndrom (chronická sinusitida, nosní polypóza, azoospermie)
- NARES (nealergická rhinitis s eozinofilií) – se vyskytuje u 20% těchto pacientů

7. Frekvence a výskyt v populaci

Nosní polypy postihují takřka výlučně dospělé a staré lidi. Obvykle se manifestují u lidí starších dvaceti let. Incidence u dospělých činí celkem 1-4% a výrazně stoupá s věkem. Benigní mnohočetná nosní polypóza je nejběžnější po 40. roku, s vrcholem kolem padesátého roku (12). Výskyt u dětí do 10 let je velmi zřídka a je zpravidla spojen s cystickou fibrózou. Jestliže se tedy nosní polypy vyskytnou u dítěte, měla by být zvážena diagnóza cystické fibrózy.

V populaci pacientů trpících astmatem, přecitlivělostí na kyselinu acetylsalicylovou, atopií nebo cystickou fibrózou může prevalence dosahovat až 40%. Přibližně každý třetí pacient s nosní polypózou trpí astmatem, přičemž nosní polypy můžeme nalézt pouze u 7% astmatiků.

Nosní polypy se častěji vyskytují u pacientů, trpících chronickou rýmou typu NARES (nealergická rýma s eozinofilním syndromem).

Poměr výskytu u dospělých mužů a žen činí 2-4:1 (12).

8. Patofyziologie

Na začátek musíme předeslat, že patofyziologie nosní polypózy není doposud jednoznačně objasněna. Je však evidentní, že v patogenezi nosní polypózy se uplatňuje více patologických procesů. Existuje několik teorií vysvětlujících rozvoj nosních polypů. Ten se dává nejčastěji do souvislosti s chronickým zánětem, alergií, dysfunkcí autonomního nervového systému a genetickou predispozicí. Většina teorií považuje nosní polypózu za konečný projev chronického zánětu, proto tedy faktory vedoucí k chronickému zánětu v nosní dutině mohou vést k vývoji nosních polypů (12). V patogenezi nosní polypózy se uplatňuje určitým způsobem i systémový faktor a vrozená predispozice.

Za základní faktory, které mohou vést ke vzniku nosních polypů podle Drake-Lee (12) považujeme :

- genetická predispozice
- různé typy slizničních reakcí (alergická, infekční, ostatní)
- anatomické odchylky
- neurovaskulární změny

Zde předkládáme ve zkratce několik teorií, které by mohly vznik nosních polypů vysvětlovat.

1) Dříve se soudilo, že alergie predisponuje k výskytu nosních polypů, protože u obou nosologických jednotek se vyskytují podobné projevy a laboratorní nálezy. Většina studií však ukazuje, že nosní polypy jsou spojené více s nealergickými nemocemi než s alergickými. Nosní polypy jsou běžnější u pacientů s nealergickým astmatem než u pacientů s alergickým astmatem bronchiale.

Výskyt nosních polypů se také dával do souvislosti s inhalovanými alergeny. Tato teorie se však nejeví jako pravděpodobná.

2) Podle Bernsteinovy teorie začínají zánětlivé změny nejdříve v místě kontaktních ploch v oblasti středního nosního průchodu, kde se vytváří turbulentní proudění vzduchu. V důsledku narušení epitelu vznikají ulcerace a prolapsy sliznice, které se hojí reepitelizací a tvorbou nových žlázek. Za těchto okolností může vzniknout nosní polyp, protože zánětlivé děje odehrávající se v epiteliálních buňkách sliznice, endoteliálních buňkách cév a

fibroblastech ovlivňují bioelektrické děje sodíkových kanálů na lumenální povrchu respiračního epitelu nosní dutiny. To má za následek zvýšený influx sodíku těmito kanály, vedoucí k retenci vody a formaci polypů.

3) Další teorie přičítá vznik polypů vazomotorické nerovnováze v nosní sliznici nebo sliznici VDN, kdy v důsledku zvýšené vaskulární permeability a poškozené regulace tonu slizničních cév dochází k exsudaci plasmy do lamina propria. To se podílí na vzniku lokálního edému. V hromadící se tekutině uvnitř polypu se kumulují velmi účinné biologicky aktivní peptidy a proteiny (histamin z mastocytů), přičemž nedochází k jejich odbourávání. Tak dochází k prodlouženému působení těchto látek ve stromatu polypu a vzniká tak znovu edém, který je ještě dále zhoršován nedostatečným odtokem venózní krve.

4) Podle jiné teorie dochází vlivem alergie nebo nějakého zánětlivého onemocnění ke zvýšení turgoru daných tkání, následkem čehož dochází k rupturám epitelu sliznice dutiny nosní a VDN. Ruptura epitelu vede k prolapsu lamina propria mucosae, čímž se začne utvářet polyp. Ten se může zvětšovat vlivem zhoršené venosní drenáže.

8.1. Role *Staphylococcus aureus*

Dlouhou dobu se mělo zato, že vedlejší nosní dutiny jsou sterilním prostředím, až do doby kdy Brooke (4) téměř u poloviny svých pacientů vykultivoval v aspirátu z VDN anaerobní a aerobní flóru. Od té doby začala být patogeneze chronické rhinosinusitidy velmi kontroverzní. Řada studií navrhovala celou řadu bakterií jako údajná patogenní agens při rozvoji tohoto onemocnění.

V průběhu času se jako velmi významný činitel v možné patogenezi nosní polypózy a chronické rhinosinusitidy ukázal SA a zejména vliv jeho enterotoxinů. Busaba (5) studoval tkáň ethmoideálních dutin získané od pacientů, u kterých selhala konzervativní terapie a měli podstoupit chirurgickou terapii (FES). Nejčastějším nacházeným agens byl právě SA. Závěr jeho studie však byl, že zlatý stafylokok není hlavním etiologickým faktorem chronické rhinosinusitidy u pacientů, u nichž selhala konzervativní léčba a mají podstoupit FES.

Kostamo (6) učinil ve své studii poznatek, že SA a koaguláza negativní stafylokoky se vyskytují jak ve tkáni VDN u nemocných s NP, tak u zdravých kontrol. Závěrem této studie bylo tedy navrženo, že bakteriální agens nehrají hlavní roli v rozvoji a průběhu chronické hypertrofické sinusitidy.

Úlohu zlatého stafylokoka u chronické rhinosinuitidy se ještě dále pokusil rozvést Damm (7). Ten se zabýval konkrétněji vztahem mezi růstem zlatého stafylokoka a tíží onemocnění. Opět se neprokázalo, že by byl SA častějším nálezem u nemocných v porovnání s kontrolami. Mimo to, jeho růst na kulturách získaných z VDN vůbec nekoreloval s tíží onemocnění.

SA však zůstává velmi důležitým možným agens v patogenezi nosní polypózy, proto se mu věnuje mnoho studií. Nedá se říci, že by toto onemocnění mohl přímo způsobovat, protože je nacházen i u zdravých pacientů, avšak může ovlivňovat průběh onemocnění, či hrát roli v častých recidivách NP (3). Proto se mu věnujeme podrobněji v této práci.

Doposud bylo poznáno 24 typů stafylokokových exotoxinů, z nichž pouze proti některým je organismus schopný produkovat IgE protilátky. Jsou to enterotoxiny typu A-E (SAE) a TSST-1 (toxic shock syndrome toxin). SAE nemají charakter běžného antigenu, nýbrž superantigenu, což znamená, že dokáží aktivovat T-lymfocyty propojením jejich β -řetězce na TCR, na nějž se naváží, s MHC molekulou II. typu na antigen-prezentujících buňkách. Toto propojení vede k produkci mnoha cytokinů a nastartování některých dějů, jako např. produkci IL-4 a IL-5, aktivaci eozinofilů a jejich prodlouženému přežívání. Spojitost mezi hladinami IL-5 a IgE protilátek svědčí o tom, že SAE jsou schopné aktivovat nejen T-lymfocyty, ale i B-lymfocyty a plasmatické buňky. Superantigeny mohou nadto negativně ovlivnit i senzitivitu a expresi receptorů pro glukokortikoidy, což je základ pro konzervativní terapii nosních polypů.

Typickou známkou pro nosní polypy je přítomnost eozinofilního zánětu a lokální produkce IgE protilátek uvnitř tkáně nosního polypu. Při bližším prozkoumání těchto protilátek se prokázalo, že u 30-50 % pacientů s nosní polypózou jsou IgE protilátky ve stromatu polypu zaměřeny proti enterotoxinům (SAE), produkovaným právě *Staphylococcus aureus*. Nedávno bylo prokázáno, že se SA vyskytuje až u 63,6% pacientů s chronickou rhinosinuitidou a nosními polypy v porovnání s pacienty s chronickou rhinosinuitidou bez nosních polypů (27,3%). U pacientů s perzistující chronickou rhinosinuitidou po prodělané endoskopické operaci (FES) se ukázalo, že SA je běžným patogenem nacházeným v dutině nosní. Avšak nepodařilo se zatím prokázat, že by toto agens bylo významným faktorem ve vývoji a klinickém průběhu chronické rhinosinuitidy nebo by souviselo s tíží postižení. Jsou

ovšem jisté důkazy o tom, resistance zlatého stafylokoka může vést k velmi vzdorujícím případům chronické rhinosinuitidy.

Počet pacientů s přítomností protilátek IgE zaměřených proti SAE je ještě vyšší pokud nemocní současně trpí astmatem bronchiale. Tento počet činil až 60-80% pacientů.

U nemocných s vyššími hladinami IgE jsou současně vyšší hladiny IL-5, eotaxinu a eozinofilního kationického proteinu (ECP).

SA byl vždy považován za extracelulární agens, nyní ale existují důkazy o tom, že je schopen invadovat i do nitra buněk, které nepatří mezi typicky známé fagocyty (epiteliální buňky, fibroblasty, endoteliální buňky a mnohé další). Tento nitrobuněčný rezervoár může být vysvětlením pro opakované exacerbace chronické rhinosinuitidy. Přesto úloha intracelulárně umístěného zlatého stafylokoka u pacientů s NP vzhledem k produkci SAE zatím nebyla vysvětlena.

9. Diagnostika

Vyšetření by mělo začínat přední rhinoskopií. Nejčastější lokalizací bývá střední nosní průchod.

Malé polypy, nacházející se před střední nosní skořepou, mohou být objeveny náhodně při rutinním vyšetření. Polypy nalézající se v zadní části nosní dutiny nemusí být při přední rhinoskopii na první pohled zjevné.

Rhinoskopie

Při přední nebo zadní rhinoskopii se polypy jeví jako poloprůhledné nebo našedlé jednotlivé nebo mnohočetné struktury okrouhlého tvaru většinou vyrůstající ze středního nosního průchodu, které prolabují do nosní dutiny. Ve většině případů jsou nosní polypy bilaterální. Při typické lokalizaci, tvaru a velikosti zpravidla stanovíme diagnózu nosní polypózy na základě tohoto nálezu.

Endoskopie dutiny nosní

Trpí-li pacient dlouhodobými nosními potížemi, měl by být vždy vyšetřen endoskopicky.

Měření nosní průchodnosti

Výhodou tohoto vyšetření je, že nám umožňuje objektivně posoudit stupeň neprůchodnosti nosní dutiny u rýmy. Je využíváno ke sledování průběhu onemocnění a k posouzení výsledku terapie. Používá se rhinomanometrie, akustická rinometrie a měření vrcholové výdechové rychlosti.

Bakteriologické vyšetření

Občasná hlenohnisavá sekrece může provázet některé typy nosní polypózy, a proto nevyžaduje bezprostřední léčbu antibiotiky, pouze při exacerbaci potíží.

Vyšetření mukociliární clearance

Nejjednodušší možností jak vyšetřit mukociliární transport, je sacharinový test.

Vyšetření čichu

Metody vyšetření čichu můžeme rozdělit na subjektivní a objektivní. Při subjektivním vyšetření jsou pacientovi předkládány různé typy vůní, které existují jako seškrabovací panely.

Objektivním vyšetřením je objektivní olfaktometrie, která nám umožňuje vyšetřit čich pomocí evokovaných potenciálů. Toto vyšetření se však běžně nepoužívá.

Zobrazovací metody

Výhodou zobrazovacích metod je to, že nám přesně určí rozsah postižení u nemocných s nosní polypózou. Zároveň nám může zobrazit nejruznější anatomické abnormality před plánovanou operací. Proto je vyšetření CT klíčové při zvažování chirurgické terapie.

Pro CT vyšetření vedlejších nosních dutin se používá tzv. kompromisní okno, které dokáže zobrazit jak kostní struktury, tak měkké tkáně. U nás se CT vyšetření provádí u pacientů, u kterých selhala konzervativní léčba nebo k určení, jak velký je rozsah polypózy. Jak bylo zmíněno výše, CT vyšetření indikujeme vždy před plánovanou operací nosní polypózy. Pro hodnocení CT obrazů nosní polypózy se nejčastěji používá systém dle Lundové-Mackaye. Ten posuzuje přítomnost nebo absenci zastínění v každé paranazální dutině, tento nález se ohodnotí body 0-2.

Výhodou zobrazení magnetickou rezonancí je obecně lepší zobrazení měkkých tkání.

10. Diferenciální diagnóza

Při diferenciální diagnóze musíme vzít v úvahu benigní i maligní útvary v dutině nosní a nosohltanu a je proto vhodné vždy udělat histologické vyšetření útvaru.

Nejčastěji se nosní polypy zaměňují za hypertrofované nosní skořepy.

Z maligních nádorů dutiny nosní a paranzálních sinů musíme vzít v potaz spinocelulární karcinom, sarkom, angiofibrom a invertovaný papilom. Z benigních nádorů bychom měli odlišit invertovaný papilom.

U dětí je nutno vzít v úvahu meningoencefalokély a jiné vrozené vady, např. gliom, dermoidní cysty a cysty ductus nasolacimalis.

Odlišit musíme dále chronický granulomatózní zánět, vasculitidy nebo změny při vrozených vadách.

11. Terapie

V terapii nosní polypózy se používá přístup konzervativní, chirurgický, nebo jejich vzájemná kombinace.

V dřívější době na prvním místě stála chirurgická terapie. Dnes oproti tomu je snaha léčit nosní polypózu primárně konzervativním způsobem.

Cílem terapie nosní polypózy je odstranit nebo výrazně zmenšit velikost polypů a tím ulevit pacientovi od nosní obstrukce, zlepšit drenáž vedlejších nosních dutin, navrátit nebo zlepšit pacientovi čich a chuť, odstranit příznaky rýmy a zaměřit se na prevenci nebo oddálení recidiv onemocnění. Je zároveň nutné léčit všechny ostatní choroby postihující nosní dutinu a vedlejší nosní dutiny (např. deviace nosní přepážky). I přes širokou škálu možností terapie nosní polypózy je vysoké riziko recidiv tohoto onemocnění. Toto riziko je dvakrát tak častější u pacientů, kteří trpí astmatem (11).

11.1. Konzervativní terapie

Konzervativní terapie stojí na prvním místě v léčbě nosní polypózy.

V rámci konzervativní terapie se dnes jako první volba používají hlavně lokální kortikosteroidy, dále pak dekonjestiva, antibiotika v případě superinfekce, antileukotrieny, antihistaminika, mukolytika a sprejování minerálními vodami.

Kortikosteroidy jsou základem celé konzervativní terapie.

11.1.1. Kortikosteroidy

Kortikosteroidy mají prokázaný efekt v léčbě nosní polypózy především pro svůj protizánětlivý účinek, protože jak jsme zmínili již výše, v patogenezi nosních polypů se výrazně uplatňuje zánětlivý proces.

Mohou se podávat lokálně nebo systémově.

Efekt lokálního podávání spočívá zejména ve zmenšení velikosti polypů, snížení míry nosní obstrukce, dále potom snižují svědění a zlepšují příznaky rýmy. Vliv na zlepšení čichu je ovšem minimální. Lokální kortikoterapie také brání případným recidivám. Na histologické úrovni dochází při jejich podávání zejména k poklesu počtu eozinofilů, albuminu a k poklesu hladin IgE a IgG v extracelulární tekutině tkáně polypů.

Délka lokální kortikoterapie se řídí endoskopickým nálezem, subjektivními problémy a přítomností rizikových faktorů. Rizikovými faktory jsou nižší věk při vzniku prvních problémů, astma bronchiale a přecitlivělost na kyselinu acetylsalicylovou. Pakliže pacient podstoupil terapii kortikosteroidy trvající několik týdnů se zlepšením subjektivních potíží a objektivního nálezu, je možné léčbu vysadit a při objevení se recidiv ji znovu nasadit. U mladých pacientů nebo u pacientů se současným astma bronchiale nebo přecitlivělostí na kyselinu acetylsalicylovou je vhodné od začátku lokální kortikosteroidy podávat dlouhodobě.

Při systémové terapii je efekt stejný jako při lokální terapii, navíc však dochází ke zlepšení funkce čichu, ale po vysazení dochází opět k exacerbaci. Krátkodobé aplikaci systémových kortikosteroidů se také říká „medikamentózní polypektomie“.

Existují různá schémata pro kombinování lokální, systémové kortikoterapie a chirurgické terapie. V těchto schématech může být různá časová posloupnost uvedených modalit a mohou se používat různé dávky kortikoidů.

Nežádoucí účinky

Lokální aplikace kortikosteroidů má i své nežádoucí účinky, avšak ty jsou zcela minimální, protože léčivo nedosahuje systémové aktivity. Můžeme někdy pozorovat vysušování sliznice nosu s tvorbou hemoragických krust, což však není časté.

Nežádoucí účinky systémové kortikoterapie jsou všeobecně známé a nebudeme je v této práci zmiňovat.

11.1.2. Antibiotika

Nosní dutina i VDN mohou být infikovány akutně bakteriemi (samozřejmě i viry nebo mykotickými agens) ale i chronicky kolonizovány málo virulentními kmeny bakterií. Dlouhodobá kolonizace je velmi častá, přesto je však podceňována. Indikací podání antibiotik je akutní zhoršení subjektivních obtíží pacienta se současně zvýšenou produkcí sekretu z nosu, objevení se hnisavé sekrece a objektivní nález infekční sinusitidy. U výrazných exacerbací můžeme antibiotika doplnit i o bolusové dávky systémových kortikosteroidů.

Antibiotika se ovšem mohou užít i v dávkách nižších než jsou nutné pro antimikrobní účinek. V tomto případě se uplatní jejich protizánětlivý účinek. Toho se využívá například u makrolidů. Po klinickém testování bylo ověřeno, že po dvouměsíčním podávání došlo téměř u

jedné poloviny pacientů s chronickou rhinosinuitidou s nosními polypy ke zlepšení subjektivních potíží.

Podávání antibiotik však souvisí s možným rozvojem rezistence na ně. Zejména dlouhodobé perorální podávání širokospektrých antibiotik (makrolidy) bylo považováno za jeden z hnacích motorů rozvoje rezistence na antibiotika. Objev některých specifických multirezistentních bakteriálních kmenů, jako je meticilin-rezistentní *Staphylococcus aureus* (MRSA) se spojuje se vznikem nosní polypózy refrakterní nejen na konzervativní, ale i chirurgickou terapii. Tato hypotéza však doposud není jasně potvrzena.

11.1.3. Antileukotrieny

Tuto skupinu léků používáme převážně u astmatiků s nesnášenlivostí kyseliny acetylsalicylové. Běžně se však u NP nepodávají.

11.1.4. Použití kyseliny acetylsalicylové

Desenzibilizace kyselinou acetylsalicylovou se používá u pacientů trpících astmatem bronchiale a nesnášenlivostí ASA. U takřka poloviny těchto nemocných dochází ke zmírnění nosní obstrukce, snížení nosní sekrece, zlepšení čichové funkce a zmenšení velikosti nosních polypů.

11.1.5. Dekongestiva

Dekongestiva u NP používáme pro snížení edému sliznice nosu a VDN při zhoršení průchodnosti nosní následkem akutní exacerbace. Mohou se podávat lokálně nebo celkově. Při lokální aplikaci mohou způsobovat již po 4 dnech aplikace medikamentózní rýmu, proto volíme raději aplikaci celkovou, která proto může být dlouhodobá.

11.1.6. Antihistaminika

Antihistaminika a léky podávané při alergiích podáváme při nosních polypech pouze u atopických pacientů.

11.1.7. Mukolytika

Mukolytika mají své místo hlavně u pacientů s hojnou hustou sekrecí z nosu. Mukolytika v tomto případě zlepšují drenáž sekretu z VDN. Stejný pozitivní efekt může mít i sprejování nosní dutiny minerálními vodami.

11.2. Chirurgická terapie

Chirurgická terapie se provádí buď klasicky nebo endoskopicky. Dnes se klasické operace nosních polypů provádí již jen ojediněle. Chirurgická terapie i přes svůj velký rozvoj stojí na posledním místě v terapii nosní polypózy až po konzervativní terapii.

11.2.1. Historie

Mezi nejstarší chirurgickou metodu k odstranění nosních polypů patří prostá exstirpace z dutiny nosní. Tato metoda se prováděla již ve starém Egyptě.

V klasické rhinochirurgii se dříve používaly postupy, při nichž se k jednotlivým dutinám přistupovalo z obličeje. Dnes jsou tyto metody obsoletní, protože neřeší fyziologicky základní ventilačně-drenážní problémy paranazálních dutin. Navíc dochází k poškození zdravých cévních, nervových a kostních struktur, což může mít trvalé následky. Svě využití si tyto metody stále ponechaly v onkologické léčbě a traumatologii.

Chirurgická léčba nosní polypózy zaznamenala největší rozvoj za posledních 20 let. Na tomto rozvoji se významně podílel rozmach endoskopických technik v ORL lékařství, díky kterým mohou být polypy časněji diagnostikovány a také velmi precizně chirurgicky odstraněny. Operace je pro pacienta oproti dřívějším metodám méně traumatizující pro svůj endonazální přístup.

11.2.2. Funkční endoskopická chirurgie

Funkční endoskopická (endonazální) chirurgie (FES) – v anglické literatuře označovaná jako ESS (endoscopic sinus surgery) umožňuje individuálně navržené cílené chirurgické odstranění patologických struktur, které brání fyziologické ventilaci a drenáži.

Nosní polypóza je sice běžným onemocněním, avšak endonazální chirurgie je velmi náročná operace, která vyžaduje určité znalosti operátora.

Indikace

Jak již bylo zmíněno výše, za základní modalitu první volby v léčbě nosní polypózy považujeme kortikosteroidy. Chirurgickou terapii volíme při neúspěchu konzervativní terapie, tedy při přetrvávání nosní obstrukce, při výrazné exacerbaci čichu a chuti a při zánětu VDN. Další indikací k chirurgické terapii je záchyt rozsáhlé nosní polypózy a přítomnost velkého izolovaného nosního polypu.

Příprava pacienta před operací

Vyšetření nosu a VDN pomocí počítačové tomografie by mělo předcházet každé endonazální chirurgické operaci. Jednak nám podá informaci o anatomických poměrech a jejich případných odchylkách a taky nám napoví, jak rozsáhlý operační zákrok bude nutný.

Každé chirurgické operaci nosních polypů by měla předcházet konzervativní terapie kortikosteroidy, především lokálními. Kortikoidy se mohou pacientovi podat i krátce před plánovanou operací s cílem zmenšení velikosti tkáně polypů. Antibiotika pacientovi podáme v případě purulentní sekrece, čímž dojde k potlačení infekce. Tuto předoperační terapii můžeme taktéž pokládat jako součást kombinované terapie nosních polypů.

Předoperačně se také často podávají systémové kortikosteroidy, aby se snížilo riziko rekurence nosní polypózy a předešlo se vážným následkům jako je astma bronchiale.

Průběh operace

Operace se provádí v celkové intubační anestézii nebo neuroleptanalgézi. Při operaci se odstraňuje pouze patologicky změněná sliznice. Důvodem je nutnost zachování co největší plochy nepoškozené sliznice a tím správné mukociliární clearance.

Nejčastěji se operuje úžina pod střední nosní skořepou, kde se nachází hilus semilunaris, do kterého ústí většina paranasálních sinů (hiatotomie). Podle potřeby lze výkon rozšířit do dutiny čelistní (antrostomie), předních a zadních ethmoidů (endonazální etmoidektomie), čelní a klínové dutiny. Při postižení všech VDN se provádí pansinus operace s vytvořením široké komunikace všech dutin do dutiny nosní (nazalizace paranasálních sinů).

Po ošetření nosních polypů chirurgicky navazuje opět konzervativní terapie kortikosteroidy v rámci prevence recidiv.

Výhody

Při operaci zůstává zdravá tkáň nedotčena, což zanechává intaktní funkci respiračního epitelu, tedy mukociliární transport.

Díky přístupu skrze dutinu nosní nejsou z vnějšku patrné žádné jizvy na kůži.

Hospitalizace po zákroku je pouze několikadenní s následnou krátkou pracovní neschopností.

Komplikace a nevýhody

Zásadní otázkou před každou operací, tedy i před endonazální chirurgií je zvážení rizik a výhod operace.

Mezi nejčastější komplikace patří poranění cév v dutině nosní a VDN a s tím spojené krvácení. Ke krvácení může dojít jednak během operace, ale i až za dva týdny po operaci. Závažnou komplikací je poškození orbity, očního bulbu a přilehlých struktur. V nejhorším případě může dojít ke ztrátě zraku. Pro těsnou blízkost baze lební můžeme pozorovat únik cerebrospinálního likvoru (likvoreu) se vznikem meningitidy při porušení likvorových cest. Následkem tohoto může dojít až ke smrti pacienta.

Kontraindikace operace

Jako relativní kontraindikace se uvádí případ, kdy by pacient měl podstoupit FES na straně, kde má jediné zdravé vidoucí oko, pro riziko postižení zraku.

12. Vlastní pozorování – cíl studie

Naším úkolem bylo zjistit, zda podávání antibiotické terapie u pacientů s nosní polypózou, u kterých byly současně nalezeny kmeny *Staphylococcus aureus* produkující SAE, má vliv na pooperační výsledek po endoskopické operaci nosních dutin (FES).

Design studie

Do této dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie bylo zahrnuto celkem 23 pacientů s difúzní nosní polypózou, kteří podstoupili FES a u nichž byla peroperačně prokázána přítomnost SA produkujícího enterotoxiny typu A-E a TSST-1 ve středním nosním průchodu. Tito pacienti byli počítačem náhodně rozděleni do dvou skupin (na základě generování sekvence náhodných čísel) a nadále sledováni po dobu dalších 6 měsíců, tedy prospektivně. Pacienti obou skupin podstoupili standardní pooperační péči, která zahrnovala lokální kortikosteroidy (mometasone furoate). Pacienti skupiny A (celkem 13 pacientů) užívali mimo výše zmíněnou standardní terapii protistafylokoková antibiotika (chinolony, amoxicillin/klavulanát nebo co-trimoxazol) v souladu s minimální inhibiční koncentrací (MIC) na dobu tří týdnů. Kontrolní skupina B (10 pacientů) dostala namísto antibiotik placebo. Pacienti byli vyšetřeni před operací a následně 3 a 6 měsíců po operaci. V rámci vyšetření byl pacientům předložen dotazník kvality života SNOT-22 (sino-nasal outcomes test), , skórovací systémy hodnotící typické symptomy pro nosní polypózu (nosní obstrukce, výtok z nosu, tlak v obličejí, porucha čichu) a skórovací systém endoskopického nálezu. Při každém vyšetření byl pomocí endoskopu proveden kontrolní stěr ze středního nosního průchodu.

Pacienti

Na začátku celé studie byl soubor 113 pacientů s obstrukčními nosními polypy. Tito pacienti byli testováni pomocí stěrů na přítomnost *Staphylococcus aureus* a 25 těchto pozitivních pacientů (41%) bylo také pozitivních na přítomnost minimálně jednoho z monitorovaných SAE. Dva pacienti (původně ze skupiny B) byli vyřazeni pro nespolupráci. Ve výsledku tedy zůstalo 23 pacientů s mediánem věku 52,7 roku (pacienti ve věku 26-72), 13 mužů a 10 žen. Atopie byla zjištěna u 7 pacientů, astmatem trpělo 10 pacientů a

přecitlivělosti na kyselinu acetylsalicylovou trpěli 3 pacienti. Ve studii byli zahrnuti pacienti s oboustrannou nosní polypózou, která byla potvrzena endoskopicky a na CT s ohodnocením minimálně druhého stupně na Lindholdtově škále (13). Zároveň, jak již bylo zmíněno výše, museli pacienti mít pozitivní nález SAE A-E a TSST-1 exotoxinů, produkovaných bakterií *Staphylococcus aureus*. Operace FES následovala po pětidenní předoperační terapii systémovými kortikosteroidy (methylprednisolone 32mg/den) a byla provedena v celkové anestézii. Během operace byly získány výtěry pro bakteriologické vyšetření ze středního nosního průchodu a byla také odebrána tkáň na rutinní histologické vyšetření. U všech pacientů byl při histologickém vyšetření nalezen eozinofilní typ zánětu.

Během operace se nevyskytly žádné komplikace a u žádného pacienta se taktéž neprojevíly žádné nežádoucí účinky terapie.

Laboratorní metody

Kultivace materiálů na mikrobiologii, identifikace SA a stanovení MIC byly provedeny pomocí standardních mikrobiologických metod. Produkce enterotoxinů se stanovovala pomocí nepřímého latex-aglutinačního testu (Denka-Seiken kity: TST-RPLA, SET-RPLA, EXT-RPLA).

Vyhodnocování výsledků

Před operací (T0), 3 měsíce po operaci (T1) a 6 měsíců po operaci (T2) vyplnil každý pacient dotazník SNOT-22. Symptom-specifické skóre (SS) hodnotilo míru nosní obstrukce, tlak v obličeji, výtok z nosu a ztrátu čichu. Každý symptom pacient ohodnotil body (0-3 body- 0 bodů-žádné obtíže, 3 body-výrazné obtíže). Endoskopické skóre (ES) se rovněž uskutečňovalo pomocí škálování (0-3 body – 0-normální sliznice, 1-edém, 2-polypy ohraničené na střední nosní průchod, 3-polypy přesahující střední nosní průchod). Endoskopicky se také posuzovala sekrece z nosu (0-žádná sekrece, 1-serózní sekrece, 2-hlenovitá sekrece, 3-hnisavá sekrece).

Statistická analýza dat

K standardním statistickým charakteristikám (průměr, standardní odchylka, minimum-maximum), získaným při SNOT, SS a ES pro každé hodnocení (T0, T1, T2) v obou skupinách (A i B), byly spočteny i charakteristiky další. Mezi skupinami A a B byla stanovena míra statistické významnosti. Pro toto porovnání byl zvolen Wilcoxonův neparametrický test. Hodnoty menší než 0,05 byly stanoveny jako statisticky významné.

Výsledky studie

Při porovnání dotazníku SNOT-22 (zhodnocení kvality života) se ukázalo, že pacienti, kteří byli léčeni antibiotiky (skupina A) měli o něco vyšší kvalitu života (ve 3. a 6. měsíci), přestože rozdíl se neprokázal statisticky významným. SS průměry byly také nižší u pacientů ze skupiny A po 3 a 6 měsících od operace, ale opět rozdíl oproti skupině B nebyl statisticky významný. Největší rozdíl mezi oběma skupinami byl při hodnocení jejich endoskopického skóre ve 3. a 6. měsíci (hodnota $p=0,056$, resp. $0,196$).

V endoskopicky získaných vzorcích ze středního nosního průchodu se prokázalo, že 6 měsíců po operaci nebyl SA prokázán u 4 pacientů ze skupiny A a 3 pacientů ze skupiny B. Navíc ve skupině A byl izolován jeden vzorek, jenž obsahoval kmen *Staphylococcus aureus*, který neprodukoval žádný z výše uvedených exotoxinů a u jednoho pacienta se dokonce našel kmen zlatého stafylokoka, který produkoval jiný enterotoxin, než na začátku studie (typ C namísto typu D). U zbývajících pacientů z obou skupin byly na konci studie (6.měsíc) prokázány stejné exotoxiny produkované zlatým stafylokokem jako na začátku studie. Při porovnání obou skupin (negativních i pozitivních na nález SA) v 6.měsíci po operaci, byly nezávisle na použité léčebné metodě lepší výsledky u pacientů bez kolonizace zlatým stafylokokem. Při hodnocení na SS skóre, rozdíl mezi pacienty pozitivními a negativními na nález zlatého stafylokoka, dosáhl statistické významnosti.

13. Diskuze a závěr

Současná léčba nosní polypózy zahrnuje intranazální a systémovou kortikoterapii a chirurgickou terapii. Pakliže vezmeme v potaz možnou úlohu SA v patogenezi tohoto onemocnění, nabízí se nám nové možnosti v léčbě této choroby. Máme tím na mysli především podávání antibiotik (i.e.), podávání monoklonálních protilátek proti interleukinu-5 a specifické anti-IgE protilátky.

V případě atopické dermatitidy (onemocnění podobné svojí patogenezi nosní polypóze vzhledem k možnosti podílu SAE v rozvoji onemocnění), se efekt eradikace zlatého stafylokoka již prokázal (14).

Je velmi obtížné hodnotit efekt antibiotické terapie u chronické rhinosinuitidy, ať již s nosními polypy, nebo bez nich, z důvodu velké rozdílnosti v terminologii, definicích a diagnostických kritériích v mnoha studiích, které se touto problematikou zabývají. Například studie sledující vliv antibiotik u pacientů s nosní polypózou a současnou pozitivitou na zlatého stafylokoka nebo jeho enterotoxiny ve skutečnosti chybí.

Subramanian a McNally (15, 16) už popsali efekt krátkodobé antibiotické terapie (4 týdny) v kombinaci s intranazálně nebo perorálně podávanými kortikosteroidy u pacientů s chronickou rhinosinuitidou. Subramanian mimo jiné popsal i časnější recidivy projevů chronické rhinosinuitidy u pacientů, kteří měli v anamnéze nález nosních polypů a prodělali operaci vedlejších nosních dutin (17).

Efekt dlouhodobé terapie antibiotiky, konkrétně tedy nízkými dávkami makrolidů, u pacientů s chronickou rhinosinuitidou resistantních na klasickou terapii této choroby (kortikosteroidy nebo chirurgická terapie) byl potvrzen již v minulosti mnoha klinickými studiemi (18). Ragab a kol. (19) tuto hypotézu potvrdili ve své studii zabývající se dlouhodobou terapií antibiotiky (erythromycin po dobu 3 měsíců) u pacientů s CRS ať již s nosními polypy nebo bez nich. Efekt této léčby byl velmi dobrý. Mimo jiné však tato studie prokázala, že nebyl žádný statisticky významný rozdíl v léčbě těchto pacientů konzervativně, nebo chirurgicky.

Viedeler a kol. (20) se zabývali léčbou CRS lokálně podávanými antibiotiky u 14 pacientů s CRS a pozitivních na přítomnost SA, u kterých přetrvávaly symptomy i po operaci (FES) a medikamentózní terapii. Tato studie ukázala zajímavý výsledek. Intranazální podávání nebulizovaného bacitracinu a colimycinu v kombinaci s perorálně podávaným

levofloxacinem (u obou skupin) nepřineslo žádné pozitivnější výsledky ve srovnání s placebem. Tato studie ovšem nezahrnovala pacienty s obstruktivními nosními polypy.

V naší studii jsme prokázali, že není žádný statisticky významný rozdíl mezi dvěma skupinami pacientů, kteří podstoupili operaci pro nosní polypózu a následně léčenými buďto perorálně podávanými antibiotiky po dobu 3 týdnů, nebo placebem. Přesto ale vezmeme-li v potaz endoskopické skóre při hodnocení stupně nosní polypózy, potom 3 měsíce po operaci dosáhl rozdíl u pacientů léčených antibiotiky takřka statistické významnosti. Je pravděpodobné, že pakliže bychom měli větší soubor pacientů, výsledky by statistické významnosti patrně dosáhly. Tyto výsledky korelují s výsledky nepublikovaných dat zmíněných v práci Bacherta a kol. (21), která ukázala, že 3-týdenní terapie antibiotiky vedla k významné redukci velikosti polypů a zároveň poklesu zánětlivých parametrů.

Zajímavé bylo, že nezávisle na tom, jakou pooperační léčbu pacienti dostávali, přibližně 30% pacientů mělo na konci studie ze skupiny A i B negativní nález na kultivaci pro SA z výtěru ze středního nosního průchodu. Za kolonizaci nosní sliznice zlatým stafylokokem je nejspíše zodpovědný vzájemný poměr Th1 a Th2 lymfocytů. Je pravděpodobné, že cytokinové prostředí, které vytváří Th2 lymfocyty, zajišťuje optimální podmínky pro realizaci vlivu superantigenů, což dále směřuje typ zánětu k převaze Th2 odpovědi. Tuto hypotézu potvrdil Patou et al (22) ve své studii, kdy porovnávali tkáň z nosních polypů (tkáň převážně osídlená Th2 lymfocyty) exponovanou stafylokokovému enterotoxinu typu B a neovlivněnou polypózní tkáň tímto enterotoxinem. Tkáň vystavená enterotoxinu typu B obsahovala především Th2 lymfocyty. Bolard (2) ve své studii upozornil na to, že samotná chirurgická terapie může mít podíl na eradikaci *Staphylococcus aureus* v tkáni nosních polypů u některých pacientů.

Lepší výsledky u pacientů s negativní kultivací na *Staphylococcus aureus* 6 měsíců po operaci oproti pacientů s pozitivní kultivací nás směřují k myšlence, že eradikace SA by mohla mít pozitivní vliv na terapii nosní polypózy.

Slovem eradikace míníme spíše negativní kultivaci na toto agens, protože se neprokazoval jeho intracelulární rezervoár v buňkách, které neslouží jako fagocyty (o tomto problému se zmiňujeme výše). Eradikací SA terapií antibiotiky se tedy nastoluje nový problém invaze a přežívání SA uvnitř buněk, které nejsou chápány jako klasické fagocyty a nemají proto baktericidní mechanismy. V předešlé studii se použily metody genotypizace k

demonstrování dlouhodobého faktu přežívání identických kmenů SA u každého pacienta. Stejně tak u většiny našich pacientů s opakovanými nálezy SA v nosní dutině, se ukázalo, že tyto kmeny produkovaly identické exotoxiny perioperačně i 6 měsíců po operaci a je velmi pravděpodobné, že intracelulární rezervoár představuje zdroj jeho persistence.

Jestliže tedy vezmeme v úvahu, že eradikace kmenů SA produkujících enterotoxiny je výhodná v léčbě nosní polypózy, je nevyhnutelné zodpovědět mnoho dalších otázek. Mělo by podávání protistafylokokových antibiotik s intracelulárním působením efekt na eradikaci *Staphylococcus aureus* a celkový průběh onemocnění? Mohlo by mít dlouhodobé podávání makrolidů příznivý vliv? Jaké změny ve spektru cytokinů vyvolává antibiotická a chirurgická terapie? Příští studie by se tedy měly zaměřit na eradikaci SA za použití protistafylokokových antibiotik s intracelulárním průnikem (např. rifampicin) a potenciální vliv dlouhodobé terapie makrolidy u této stejné skupiny pacientů. Nadto by nás také zajímalo zjistit, jaké změny v cytokinovém prostředí sliznice u těchto pacientů s nosní polypózou, vyvolá tato terapie.

Při zvážení možného vlivu *Staphylococcus aureus* na patogenezi nosní polypózy, se nabízí nové možnosti v konzervativní léčbě tohoto onemocnění. Především monoklonální anti-IL-5 protilátky a specifické anti-IgE protilátky.

14. Souhrn

Nosní polypóza je sice onemocněním benigním, ale výrazně ovlivňuje kvalitu života. Zdá se, že není onemocněním per se, ale že se spíše jedná o výsledek nebo o vyjádření chronických zánětlivých procesů probíhajících na sliznici dutiny nosní a VDN. Patogeneza NP zůstává přesto neznámá. Prevalence výskytu *Staphylococcus aureus* u pacientů s nosní polypózou je vysoká. Nové studie prokázaly výskyt IgE protilátek ve tkáni polypu, zaměřených proti stafylokokovým enterotoxinům (SAE). Avšak role *Staphylococcus aureus* v rozvoji tohoto onemocnění je s největší pravděpodobností minimální. Za základ terapie považujeme lokální kortikosteroidy. Při neúspěchu nebo rozsáhlé nosní polypóze se velmi často uchylujeme k chirurgickému řešení. Nejčastěji prováděnou operací nosní polypózy je FES. V naší studii jsme se zabývali vlivem pooperační terapie antibiotiky u pacientů po prodělané FES. Výsledkem studie byl negativní nález na kultivaci pro SA u 30% pacientů, nezávisle na tom, zda pacienti dostávali pooperačně placebo nebo ATB. Je tedy pravděpodobné, že samotná přítomnost polypu podporuje kolonizaci *Staphylococcus aureus*.

15. Summary

Nasal polyposis, however benign this disease may be, can dramatically influence the quality of life. It appears, that it's not a disease per se, but moreso an outcome or expression of chronic inflammatory processes that occur on nasal mucosa and paranasal sinuses. Despite this, pathogenesis of NP remains unknown. Prevalence of *Staphylococcus aureus* in patients with nasal polyposis is high. Recent studies demonstrated the presence of IgE antibodies to staphylococcal enterotoxins found in polypous tissue. But the role of *Staphylococcus aureus* in pathogenesis of this disease is very probably minimal. As a fundamental therapy are considered locally applied corticosteroids. Surgical solution is undertaken in case of therapy failure or extensive nasal polyposis. Most performed surgical method of NP treatment is ESS. This study is about influence of postsurgical antibiotics therapy in patients, who have undergone ESS. Negative result of SA cultivation of 30% patients, independently whether they were administered ATB or placebo treatment, is outcome of this study. It is very likely, that sole presence of polypi supports SA colonization of nasal and paranasal mucosa .

16. Seznam použité literatury

1. Hybášek I.: Ušní nosní a krční lékařství. Galen Praha 1999
2. Bolard F, Gosset P, Lamblin C, Bergoin C, Tonnel A B, Wallaert B: Cell and cytokine profiles in nasal secretions from patients with nasal polyposis: effects of topical steroids and surgical treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 56(4): 333-338
3. Lin A, Busaba N: Staphylococcus aureus and chronic rhinosinusitis. *Current Op Otolaryngol Head Neck Surgery.* 2006; 14(1): 19-22
4. Brook I. Aerobic and anaerobic bacterial flora of normal maxillary sinuses. *Laryng* 1981; 91: 372-376
5. Busaba NY, Siegel NS, Salman SD. Microbiology of chronic ethmoid sinusitis: is this bacterial disease? *Am J Otolaryngol* 2004; 25:379-384
6. Kostamo K, Richardson M, Virolainen-Julkunen A, et al. Microbiology of chronic hyperplastic sinusitis. *Rhinology* 2004; 42: 213-218
7. Damm M, Quante G, Jurk T, Sauer JA. Nasal colonization with Staphyloc
8. Damm M, Quante G, Jurk T, Sauer JA. Nasal colonization with Staphylococcus aureus is not associated with the severity of symptoms or the extent of the disease in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 131:200-206
9. Hellings PW, Hens G, Meyts I, Bullens D, Vanoirbeek J, Gevaert P, Jorissen M, Ceuppens JL, Bachert C. Aggravation of bronchial eosinophilia in mice by nasal and bronchial exposure to Staphylococcus aureus enterotoxin B. *Clinical and Experimental Allergy* 2006; 36: 1063-1071
10. Kuchynková, Z: Nosní polypy. Galen Praha 2003
11. Hellquist, H. Nasal polyps update. *Histopathology. Allergy Asthma Proc* 1996; 17, 237-242
12. Drake-Lee, A, Price, J. Mast cell ultrastructure in the inferior turbinate and stroma of nasal polyps. *J Laryngol Otol* 1997; 111, 340-345
13. Johansson LV, Illum P, Kristensen S, Winther L, Petersen SV, Synnerstad B (1993) The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of small and medium sized nasal polyps. *Clin Otolaryngol* 17: 524-527
14. Breuer K, Haussler S, Kapp A, Werfel T (2002) Staphylococcus aureus: colonizing features and influence of antimicrobial treatment in adults with atopic dermatitis: *Br J*

Dermatol 147: 55-61

15. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL (2002) A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 16: 303-312
16. McNally PA, White MV, Kaliner MA (1997) Sinusitis in allergist's office: analysis of 200 consecutive cases. *Allergy Asthma Proc* 18: 169-175
17. Subramanian HN, Schechtman KB, Hamilos DL (2002) A retrospective analysis of treatment outcomes and time to relapse after intensive medical treatment for chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol* 16: 303-312
18. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol L et al (2007) Position paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007. *Rhinology* 45 suppl. 20:1-136
19. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G (2004) Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* 114:923-930
20. Viedeler WJM, Van Drunen CM, Reitsma JB, Fokkens WJ (2008) Nebulized bacitracin/colimycin: treatment option in recalcitrant chronic rhinosinusitis with *Staphylococcus aureus*? A double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over pilot study. *Rhinology* 46: 92-98
21. Bachert C, Zhang N, Patou J, van Zele T, Gevaert P (2008) Role of staphylococcal superantigens in upper airway disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8: 34-38
22. Patou J, van Zele T, Gevaert P, Holtappels G, Van Cauwenberge, Bachert C (2008) *Staphylococcus aureus* enterotoxins B, protein A and lipoteichoic acid stimulations in nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol* 121: 110-115
23. Plouin-Gaudon I, Clement S, Huggler E, Chaponnier C, Francois P, Lew D et al (2006) Intracellular residency is frequently associated with recurrent *Staphylococcus aureus* rhinosinusitis. *Rhinology* 44: 249-254

