

Safety of Intranasal Steroids in Long-Term Use

ยาสตีรอยด์พ่นจมูก (intranasal steroids) เป็นยาที่ออกฤทธิ์เฉพาะที่ที่เยื่อบุจมูกได้ดี และมีผลต่อทั่วร่างกาย (systemic effect) ต่ำ ได้เริ่มมีการนำยาสตีรอยด์พ่นจมูกมาใช้รักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ (allergic rhinitis) ตั้งแต่ปี พ.ศ. 2517 นอกจากนี้จะใช้ยาสตีรอยด์พ่นจมูกรักษาโรคดังกล่าวแล้ว ยาสตีรอยด์พ่นจมูกยังมีใช้ในโรคอื่นๆ อีก เช่น โรคจมูกอักเสบชนิดไม่แพ้ (nonallergic rhinitis), ไซนัสอักเสบเฉียบพลัน (acute rhinosinusitis), ไซนัสอักเสบเรื้อรัง (chronic rhinosinusitis), ริดสีดวงจมูก (nasal polyp), เยื่อบุจมูกอักเสบจากการใช้ยาหดหลอดเลือดเฉพาะที่นานเกินไป (rhinitis medicamentosa) ในปัจจุบันมียาสตีรอยด์พ่นจมูกที่จำหน่ายในประเทศไทย 6 ชนิด คือ

- Beclomethasone dipropionate
- Budesonide
- Fluticasone propionate
- Triamcinolone acetonide
- Mometasone furoate
- Fluticasone furoate

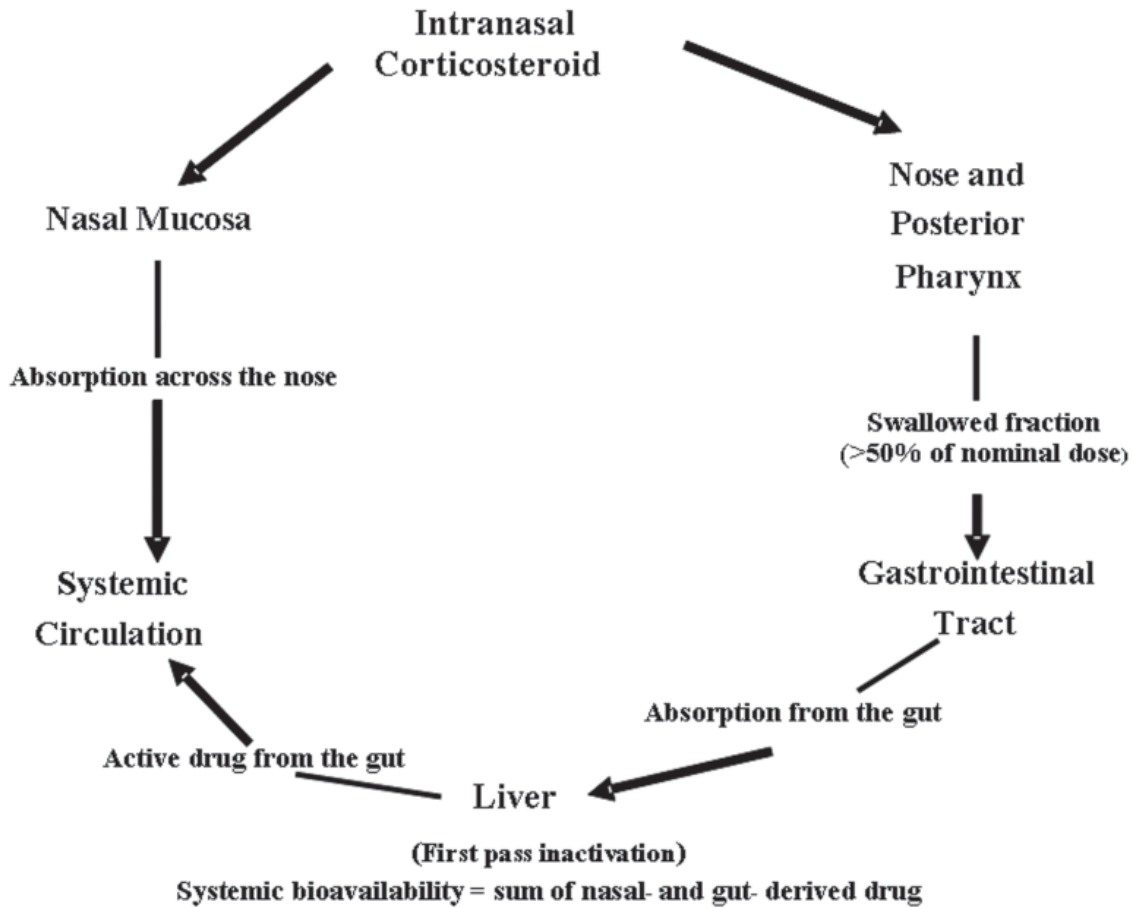
เนื่องจากการใช้ยาสตีรอยด์พ่นจมูกในโรคต่างๆ เพิ่มขึ้น ซึ่งมักจะเป็นโรคที่เรื้อรัง และต้องใช้ระยะเวลาในการรักษา จึงมีคำถามตามมาว่า การใช้ยาสตีรอยด์พ่นจมูกเป็นระยะเวลานานในโรคดังกล่าว ปลอดภัยหรือไม่ โดยเฉพาะในผู้ป่วยเด็ก.

การที่ยาสตีรอยด์พ่นจมูกจะทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์โดยเฉพาะผลต่อทั่วร่างกาย (systemic adverse effect) ได้นั้น ยาสตีรอยด์พ่นจมูกจะต้องมีการดูดซึมเข้าสู่กระแสโลหิตในปริมาณที่สูงมากพอ เมื่อพ่นยาสตีรอยด์พ่นจมูกเข้าไปในโพรงจมูก ยาสตีรอยด์พ่นจมูกส่วนหนึ่งจะมีการดูดซึมผ่านเยื่อบุจมูก และเข้าสู่กระแสโลหิตได้โดยตรง (แผนภูมิที่ 1) อีกส่วนหนึ่งซึ่งเป็นส่วนใหญ่ (มากกว่าร้อยละ 50 ของยาสตีรอยด์พ่นจมูก) จะถูกผู้ป่วยกลืนลงไปทางเดินอาหาร และมีการดูดซึมผ่านไปยังตับ เพื่อผ่านกระบวนการ first pass inactivation หลังจากนั้นส่วน active ของยาจึงจะถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด ดังนั้น ปริมาณของยาสตีรอยด์



ปารยะ อาศนะเสน พ.บ.,
รองศาสตราจารย์ สาขาโรคจมูกและโรคภูมิแพ้ ภาควิชาโสต นาสิก ลาริงซ์วิทยา
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล
มหาวิทยาลัยมหิดล

แผนภูมิที่ 1. การดูดซึมของยาสเตียรอยด์พ่นจมูกหลังจากถูกพ่นเข้าไปในโพรงจมูก.



พ่นจมูกที่ถูกดูดซึมเข้าสู่กระแสเลือด (systemic bioavailability) และทำให้เกิดผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ จึงเป็นผลรวมระหว่างยาสเตียรอยด์พ่นจมูกที่ถูกดูดซึมผ่านเยื่อจมูกโดยตรง และยาสเตียรอยด์พ่นจมูกที่ถูกดูดซึมผ่านทางเดินอาหาร หลังจากผ่านกระบวนการ first pass inactivation ในตับแล้ว.

กลไกการทำงานของยาสเตียรอยด์พ่นจมูก

ยาสเตียรอยด์ออกฤทธิ์โดยควบคุมการสังเคราะห์โปรตีน เมื่อพ่นยาสเตียรอยด์เข้าไปในโพรงจมูก ยาสเตียรอยด์จะผ่าน cell membrane เข้าไปใน cytoplasm ของเซลล์ แล้วไปจับกับ glucocorticoid receptor เป็น steroid-receptor complex แล้วเคลื่อนเข้าสู่ nucle-

us แล้วไปจับ glucocorticoid response element ซึ่งอยู่บน chromatin ของ steroid-responsive gene¹ การจับของ steroid-receptor complex กับ DNA ดังกล่าว ทำให้เกิดหรือยับยั้งไม่ให้เกิด gene transcription mRNA transcripts ที่ได้จะถูกนำออกไปใน cytoplasm ของเซลล์ และถูกนำไปสร้างโปรตีน โดย ribosome^{2,3} โปรตีนดังกล่าวจะทำหน้าที่ยับยั้งการสร้าง pro-inflammatory cytokines เช่น interleukin (IL)-1, IL-2, interferon (IFN)- α , tumor necrosis factor (TNF), colony-stimulating factors (CSFs) ชนิดต่างๆ และยับยั้งการสร้าง pro-inflammatory enzymes (เช่น collagenase, elastase) และ ยับยั้ง lymphocyte proliferation.

ผลข้างเคียงของยาสเตียรอยด์พ่นจมูก

1. ผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์เฉพาะที่ (local adverse effects)

การใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูก อาจเกิดผลข้างเคียงเฉพาะที่ได้ เช่น เยื่อบุจมูกแห้ง, มีสะเก็ด, เลือดกำเดาไหล (epistaxis), อาการแสบหรือระคายเคืองของเยื่อบุจมูก ผลข้างเคียงดังกล่าวเกิดได้ร้อยละ 5 – 10^{4,5} ซึ่งผลข้างเคียงเฉพาะที่ดังกล่าวมักหายได้เอง นอกจากนั้น ยังมีรายงานการเกิดผนังกันช่องจมูกทะลุ (nasal septal perforation) หลังจากการใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกรุ่นแรกๆ⁶ ซึ่งผลข้างเคียงเฉพาะที่นี้สามารถหลีกเลี่ยงได้ ถ้าใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกอย่างถูกวิธี⁷ คือแนะนำให้พ่นยาไปสัมผัสกับเยื่อบุจมูกที่อยู่ด้านข้างของโพรงจมูกให้มากที่สุดเท่าที่จะทำได้ โดยไม่ให้พ่นยาเข้าไปที่ผนังกันช่องจมูกซึ่งอยู่ตรงกลาง.

นอกจากมีผลข้างเคียงดังกล่าวแล้ว สิ่งที่น่ากังวลคือ ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกมีผลต่อการทำงานของขนกวัดในจมูก (nasal mucociliary clearance) หรือทำให้เยื่อบุจมูกเหี่ยวฝ่อ (nasal mucosal atrophy) เหมือนการใช้ยาสเตียรอยด์ทาผิวหนังเป็นระยะเวลานาน แล้วเกิด skin atrophy หรือไม่ Klosssek และคณะ⁸ พบว่าการใช้ triamcinolone acetonide ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดเป็นตลอดปี (perennial allergic rhinitis) เป็นระยะเวลา 6 เดือน ไม่ได้ทำให้ mucociliary function ในจมูกเสียไป Naclerio และคณะ⁹ พบว่าการใช้ budesonide หรือ mometasone furoate ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดเป็นตลอดปี เป็นระยะเวลา 2 สัปดาห์ ไม่ได้ทำให้ mucociliary function ในจมูกเสียไปเช่นกัน.

การศึกษา 3 การศึกษาแสดงให้เห็นว่า การใช้ beclomethasone dipropionate เป็นระยะเวลานานถึง 6 ปีไม่ทำให้เกิดเยื่อบุจมูกเหี่ยวฝ่อ¹⁰⁻¹² Pipkorn และคณะ¹³ พบว่าการใช้ budesonide ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ ตั้งแต่ระยะเวลา 1-5 ปี ไม่ทำให้เกิดเยื่อบุจมูกเหี่ยวฝ่อ เมื่อเปรียบเทียบกับ

ผลของการตัดเยื่อบุจมูกไปตรวจก่อนเริ่มการรักษา Minshall และคณะ¹⁴ พบว่าการใช้ mometasone furoate ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้เป็นระยะเวลา 1 ปี ไม่พบว่ามีเยื่อบุจมูกเหี่ยวฝ่อหรือการเปลี่ยนแปลงของ epithelial thickness และมี focal metaplasia ต่ำขึ้น.

การศึกษาอีก 2 การศึกษาแสดงให้เห็นว่าการใช้ triamcinolone acetonide เป็นระยะเวลานาน ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดเป็นตลอดปี ไม่ทำให้มีการเปลี่ยนแปลงของความหนาของเยื่อบุจมูก ซึ่งเป็นดัชนีที่บ่งชี้ถึงเยื่อบุจมูกเหี่ยวฝ่อ เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดเป็นตลอดปี ที่ได้รับการรักษาด้วย cetirizine^{8,15} Baroody และคณะ¹⁶ พบว่าการใช้ fluticasone propionate ในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดเป็นตลอดปีเป็นระยะเวลา 1 ปี ไม่ทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงของเยื่อบุจมูก เมื่อเปรียบเทียบกับผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ชนิดเป็นตลอดปีที่ได้รับการรักษาด้วย terfenadine.

ดังนั้น จากหลักฐานที่กล่าวมาทั้งหมด แสดงให้เห็นว่าการใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกเป็นระยะเวลานาน มีความปลอดภัยต่อเยื่อบุจมูกทั้งด้านโครงสร้าง และการทำงาน นอกจากนั้นยาสเตียรอยด์พ่นจมูกบางชนิดมีสาร benzalkonium chloride เป็น preservative ก็สามารถใช้อย่างปลอดภัยในระยะยาวโดยไม่ทำอันตรายต่อเยื่อบุจมูกเช่นกัน¹⁷.

2. ผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ต่อร่างกาย (systemic adverse effects)

2.1 ผลของยาสเตียรอยด์พ่นจมูกต่อ Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis

มีงานวิจัยมากมายที่วัดผลกระทบของยาสเตียรอยด์พ่นจมูกต่อการทำงานของ HPA axis การศึกษาส่วนใหญ่ไม่พบการเปลี่ยนแปลงของ HPA axis¹⁸⁻³³ อย่างไรก็ตาม มีบางรายงานที่พบว่ายาสเตียรอยด์

ตารางที่ 1. อายุของผู้ป่วยที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาของประเทศสหรัฐอเมริกา และไทยให้ใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกชนิดต่างๆ.

ชนิดของยาสเตียรอยด์พ่นจมูก	อายุที่ได้รับการรับรองโดย องค์การอาหารและยาของประเทศ (ปี)	
	สหรัฐอเมริกา	ไทย
Fluticasone furoate	≥ 2	≥ 2
Triamcinolone acetonide	≥ 2	≥ 2
Mometasone furoate	≥ 2	≥ 3
Fluticasone propionate	≥ 4	≥ 4
Budesonide	≥ 6	≥ 6
Beclomethasone dipropionate	≥ 6	≥ 6

พ่นจมูกมีผลต่อการทำงานของ HPA axis³⁴⁻³⁶ โดยรวมจะพบว่า การใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกด้วยขนาดที่แนะนำในการรักษาโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ทั้งในผู้ป่วยเด็กและผู้ใหญ่ มีความปลอดภัยสูง และมีรายงานที่เกิดผลกระทบต่อ HPA axis น้อยมาก และในรายงานที่พบว่ามีการกดการทำงานของ HPA axis มักพบในผู้ที่ใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกในขนาดสูงกว่ากำหนด หรือในผู้ที่ได้รับยาสเตียรอยด์ทาผิวหนึ่ง หรือพ่นคอร่วมด้วย^{37,38} ดังนั้นควรใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกในขนาดที่ไม่เกินคำแนะนำ และใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูกในขนาดที่ต่ำสุดที่ควบคุมอาการของโรคได้ อย่างไรก็ตาม ผู้ป่วยที่ได้รับยาสเตียรอยด์พ่นจมูกในขนาดสูงต้องคำนึงถึงโอกาสที่จะเกิดการกดการทำงานของ HPA axis ด้วย.

2.2 ผลของยาสเตียรอยด์พ่นจมูกต่อการเจริญเติบโตในเด็ก

จากการทบทวนงานวิจัยเกี่ยวกับยาสเตียรอยด์พ่นจมูก และการเจริญเติบโตในเด็ก พบว่ายาสเตียรอยด์พ่นจมูก ส่วนใหญ่ที่ใช้ มีความปลอดภัย ไม่ส่งผลต่อการเจริญเติบโตของผู้ป่วยเด็ก^{32,39-47} ยกเว้นมีงานวิจัยเพียงชิ้นเดียวที่พบว่ายา beclomethasone dipropionate มีผลทำให้การเจริญเติบโตลดลงในช่วงระยะเวลาหนึ่ง แต่ไม่ได้ศึกษาความสูงสุดท้ายเมื่อเป็น

ผู้ใหญ่⁴⁸ การเลือกชนิดของยาสเตียรอยด์พ่นจมูก ควรคำนึงถึงอายุต่ำสุดของผู้ป่วยที่ได้รับการรับรองโดยองค์การอาหารและยาด้วยดังตารางที่ 1.

2.3 ผลของยาสเตียรอยด์พ่นจมูกต่อการติดเชื้อ (infection)

การใช้ยาสเตียรอยด์พ่นจมูก ไม่ได้ทำให้โอกาสของการติดเชื้อเพิ่มมากขึ้น^{49,50} แม้ว่าการใช้ inhaled corticosteroids ในผู้ป่วยโรคหืด อาจทำให้เกิดการติดเชื้อราในช่องปาก (oropharyngeal candidiasis) และการติดเชื้ออื่นๆ ตามมาได้.⁵¹⁻⁵³

2.4 ผลของยาสเตียรอยด์พ่นจมูกต่อการเปลี่ยนแปลงทางตา (ocular changes)

เป็นที่ทราบกันดีว่า การให้สเตียรอยด์รับประทานเป็นระยะเวลานาน อาจทำให้เกิดภาวะแทรกซ้อนทางตา เช่น โรคต้อหิน (glaucoma) และต้อกระจก (cataract) ได้^{54,55} การศึกษา 2 การศึกษา พบความสัมพันธ์ระหว่างการใช้ inhaled corticosteroids กับอุบัติการณ์การเกิดต้อกระจกที่เพิ่มขึ้น ยิ่งใช้ขนาดของ inhaled corticosteroids สูง ก็จะพบอุบัติการณ์ของการเกิดต้อกระจกที่สูงขึ้น^{56,57} อย่างไรก็ตาม การศึกษาส่วนใหญ่ที่ประเมินผลของยาสเตียรอยด์พ่นจมูกต่อความดันในลูกตา (intraocular

pressure) และการเกิดต้อกระจก พบว่าการใช้ยา สตีรอยด์พ่นจมูกในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ต่างๆ ไปที่ไม่มีปัญหาทางตา ไม่ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันในลูกตา และไม่ทำให้เกิดต้อกระจก Garbe และคณะ⁵⁸ ศึกษาผู้ป่วย 9,793 รายที่มี borderline glaucoma, open angle glaucoma หรือ ocular hypertension และใช้ inhaled steroids หรือยา สตีรอยด์พ่นจมูกอยู่ โดยเปรียบเทียบกับคนปกติ 38,325 คน ที่ไม่มีโรคต้อหินหรือ ocular hypertension และใช้ inhaled steroids หรือยา สตีรอยด์พ่นจมูก พบว่าการใช้ยา สตีรอยด์พ่นจมูกเป็นระยะเวลา นานไม่ได้ทำให้เพิ่มอุบัติการณ์ของโรคต้อหิน หรือ ocular hypertension แต่การใช้ inhaled corticosteroids ในขนาดสูง (1,600 µg/d) มากกว่า 3 เดือน ทำให้มีอัตราเสี่ยงของการเกิด ocular hypertension และโรคต้อหินเพิ่มมากขึ้น.

Derby และคณะ⁵⁹ พบว่าการใช้ยา สตีรอยด์พ่นจมูก ไม่ได้เพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิดต้อกระจก Ozturk และคณะ⁶⁰ พบว่ายา สตีรอยด์พ่นจมูกไม่ได้เพิ่มอัตราเสี่ยงของการเกิด ocular hypertension หรือ posterior subcapsular cataract ในผู้ป่วยหลัง ผ่าตัดโพรงจมูกและไซนัสด้วยกล้องเอนโดสโคป (endoscopic sinus surgery) เช่นกัน Spiliotopoulos และคณะ⁶¹ พบว่าการใช้ยา สตีรอยด์พ่นจมูกรักษา ผู้ป่วย 54 รายที่เป็นโรคจมูกอักเสบภูมิแพ้ตลอดระยะ

เวลา 1 เดือน ทำให้ร้อยละ 33 ของผู้ป่วยมีการเพิ่มขึ้นของความดันในลูกตาเพียงเล็กน้อย (1-4 mmHg) อย่างไรก็ตาม บางการศึกษาพบว่า การให้ยา สตีรอยด์พ่นจมูก ทำให้มีการเพิ่มขึ้นของความดันในลูกตาของ ผู้ป่วยได้ และหลังหยุดการใช้ยา สตีรอยด์พ่นจมูก ค่าความดันในลูกตาก็สามารถกลับมาเป็นปกติได้^{62,63} อย่างไรก็ตาม ควรระมัดระวังการใช้ยา สตีรอยด์พ่น จมูกในผู้ป่วยที่มีอัตราเสี่ยงที่จะเกิดผลข้างเคียงทาง ตาดังกล่าวตามมาได้ เช่น ผู้ป่วย primary open-angle glaucoma, ผู้ป่วยที่เป็นญาติใกล้ชิดกับผู้ป่วย ที่เป็น primary open-angle glaucoma, โรค เบาหวาน, โรคสายตาสั้น และโรคที่มีความผิดปกติ ของเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน (connective tissue disorder)⁵⁵ ซึ่งในผู้ป่วยกลุ่มนี้ ความดันในลูกตาที่เพิ่มขึ้นแม้ เพียงเล็กน้อย อาจทำให้เกิดปัญหาทางตาตามมาได้ ดังนั้นถ้าจำเป็นต้องใช้ยา สตีรอยด์พ่นจมูกในผู้ป่วย กลุ่มนี้ ควรปรึกษาจักษุแพทย์เพื่อวัดความดันในลูก ตาเป็นระยะๆ เช่น วัดความดันในลูกตาก่อนเริ่มให้ ยา สตีรอยด์พ่นจมูกและหลังให้ยา สตีรอยด์พ่นจมูก แล้ว 1 เดือน และ 3 เดือน.

จากหลักฐานดังกล่าวข้างต้น จะเห็นได้ว่า ยา สตีรอยด์พ่นจมูกเป็นยาที่ปลอดภัย มีผลข้างเคียงที่ ไม่พึงประสงค์ทั้งเฉพะที่ และต่อทั่วร่างกายน้อย แม้ ผู้ป่วยต้องใช้ยาเป็นระยะเวลานานก็ตาม.

เอกสารอ้างอิง

1. Barnes PJ. Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 26(Suppl3):18-22.
2. Pauwels R. Mode of action of corticosteroids in asthma and rhinitis. *Clin Allergy* 1986; 16:281-8.
3. Smith CL, Kreutner W. In vitro glucocorticoid receptor binding and transcriptional activation by topically active glucocorticoids. *Arzneimittelforschung* 1997; 48(9):956-60.
4. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis : how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunology* 1999; 104:S144-9.
5. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids : an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunology* 2000; 106:S179-90.
6. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation—an overlooked complication? a description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology* 1998; 36(3):128-32.
7. Benninger MS, Hadley JA, Osguthorpe JD,

- Marple BF, Leopold DA, Derebery MJ, et al. Techniques of intranasal steroid use. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:5-24.
8. Klossek JM, Lalibéré F, Laliberté MF, Mounedji N, Bousquet J. Local safety of intranasal triamcinolone acetonide : clinical and histological aspects of nasal mucosa in the long term treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 2001; 39:17-22.
 9. Naclerio RM, Baroody FM, Bidani N, DeTineo M, Penney BC. A comparison of nasal clearance after treatment of perennial allergic rhinitis with budesonide and mometasone. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 128:220-7.
 10. Poynter D. Beclomethasone dipropionate aerosol and nasal mucosa. *Br J Clin Pharmacol* 1977; 4(suppl 3):295S-301S.
 11. Mygind N, Sorensen H, Pedersen CB. The nasal mucosa during long-term treatment with beclomethasone dipropionate aerosol : a light- and scanning electron microscopic study of nasal polyps. *Acta Otolaryngol* 1978; 85: 434-43.
 12. Knight A, Kolin A. Long term efficacy and safety of beclomethasone dipropionate aerosol in perennial rhinitis. *Ann Allergy* 1983; 50: 81-4.
 13. Pipkorn U, Pukander J, Suonpää J, M?kinen J, Lindqvist N. Long-term safety of budesonide nasal aerosol : a 5.5-year follow-up study. *Clin Allergy* 1988; 18:253-9.
 14. Minshall E, Ghaffar O, Cameron L, O'Brien F, Quinn H, Rowe-Jones J, et al. Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of perennial rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1988; 118:648-54.
 15. Laliberté F, Laliberté MF, Lécart S, Bousquet J, Klossek JM, Mounedji N. Clinical and pathologic methods to assess the long-term safety of nasal corticosteroids. *Allergy* 2000; 55: 718-22.
 16. Baroody FM, Cheng CC, Moylan B, deTineo M, Haney L, Reed KD. Absence of nasal mucosal atrophy with fluticasone aqueous nasal spray. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127:193-9.
 17. Verret DJ, Marple BF. Effect of topical nasal steroid sprays on nasal mucosa and ciliary function. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 13:14-8.
 18. Bruni FM, De Luca G, Venturoli V, Boner AL. Intranasal corticosteroids and adrenal suppression. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16(5): 353-62.
 19. Howland WC III. Fluticasone propionate : topical or systemic effects? *Clin Exp Allergy* 1996; 26(suppl 3):18-22.
 20. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 µg) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 274-82.
 21. Sheth KK, Cook CK, Philpot EE, Prillaman BA, Witham LA, Faris MA, et al. Concurrent use of intranasal and orally inhaled fluticasone propionate does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function. *Allergy Asthma Proc* 2004; 25:115-20.
 22. Galant SP, Melamed IR, Nayak AS, Blake KV, Prillaman BA, Reed KD, et al. Lack of effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray on the hypothalamic-pituitary-adrenal-axis in 2- and 3-year-old patients. *Pediatrics* 2003; 112:96-100.
 23. Kim KT, Rabinovitch N, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L, Casty F. Effect of budesonide for hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:61-7.
 24. Fireman P. A comparison of intranasal beclomethasone dipropionate with other agents in the treatment of rhinitis : a review of published clinical experience. *Today's Ther Trends* 1991; 9:21-34.
 25. Howland WC III, Dockhorn R, Gillman S, Gross GN, Hille D, Simpson B, et al. A comparison of effects of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray, oral prednisolone, and placebo on adrenocortical function in male patients with

- allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98:32-8.
26. Welch MJ, Bronsky E, Findlay S, Pearlman DS, Southern DL, Storms WW, et al. Long-term safety of triamcinolone acetonide nasal aerosol for the treatment of perennial allergic rhinitis. *Clin Ther* 1994; 16:253-62.
 27. Tinkelman D, Falliers C, Gross G, Segal A, Southern L, Welch M, et al. Multicenter evaluation of triamcinolone acetonide nasal aerosol in the treatment of adult patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy* 1990; 64:234-40.
 28. Patel D, Ratner P, Clements D, Wu W, Faris M, Philpot E. Lack of effect on adult and adolescent hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function with use of fluticasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100:490-6.
 29. Davies RJ, Nelson HS. Once-daily mometasone furoate nasal spray : efficacy and safety of a new intranasal glucocorticoid for allergic rhinitis. *Clin Ther* 1997; 19:27-38.
 30. Brannan M, Seiberling M, Cutler D, Cuss F, Affrime M. Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:198.
 31. Brannan MD, Herron JM, Affrime MB. Safety and tolerability of once-daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin Ther* 1997; 19:1330-9.
 32. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, Miller SD, Pearlman DS, Rooklin A, et al. Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis following 1 year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 2000; 105:e22.
 33. Zitti M, Kosoglou T, Hubbell J. Mometasone furoate nasal spray : a review of safety and systemic effects. *Drug Saf* 2007; 30:317-26.
 34. Knutsson U, Stierna P, Marcus C, Carlstedt-Duke J, Carlstrom K, Bronnegard M. Effects of intranasal glucocorticoids on endogenous glucocorticoid peripheral and central function. *J Endocrinol* 1995; 144:301-10.
 35. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effect of repeated once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures of hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:470-4.
 36. Wihl JA, Andersson KE, Johansson SA. Systemic effects of two nasally administered glucocorticosteroids. *Allergy* 1997; 52:620-6.
 37. Licata AA. Systemic effects of fluticasone nasal spray : report of 2 cases. *Endocrine Practice* 2005; 11:194-6.
 38. Loaiza-Bonilla A, Sullivan T, Harris RK. Lost in the mist: acute adrenal crisis following intranasal fluticasone propionate overuse. *Case Report Med* 2010; 2010 pii 846534.
 39. Baena-Caqnani CE. Safety and tolerability of treatments for allergic rhinitis in children. *Drug Saf* 2004; 27(12):883-98.
 40. Salib RJ, Howarth PH. Safety and tolerability profiles of intranasal antihistamines and intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Drug Saf* 2003; 26(12):863-93.
 41. Dibildox J. Safety and efficacy of mometasone furoate aqueous nasal spray in children with allergic rhinitis : results of recent clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(1 Suppl):S54-8.
 42. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, Philpot EE, Faris MA, Kral KM, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc* 2002; 23:407-13.
 43. Benninger MS, Ahmad N, Marple BF. The safety of intranasal steroids. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129(6):739-50.
 44. Skoner DP, Gentile D, Angelini B, Kane R, Birdsall D, Banerji D. The effects of intranasal triamcinolone acetonide and intranasal fluticasone propionate on short-term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(1):56-62.
 45. Skoner DP, Gentile DA, Doyle WJ. Effect on growth of long-term treatment with intranasal triamcinolone acetonide aqueous in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma*

- Immunol 2008; 101(4):431-6.
46. Weinstein S, Qaqundah P, Georges G, Nayak A. Efficacy and safety of triamcinolone acetate aqueous nasal spray in children aged 2 to 5 years with perennial allergic rhinitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled study with an open-label extension. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102(4): 339-47.
 47. Murphy K, Uryniak T, Simpson B, O'Dowd L. Growth velocity in children with perennial allergic rhinitis treated with budesonide aqueous nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006; 96(5):723-30.
 48. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 2000; 105(2): E23.
 49. Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis : a randomized, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. *Rhinology* 2001; 39:75-9.
 50. Desrosiers M, Hussain A, Frenkiel S, Kilty S, Marsan J, Witterick I, et al. Intranasal corticosteroid use is associated with lower rates of bacterial recovery in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 136:605-9.
 51. Sahay JN, Chatterjee SS, Stanbridge TN. Inhaled corticosteroid aerosols and candidiasis. *Br J Dis Chest* 1979; 73:164-8.
 52. Peter E, Bakri F, Ball DM, Cheney RT, Segal BH. Invasive pulmonary filamentous fungal infection in a patient receiving inhaled corticosteroid therapy. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e54-6.
 53. Babu S, Samuel P. The effect of inhaled steroids on the upper respiratory tract. *J Laryngol Otol* 1988; 102:592-4.
 54. Williamson J, Paterson RW, McGavin DD, Jasani MK, Boyle JA, Doig WM. Posterior subcapsular cataracts and glaucoma associated with long-term oral corticosteroid therapy in patients with rheumatoid arthritis and other conditions. *Br J Ophthalmol* 1969; 53(6):361-72.
 55. Tripathi RC, Parapuram SK, Tripathi BJ, Zhong Y, Chalam KV. Corticosteroids and glaucoma risk. *Drugs Aging* 1999; 15:439-50.
 56. Jick SS, Vasilakis-Scaramozza C, Maier WC. The risk of cataract among users of inhaled steroids. *Epidemiology* 2001; 12(2):229-34.
 57. Smeeth L, Boulis M, Hubbard R, Fletcher AE. A population based case-control study of cataract and inhaled corticosteroids. *Br J Ophthalmol* 2003; 87(10):1247-51.
 58. Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risks of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997; 277:722-7.
 59. Derby L, Maier WC. Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:912-6.
 60. Oztürk F, Yüçetürk AV, Kurt E, Unlü HH, Ilker SS. Evaluation of intraocular pressure and cataract formation following the long-term use of nasal corticosteroids. *ENT Journal* 1998; 10:846-8, 850-1.
 61. Spiliotopoulos C, Mastronikolis NS, Petropoulos IK, Mela EK, Goumas PD, Gartaganis SP. The effect of nasal steroid administration on intraocular pressure. *Ear Nose Throat J* 2007; 86: 394-5.
 62. Opatowsky I, Feldman RM, Gross R, Feldman ST. Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology* 1995; 102:177-9.
 63. Bui CM, Chen H, Shyr Y, Joos KM. Discontinuing nasal steroids might lower intraocular pressure in glaucoma. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116:1042-7.