

ISSN 1643-0050

# magazyn OTORYNO- LARYNGOLOGICZNY

WYDANIE SPECJALNE ● czerwiec 2004

## Glikokortykosteroidy

prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska

lek. Marek Postuła





---

# Glikokortykosteroidy

prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska  
lek. Marek Postuła

## Glucocorticosteroids

The mechanism of action of corticosteroids may be initiated by their binding to the specific receptors. Glucocorticosteroids are powerful anti-inflammatory agents and they exert a wide variety of inhibitory actions on many aspects of the inflammatory process. Topical steroids have also a number of systemic and topical side effects. Nasal polyps are the common end-point of number of conditions characterized by the inflammation. Glucocorticosteroids are the most effective form of treatment for noninfectious inflammation. Certain features of nasal polyp inflammation appear to be steroid-resistant, including expression of proinflammatory cytokine mRNA and expression of the adhesion molecule VCAM-1. Expression of the glucocorticoid receptor isoform GR $\beta$  in nasal polyp inflammatory cells may be an underlying molecular basis for steroid resistance. Topical corticosteroids have proved to be the most effective medical treatment.

Od kiedy w roku 1948 zsyntetyzowano kortyzon, glikokortykosteroidy zajmują istotne miejsce w farmakoterapii wielu chorób, których podłoże stanowi proces zapalny.

Wprowadzenie do leczenia glikokortykosteroidów podawanych miejscowo do dróg oddechowych (**tab. 1**) zwiększyło ich skuteczność i znacznie ograniczyło poważne ogólnoustrojowe działania niepożądane. Pierwszym glikokortykosteroidem miejscowym był beklometazon wprowadzony na rynek w 1973 r. w postaci preparatu do inhalacji dooskrzelowych, potem pojawiły się betametazon, triamcinolon, flunizolid. W 1983 r. wprowadzono do leczenia budezonid, w 1989 r. flutikazon, a od 1998 r. dostępny jest w Polsce mometazon.

Kolejne glikokortykosteroidy miejscowe wykazują coraz silniejsze działanie przeciwzapalne (**tab. 2**), cechują się coraz większym powinowactwem do receptorów i malejącą biodostępnością. Grupę tę charakteryzuje szybka eliminacja leków z organizmu, wynikająca z metabolizowania ich w wątrobie już w czasie pierwszego przejścia do nieczynnych metabolitów. Minimalizuje to niepożądane działania ogólnoustrojowe. Obecnie glikokortykosteroidy miejscowe zajmują czołowe miejsce w terapii astmy oskrzelowej, polipów nosa, w eozynofilowym niealergicznym nieżycie nosa, a w alergicznym nieżycie nosa są najbardziej skuteczną grupą leków. Bardzo wyraźnie widoczne jest skrajne nastawienie lekarzy do steroidoterapii. Można obserwować nadmierne zwlekanie z podaniem tych leków w astmie, wynikające z obawy przed wystąpieniem działań niepożądanych, ale i podawanie ich we wszelkich nieżytach nosa, często bez jakiegokolwiek diagnostyki czy wskazań.

Coraz bardziej dostrzegalnym problemem jest pojawiająca się w niektórych przypadkach oporność na steroidy.

---

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej  
i Klinicznej AM w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski  
ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa

**Tabela. 1. Glikokortykosteroidy donosowe**

LEK	Dostępna postać	Zalecana dawka dobową (dorośli)
Dipropionian beklometazonu	Inhalator ciśnieniowy Roztwór wodny	200 µg
Budezonid	Inhalator ciśnieniowy Roztwór wodny Suchy proszek	64- 256 µg
Flunizolid		200 µg
Acetonid triamcinolonu	Inhalator ciśnieniowy Roztwór wodny	220 µg
Propionian flutikazonu	Roztwór wodny	200 µg raz dziennie
Pirośluzan mometazonu	Roztwór wodny	200 µg

**Tabela 2. Hamowanie cytokin przez glikokortykosteroidy (im niższa wartość tym większy stopień hamowania)**

Glikokortykosteroidy	IL-5 (nM)	IL-4 (nM)
Betametazon	35,7+/-13	100+/-51
Dipropionian beklometazonu	8,2+/-1,7	11,0+/-5,9
Budezonid	1,7+/-0,7	7,7+/-6,5
Flutikazon	0,19+/-0,08	0,32+/-0,16
Triamcinolon	9,8+/-5,1	11,1+/-5,8
Mometazon	0,27+/-0,1	0,27+/-0,15

### **Mechanizm działania glikokortykosteroidów podawanych miejscowo na błonę śluzową**

Działanie przeciwzapalne steroidów jest zależne od ich reakcji z powszechnie występującymi w komórkach swoistymi receptorami. Receptory steroidowe (GR) znajdują się w cytoplazmie komórek w postaci nieaktywnej. W pojedynczej komórce jest ich przeciętnie od 6000 do 12000.

Proces aktywacji GR zapoczątkowuje połączenie cząsteczki steroidu ze swoistym receptorem i powstanie kompleksu receptor-steroid. Efektem tego jest powstanie formy homodimerycznej GR oraz jej połączenia z sekwencjami palindromowymi DNA. Receptor ten zbudowany jest z części rdzeniowej oraz zmiennych domen pełniących różne funkcje (Wallberg i in. 1999).

Receptory glikokortykosteroidowe są kodowane przez gen zlokalizowany na chromosomie 5 i zawierają 10 eksonów. Do tej pory zidentyfikowano jego dwie izoformy: aktywną alfa oraz nieaktywną beta. Niepobudzony receptor wchodzi

w skład kompleksu białkowego, który tworzą dwie cząsteczki białka szoku termicznego 90 (hsp90) oraz inne białka należące do tej grupy. Po związaniu hormonu, w receptorze zachodzą zmiany konformacji umożliwiające odłączenie części hsp od reszty kompleksu. Konsekwencją tego jest hiperfosforylacja oraz translokacja aktywnej izoformy receptora do jądra. W jądrze komórkowym kompleks steroid – receptor w postaci homodimeru pełni funkcję czynnika transkrypcyjnego wiążącego swoiste sekwencje DNA zwane elementami odpowiedzi na glikokortykosteroidy (GRE – glucocorticoid response elements). Receptor może również wiązać sekwencje zwane negatywnymi GRE (nGRE) lub też inne czynniki regulujące transkrypcje. Zarówno GRE, jak i nGRE są przeważnie zlokalizowane w obrębie promotora docelowego genu, aczkolwiek czasami znajdują się bezpośrednio w tym genie. Liczba GRE i ich pozycja w stosunku do tzw. miejsca starterowego jest ważnym czynnikiem warunkującym odpowiedź różnych komórek na działanie steroidów (Tsai i O'Malley 1994).

Glikokortykosteroidy wywierają pośredni lub bezpośredni wpływ na transkrypcję genów docelowych. Liczba genów, których transkrypcja jest przez nie bezpośrednio regulowana, waha się między 10 a 100 w pojedynczej komórce. Steroidy mogą hamować proces syntezy białek, destabilizując mRNA poprzez zwiększenie transkrypcji swoistej rybonukleazy, która rozkłada mRNA (Muller i Renkawitz 1991).

Ważną rolę w przeciwzapalnym działaniu glikokortykosteroidów odgrywa ich wpływ na inne czynniki transkrypcyjne, które pełnią istotne funkcje w regulacji ekspresji genów. Zalicza się

do nich czynniki transkrypcyjne AP-1 (activator protein-1) oraz NF- $\kappa$ B. Czynniki AP-1 występuje w formie kompleksu białkowego składającego się z dimerów utworzonych przez białka należące do rodziny białek Fos i Jun. NF- $\kappa$ B jest czynnikiem transkrypcyjnym o budowie podobnej do AP-1, który w komórce jest związany ze swoistym inhibitorem – białkiem I $\kappa$ B. Czynniki te są odpowiedzialne za antagonizowanie działania steroidów na poziomie transkrypcji genów (Auphan i in. 1995).

Hamowanie syntezy cytokin jest zależne od bezpośredniej interakcji GR z nGRE znajdującym się w regionie promotorowym genów. Sekwencje nGRE nie występują we wszystkich regionach promotorowych, co świadczy o istnieniu również pośredniego sposobu hamowania transkrypcji tych genów.

Efektorem zablokowania syntezy cytokin jest zahamowanie napływu komórek zapalnych do miejsc docelowych oraz ich aktywacji, a także hamowanie fazy biochemicznej reakcji zapalnej zależnej od mediatorów tej reakcji.

Glikokortykosteroidy oddziałują bezpośrednio na wiele komórek biorących udział w procesach zapalnych. W drogach oddechowych głównym ich celem są makrofagi, limfocyty T, eozynofile oraz komórki nabłonkowe. W obrębie nabłonka błony śluzowej oraz warstwy podśluzówkowej obserwuje się redukcję liczby mastocytów, makrofagów, limfocytów T, eozynofili. Steroidoterapia skutecznie ogranicza eozynofilowy odczyn zapalny, który ma zasadnicze znaczenie w wielu chorobach o podłożu alergicznym. U podstaw tego zjawiska leży hamowanie syntezy GM-CSF, IL-5, RANTES (**tab. 2**). Rola tych cytokin polega między innymi na inicjowaniu, podtrzymywaniu aktywacji

cji eozynofili oraz hamowaniu ich apoptozy. Również w leczeniu polipów nosa zasadnicze znaczenie ma redukcja liczby eozynofili w nacieku zapalnym (Hamilos i in. 1999). Według Hamilosa i in. po zastosowaniu steroidów donosowych średnie zmniejszenie ich liczby wynosi około 40%. U podstaw tego zjawiska leży prawdopodobnie kilka mechanizmów. Należą do nich przede wszystkim:

- bezpośrednia indukcja apoptozy przez steroidy (Walsh i Wardlaw 1997),
- zmniejszenie ekspresji mRNA IL-5 w komórkach polipów (Hamilos i in. 1999),
- zahamowanie wytwarzania GM-CSF w komórkach nabłonka (Mullol i in. 1995, Xaubert i in. 1994),
- zahamowanie wytwarzania substancji chemotaktycznych – eotaksyny, RANTES (Beck i in. 1996, Hamilos i in. 1996).

Ponadto silnie wyrażony jest wpływ steroidów na inne komórki zapalne, które mają istotne znaczenie w patogenezie polipów (**tab. 3**).

### Niepożądane działania glikokortykosteroidów miejscowych

Coraz szersze stosowanie steroidów miejscowych podawanych do dróg oddechowych powoduje wzrost zainteresowania ich działaniami niepożądanymi. Glikokortykosteroidy wziewne podlegają absorpcji w płucach. Po wchłonięciu przez tkankę płucną poprzez sieć naczyń włosowatych są wchłaniane do krążenia systemowego. Część przyjętej dawki zostaje połączona podczas inhalacji i przedostaje się do przewodu pokarmowego oraz do krążenia wrotnego, a część zostaje wchłonięta w nosogardle. Efekt ogólnoustrojowy leku zależy od efektywności jego metabolizmu

**Tabela 3. Udowodnione działania glikokortykosteroidów donosowych na komórki biorące udział w reakcji zapalnej w obrębie polipów (Hamilos i in. 1999)**

Eozynofile	↓ liczby komórek prekursorowych oraz postaci dojrzałych, zahamowanie aktywności, akumulacji w błonie śluzowej
Limfocyty T	↓ liczby limfocytów CD4+, brak wpływu na limfocyty CD8+, zahamowanie proliferacji poprzez zahamowanie syntezy IL-2,
Limfocyty Th2	↓ ekspresji mRNA IL-4, IL-5, IL-13; zahamowanie różnicowania
Limfocyty Th1	↑ wytwarzania IFN- $\gamma$ oraz IL-12
Makrofagi oraz mastocyty	brak istotnego wpływu, nie obserwowano zmian ekspresji TNF- $\alpha$ ani IL-1 $\beta$
Komórki śródbłonka naczyń	↓ ekspresji selektyny P, miejscowe zwężenie naczyń
Komórki nabłonka	↓ ekspresji VCAM-1



**Tabela 4. Biodostępność glikokortykosteroidów podawanych miejscowo na błonę śluzową dróg oddechowych**

Lek	Biodostępność
Beklometazon	40%
Flunizolid	20%
Budezonid	11%
Flutikazon	poniżej 1%
Mometazon	poniżej 1%

podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Im jest on większy, tym mniejsza jest biodostępność leku, a co za tym idzie – mniejsze działanie ogólnoustrojowe (**tab. 4**).

Działania niepożądane glikokortykosteroidów wziewnych są zależne od dawki. Przyjmuje się, że dawki beklometazonu stosowane w leczeniu astmy (<400 µg/dobę u dzieci oraz <800 µg/dobę u dorosłych) nie wywierają istotnych klinicznie działań niepożądanych. Dawki te znajdują się na szczycie krzywej dla działań terapeutycznych glikokortykosteroidów, co powoduje, że leki te mają bardzo dobry współczynnik terapeutyczny (różnica pomiędzy efektem terapeutycznym a efektem ubocznym).

Najczęściej pojawiającymi się działaniami niepożądanymi przy stosowaniu glikokortykosteroidów wziewnych są efekty miejscowe. Do najczęściej występujących należy zaliczyć grzybicę jamy ustnej (Toogood 1998). Badania Shaw i Edmunds (1986) wykazały pojawianie się grzybicy u około 5–10% dorosłych przyjmujących leki z tej grupy z powodu astmy oraz tylko u około 1% dzieci, jednak aż u 45% dzieci i 70% dorosłych bez objawów klinicznych grzybicy jamy ustnej udało się z pobranych wymazów wyhodować kolonie grzybów. Zakażeniu grzybicemu może towarzyszyć ból oraz poczucie dyskomfortu w jamie ustnej. Dysfonia jest również częstym miejscowym działaniem niepożądanym steroidów stosowanych wziewnie, które obserwuje się u ponad 30% chorych przyjmujących te leki (Toogood 1998).

Badania dotyczące ogólnoustrojowego wpływu glikokortykosteroidów skupiają się na wpływie tych leków na oś podwzgórze–przysadka–nadnercza (HPA) (Lipworth 1999). W testach oceniających wpływ tych preparatów na oś HPA stosuje się oznaczenia kortykotropiny, hormonów uwalniających kortykotropinę lub podaje się syn-

tetyczne analogi pozwalające na ocenę czynnościowej rezerwy rdzenia nadnerczy w warunkach stresowych. Najczęściej stosowany jest pomiar osocznego stężenia kortyzolu w godzinach rannych. Większą czułością odznacza się test oparty na pomiarze 24-godzinnego wydalania kortyzolu w warunkach podstawowych oraz po stymulacji tetrakozatryną.

Wszystkie dostępne obecnie glikokortykosteroidy miejscowe wywierają hamujący wpływ na oś HPA, a efekt ten jest zależny od dawki. U dzieci beklometazon w dawce 200–800 µg/dobę wywiera zależny od dawki wpływ na wydalanie kortyzolu z moczem, natomiast efektu takiego nie obserwuje się przy zastosowaniu budezonidu w dawce 400 µg/dobę. Badania przeprowadzone na populacji dorosłych przyjmujących glikokortykosteroidy wziewne nie potwierdziły istotnego wpływu na oś HPA beklometazonu w dawkach <1500 µg/dobę ani budezonidu w dawkach <1600 µg/dobę.

Bardzo obciążającym działaniem niepożądanym glikokortykosteroidów stosowanych doustnie jest demineralizacja kości oraz osteoporoza. Przyczyną tego stanu jest zwiększony metabolizm tkanki kostnej z przewagą procesów resorpcji oraz zmniejszonym odtwarzaniem kości, co zwiększa ryzyko złamań. Potwierdzony jest wpływ glikokortykosteroidów miejscowych na metabolizm kości, jednak lek ten pozostaje bez wpływu na ryzyko złamań patologicznych oraz powstanie osteoporozy, jeżeli jest stosowany w dawkach terapeutycznych. Efekt steroidoterapii wziewnej na metabolizm kostny jest mierzony poprzez oznaczanie osocznego stężenia osteokalcyny, które dobrze koreluje z procesami tworzenia kości. Ponadto ważnym wskaźnikiem przemawiającym za przewagą procesów resorpcji jest pomiar wydalania z moczem hydroksyproliny po 12-godzinnej diecie. Oba te markery metabolizmu kostnego badano w grupie dorosłych przyjmujących beklometazon lub budezonid. Oba leki powodowały zwiększenie ich stężenia zależne od dawki, ale tylko beklometazon sprawiał, że wydalanie hydroksyproliny z moczem przekraczało 2000 µg/dobę (Puolijoki i in. 1991).

W wielu badaniach wykorzystywano pomiary densytometryczne u chorych przyjmujących glikokortykosteroidy wziewne w celu oceny zmian gęstości tkanki kostnej. Niezależnie od dawki leku nie stwierdzono zmian gęstości kości i nie wykazano, poza nieznacznym wpływem na markery

metabolizmu kostnego, istotnie częstszego występowania osteoporozy, a mimo to ciągle istnieją wątpliwości dotyczące tego działania, zwłaszcza w odniesieniu do grup zwiększonego ryzyka osteoporozy (kobiety po menopauzie, niedobór witaminy D, mała masa ciała, wywiad rodzinny, palenie tytoniu, długotrwałe unieruchomienie).

Do tej pory ukazało się kilka badań dotyczących rozwoju jaskry otwartego kąta przesączania u chorych stosujących steroidy w inhalacji lub donosowo (Garbe i in 1997). Uważa się, że leki te podnoszą ciśnienie śródgałkowe poprzez wpływ na siateczkę beleczkową, w której znajduje się dużo receptorów dla glikokortykosteroidów. Przyjmuje się, że zwiększone ryzyko tego schorzenia występuje u chorych przyjmujących duże dawki steroidów wziewnych (>1600 µg/dobę). Stosowanie glikokortykosteroidów zwiększa ryzyko zachorowania na jaskrę u chorych mających inne czynniki ryzyka tego schorzenia, jak cukrzyca, rodzinne występowanie jaskry, krótkowzroczność. Jaskra z szerokim i wąskim kątem przesączania jest przeciwwskazaniem do stosowania glikokortykosteroidów, aby jednak uzyskać jednoznaczne wyniki związku glikokortykosteroidów miejscowych z jaskrą, konieczne są wieloletnie badania prospektywne.

Podobnie, potwierdzenia wymagają informacje dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia zaćmy, zwłaszcza u starszych chorych przyjmujących długo duże dawki steroidów wziewnych i donosowych (Garbe i in. 1997). Zaćma podtorebkowa jest dobrze poznanym działaniem niepożądanym glikokortykosteroidów podawanych ogólnie. Mechanizm uszkodzającego działania glikokortykosteroidów na soczewkę nie jest do końca poznany, leki te zmniejszają w niej zawartość zredukowanego glutationu.

W przeprowadzonych dotychczas badaniach nie zaobserwowano, aby glikokortykosteroidy wziewne powodowały częstsze występowanie infekcji dolnych dróg oddechowych u osób przyjmujących je długotrwałe. Nie stwierdzono również, aby miały jakikolwiek wpływ na reaktywację gruźlicy płuc w grupie chorych z nieaktywną postacią choroby.

Należy wspomnieć, że u osób długo przyjmujących glikokortykosteroidy wziewne zdarzają się zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, na przykład psychoza (Phelan 1989, Connett i Lenney 1991).

Długotrwałe przyjmowanie donosowo glikokortykosteroidów uważane jest za względnie bez-

pieczne (Meltzer 1998). W materiale z biopsji błony śluzowej nosa nie obserwowano atrofii ani innych działań niepożądanych związanych z ich podawaniem (Minshall i in. 1998). Wśród miejscowych działań niepożądanych związanych z tą drogą podawania steroidów należy wymienić wysychanie błony śluzowej nosa, jej podrażnienie oraz krwawienia. Do rzadziej występujących należy perforacja przegrody nosa związana z powtarzalnymi mikrourazami lub niewłaściwym stosowaniem aplikatora leku (Soderberg-Warner 1984, Schoelzel 1985). Rzadko również występuje grzybica w obrębie jamy nosowej i/lub jamy ustnej.

Stosowanie steroidów w postaci donosowej może powodować pewne działania ogólnoustrojowe. Jest to związane ze stopniem absorpcji leku z błony śluzowej nosa oraz, podobnie jak przy stosowaniu steroidów wziewnych, z ilością leku ulegającej połknięciu. Badania z triamcinolonem wykazały brak wpływu stanu zapalnego błony śluzowej nosa na stopień absorpcji leku (Argenti i in. 1994).

Biodostępność ogólnoustrojowa poszczególnych steroidów podawanych do nosa zależy przede wszystkim od absorpcji z błony śluzowej nosa, a także od stopnia wchłaniania z błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz stopnia metabolizmu w czasie pierwszego przejścia przez wątrobę. Flutikazon i mometazon cechują się najmniejszą dostępnością ogólnoustrojową ze wszystkich stosowanych steroidów donosowych (poniżej 1% dla flutikazonu i mometazonu). Nieznana natomiast pozostaje biodostępność triamcinolonu w postaci donosowej (Physicians' desk reference 1998).

W większości badań nie stwierdzono istotnego hamującego wpływu steroidów donosowych na oś HPA (Vargas i in. 1998). W jednym z badań stwierdzono zmniejszenie stężenia osteokalcyny w osoczu u zdrowych ochotników po stosowaniu przez 2 tygodnie budesonidu lub flutikazonu w postaci donosowej (Knuttsen in. 1996). Inne dane dotyczące stosowania budesonidu, triamcinolonu lub mometazonu przez pięć dni nie potwierdzają jednak tych doniesień (Wilson i in. 1998).

### **Oporność na glikokortykosteroidy**

Oporność na steroidoterapię występuje w wielu chorobach zapalnych i chorobach o podłożu immunologicznym. Głównym czynnikiem determinującym podział chorych na opornych i wrażliwych na leczenie glikokortykosteroidami w ast-

mie jest odpowiedź na duże dawki leków stosowanych doustnie. Do celów badawczych stosuje się prednizon podawany w dawce 30–40 mg/dobę przez 10–14 tygodni z równoczesnym dwukrotnym pomiarem PEF (szczytowy przepływ wydechowy) w ciągu doby. U chorych opornych na steroidy nie obserwuje się poprawy PEF ani FEV<sub>1</sub> (objętość wydechowa pierwszosekundowa) większej niż 15%. W grupie tych chorych obserwowano wahania PEF w ciągu dnia oraz rozkurcz oskrzeli po zastosowaniu leku  $\beta_2$ -adrenomimetycznego. Reakcja na wyłącznie duże dawki steroidów przyjmowanych doustnie pozwoliła wyróżnić grupę chorych na astmę steroidozależną (Carmichael i in. 1981).

Z opornością na steroidoterapię mamy również do czynienia w przypadku chorych z polipami nosa. Brak u tych chorych odpowiedzi na leczenie przeciwzapalne może być spowodowane zarówno opornością procesu zapalnego na glikokortykosteroidy, jak i opornością procesu remodelingu, który prowadzi do powstania polipów.

Uważa się, że u chorych z polipowatością nosa istnieją dwa zasadnicze mechanizmy oporności na glikokortykosteroidy stosowane miejscowo. Pierwszy z nich jest związany z wytwarzaniem cytokin prozapalnych TNF- $\alpha$  oraz IL-1 $\beta$ . Drugi mechanizm jest zależny od zwiększonej ekspresji izoformy  $\beta$  receptora steroidowego (GR  $\beta$ ) (Bamberger i in. 1995).

Hamilos i in. (1998) wykazali zwiększoną ekspresję TNF- $\alpha$  oraz IL-1 $\beta$  u chorych z polipami nosa opornych na leczenie flutikazonem. TNF- $\alpha$  należy do najsilniejszych induktorów NF- $\kappa$ B. Powstanie kompleksu białko–białko pomiędzy GR związanym ze steroidem a NF- $\kappa$ B powoduje zahamowanie aktywności receptora i powstanie oporności na steroidy. U chorych z polipami nosa wykazano zwiększoną ekspresję IL-5 wydzielanej przez limfocyty T, która powoduje zahamowanie apoptozy indukowanej deksametazonem (Cameron i in. 1998, Hamilos i in. 1998).

Hamilos i in. (1999) wykazali również, że komórki zapalne występujące w tkance polipów nosa wykazują zwiększoną ekspresję GR  $\beta$ , która jest związana z wpływem cytokin swoistych. Izofорма GR  $\beta$  znajduje się pierwotnie w jądrze komórkowym i nie podlega aktywacji po podaniu glikokortykosteroidu oraz jest nieaktywna jako czynnik aktywujący transkrypcję (Bamberger i in. 1995). Początkowo występowanie GR  $\beta$  wykazano w eozynofilach, makrofagach oraz limfocytach T

wyzolowanych z tkanki polipów. Jak już wspomniano, jednoczesny wpływ na limfocyty T IL-2 oraz IL-4 powoduje powstanie zjawiska oporności (Kam i in. 1993), którego prawdopodobną przyczyną jest wzrost ekspresji GR  $\beta$  po zadziałaniu tych cytokin (Leung i in. 1997).

### **Glikokortykosteroidy w leczeniu polipów nosa**

Do tej pory nie udało się jednoznacznie ustalić przyczyny powstawania polipów nosa. Polipy są zbudowane z nabłonka dróg oddechowych pokrywającego obrzęknięte podścielisko, które jest nacieczone komórkami zapalnymi, takimi jak eozynofile, mastocyty oraz limfocyty. Do najbardziej charakterystycznych komórek należą eozynofile, które stanowią około 28% komórek tworzących naciek zapalny. Ważnym elementem procesu patologicznego prowadzącego do powstania polipów jest remodeling w obrębie błony śluzowej jamy nosowej wyrażający się proliferacją fibroblastów, miofibroblastów, wzrostem liczby mastocytów, metaplastją nabłonka oraz włóknieniem śród-nabłonkowym oraz podśluzówkowym (Hockey i in. 1998, Tremblay i in. 1997).

Podjęwając decyzje terapeutyczne, warto pamiętać o potencjalnych czynnikach etiologicznych oraz o współistnieniu polipów z takimi chorobami ogólnoustrojowymi, jak astma, nietolerancja aspiryny, alergja, mukowiscydoza, dyskineza rzęsek czy niedobory odpornościowe. Obecnie w terapii polipów nosa znajdują zastosowanie metody farmakologiczne oraz chirurgiczne. Oceniając efekty leczenia, należy brać pod uwagę następujące cele terapeutyczne (Mygind 1999):

- 1) eliminacja polipów oraz zmniejszenie ich rozmiarów,
- 2) udrożnienie nosa,
- 3) powrót poczucia węchu,
- 4) zapobieganie nawrotom.

W celu ujednoczenia oceny leczenia oraz diagnostyki przyjęto klasyfikację (**tab. 5**) oceniającą zaawansowanie procesu chorobowego (Lund i Mackay 1993).

Obecnie za najbardziej efektywne w terapii polipów uważa się glikokortykosteroidy podawane donosowo. Szczególnie pozytywnie oddziałują one na drożność nosa. W wielu badaniach kontrolowanych placebo, podwójnie zamaskowanych wykazano pozytywny wpływ beklometazonu, flutikazonu oraz budezonidu w postaci aerozolu na redukcję wielkości polipów oraz objawów za-



**Tabela 5. Stopień zaawansowania polipów nosa**

Stopień	Wynik badania
0	Niewidoczna tkanka polipów
1	Polipy ograniczone do przewodu środkowego
2	Polipy poza przewodem środkowym, ale nie wypełniają całkowicie jamy nosowej
3	Polipy całkowicie wypełniają jamę nosową

palenia w obrębie jamy nosowej (tab. 6). Flunizolid, beklometazon oraz budezonid powodują opóźnienie nawrotów po polipektomii.

Przegląd badań wykazuje, że stosowanie miejscowych glikokortykosteroidów powoduje istotne zmniejszenie uczucia niedrożności nosa. Mniej wyraźny wpływ mają te preparaty na powrót prawidłowego poczucia węchu. Tos i in. (1998) wykazali na grupie 138 pacjentów, że stosowanie budezonidu w dawce 128 µg/dobę przez 6 tygodni istotnie poprawia węch. Jest to jedno z niewielu badań, w których stwierdzono poprawę tego parametru.

W literaturze opisywane są próby jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów doustnych działających ogólnoustrojowo oraz preparatów donosowych (Jankowski i Bodino 2003). Nie zawsze samo leczenie miejscowymi glikokortykosteroidami jest zadowalające. Dotyczy to pacjen-

tów z 3 stopniem zaawansowania choroby, z całkowitym wypełnieniem jamy nosa przez tkankę polipów lub z niższym stopniem zaawansowania choroby, ale z towarzyszącą infekcją ropną. Szczególną grupę stanowią chorzy na mukowiscydozę, dyskinezę rzęsek, u których w nacieku zapalnym w obrębie polipów wykazano przewagę neutrofilów (Sorensen i in. 1997). W powyższych przypadkach za uzasadnione uznaje się rozpoczęcie leczenia od glikokortykosteroidów doustnych lub od postępowania chirurgicznego, a następnie wdrożenie preparatów donosowych.

Istnieje również grupa chorych z postacią choroby oporną na leczenie steroidami, u których mimo ich stosowania dochodzi w krótkim czasie do odrostu polipów po polipektomii.

Często głównym problemem pacjentów z polipami nosa, będącym bezpośrednią przyczyną ich zgłoszenia się do lekarza, jest utrata węchu oraz towarzysząca mu utrata smaku. Ze względu na trudności obiektywnej oceny tej dolegliwości do tej pory ukazało się niewiele prac, w których poddano ocenie wpływ na te objawy glikokortykosteroidów miejscowych. El-Naggar i in. (1995) na podstawie specjalnego testu oceniającego węch (The University of Pennsylvania Smell Identification Test – UPSIT) nie stwierdzili istotnych różnic w uzyskanej punktacji między grupą 29

**Tabela 6. Wyniki badań dotyczących skuteczności glikokortykosteroidów donosowych w leczeniu polipów nosa**

Glikokortykosteroid	Efekt działania	Piśmiennictwo
Betametazon	Zmniejszenie rozmiarów polipów	Chalton i in. 1985
Beklometazon	Zmniejszenie rozmiarów polipów	Mygind i in. 1975 Deuschl i Drettner 1977
Budezonid	Zmniejszenie rozmiarów polipów Lepsza kontrola w porównaniu z placebo	Lildholdt i in. 1995 Johansen i in. 1993 Ruhno i in. 1990 Holopainen i in. 1982 Tos i in. 1998
Flutikazon lub beklometazon	Oba leki zmniejszają rozmiary polipów oraz poprawiają kontrolę objawów, szybszy początek działania flutikazonu	Holmberg i in. 1997 Lund i in. 1998
Flunizolid	Zmniejszenie częstości nawrotów po leczeniu operacyjnym	Dingsor i in. 1985 Drettner i in. 1982
Budezonid	Zmniejszenie liczby powtórnych zabiegów operacyjnych	Hartwig i in. 1988
Beklometazon	Zmniejszenie częstości interwencji chirurgicznych oraz lepsza kontrola objawów	Karlsson i Rundcrantz 1982 Virolainen i Puhakka 1980 El-Nagar i in. 1995

---

pacjentów po polipektomii poddanych leczeniu beklometazonem a grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Leczenie polipów jamy nosowej powinno być odpowiednio zaplanowane. W większości przypadków wymagane jest równoczesne wprowadzenie leczenia chirurgicznego oraz farmakologicznego w celu zapobiegania nawrotom. W bardziej zaawansowanych stadiach za uzasadnione uznaje się rozpoczęcie leczenia od polipektomii i glikokortykosteroidów podawanych doustnie. Postępowanie takie zapewnia lepszą penetrację leku podanego miejscowo. Występowanie znacznej eozynofilii nosowej, pomimo stosowania glikokortykosteroidów miejscowo, powinno skłaniać do zastosowania steroidów doustnie, niezależnie od wielkości polipów.

Należy pamiętać, że przyjmowanie glikokortykosteroidów doustnie i miejscowo wziewnie i/lub donosowo potencjalnie zwiększa ryzyko działań niepożądanych, ponieważ powoduje skumulowanie dawki.

### Podsumowanie

Glikokortykosteroidy to grupa leków o bardzo dużym potencjale terapeutycznym, zajmująca niekwestionowane pierwsze miejsce w terapii przeciwzapalnej chorób układu oddechowego. Żadna inna grupa leków nie dorównuje im w skuteczności, jednak nie stanowią one panaceum, a ich skuteczność jest ściśle związana z uzasadnionym zastosowaniem.

---

### Piśmiennictwo

- Argenti D. i in. (1994) Nasal mucosal inflammation has no effect on the absorption of intranasal triamcinolone acetate. *J. Clin. Pharmacol.* 34, 854.
- Auphan N. i in. (1995) Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- $\kappa$ B in mediation of immunosuppression by glucocorticosteroids. *Science* 270, 286.
- Bamberger C.M. i in. (1995) Glucocorticoid receptor beta, a potential endogenous inhibitor of glucocorticoid action in humans. *J. Clin. Invest.* 95, 2435.
- Beck L.A. i in. (1996) Detection of the chemokine RANTES and endothelial adhesion molecules in nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.* 98, 766.
- Cameron L.A. i in. (1998) Expression of IL-4, Cepsilon RNA, and Iepsilon RNA in the nasal mucosa of patients with seasonal rhinitis: Effects of topical corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 101, 330.
- Carmichael J. i in. (1981) Corticosteroid resistance in chronic asthma. *Br. Med. J.* 282, 1419.
- Chalton R. i in. (1985) Double blind, placebo controlled trial of beclomethasone nasal drops for nasal polyposis. *BMJ* 29, 788.
- Connett G., Lenney W. (1991) Inhaled budesonide and behavioural disturbances. *Lancet* 338, 634.
- Deuschl H., Drettner B. (1977) Nasal polyps treated by beclomethasone nasal aerosol. *Rhinology* 15, 17.
- Dingsor G. i in. (1985) Flunisolide nasal spray 0.025% in the prophylactic treatment of nasal polyposis after polypectomy. A randomized double blind parallel, placebo controlled study. *Rhinology* 23, 49.
- Drettner B., Ebbesen A., Nilsson M. (1982) Prophylactic treatment with flunisolide after polypectomy. *Rhinology* 20, 149.
- El-Naggar M. i in. (1995) Effect of Beconase nasal spray on olfactory function in post-nasal polypectomy patients: a prospective controlled trial. *J. Laryngol. Otol.* 109, 941.
- Garbe E. i in. (1997) Inhaled and nasal glucocorticoids and the risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 277, 722.
- Hamilos D.L. i in. (1999) Effects of intranasal fluticasone on cellular infiltration, endothelial adhesion molecule expression, and proinflammatory cytokine mRNA in nasal polyp disease. *J. Allergy Clin. Immunol.* 81, 867.
- Hamilos D.L. i in. (1996) Eosinophil infiltration in nonallergic chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (CHS/NP) is associated with endothelial VCAM-1 upregulation and expression of TNF-alpha. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 15, 443.

- Hamilos D.L. i in. (1998) GM-CSF, IL-5 and RANTES immunoreactivity and mRNA expression in chronic hyperplastic sinusitis with nasal polyposis (NP). *Clin. Exp. Allergy* 28, 1145.
- Hartwig S. i in. (1988) Budesonide nasal spray as prophylactic treatment after polypectomy (a double-blind clinical trial). *J. Laryngol. Otol.* 102, 148.
- Hockey P.M. i in. (1998) Airway remodeling and repair. W: Denburg J.A. (red.): *Allergy and allergic diseases*. Totowa, NJ, Humana Press 567.
- Holmberg K. i in. (1997) Fluticasone propionate aqueous nasal spray in the treatment of nasal poliposis. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 78, 270.
- Holopainen E. i in. (1982) Budesonide in the treatment of nasal polyposis. *Eur. J. Respir. Dis.* 63, Suppl. 122, 221.
- Jankowski R., Bodino C. (2003) Evolution of symptoms associated to nasal polyposis following oral steroid treatment and nasalisation of the ethmoid-radical ethmoidectomy is functional surgery for NPS. *Rhinology* 41, 211.
- Johansen L. i in. (1993) The effect of budesonide (Rhinocort) in the treatment of of small and medium size polyps. *Clin. Otolaryngol.* 18, 524.
- Kam J.C. i in. (1993) Combination IL-2 and IL-4 reduces glucocorticoid receptor-binding affinity and T-cell response to glucocorticoid. *J. Immunol.* 151, 3460.
- Karlsson G., Rundcrantz H. (1982) A randomized trial of intranasal beclomethasone dipropionate after polypectomy. *Rhinology* 20, 144.
- Knutsson V. i in. (1996) Regulation of glucocorticoid receptor mRNA in nasal mucosa by local administration of futicasone and budesonide. *J. Allergy Clin. Imumunol.* 97, 655.
- Leung D.Y. M. i in. (1997) Association of glucocorticoid insensitivity with increased expression of glucocorticoid receptor beta. *J. Exp. Med.* 186, 1567.
- Lildholdt T., Rundcrantz H., Lindqvist N. (1995) Efficacy of topical corticosteroid powder for nasal polyps. *Clin. Otolaryngol.* 20, 26.
- Lipworth B.J. (1999) Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systemic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 159, 941.
- Lund V.J. i in. (1998) Effect of fluticasone in severe poliposis. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 124, 513.
- Lund V.J., Mackay I.S. (1993) Staging in rhinosinusitis. *Rhinology* 31, 183.
- Meltzer E. (1998) An overview of current pharmacotherapy in perennial rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 95, 1097.
- Minshall E. i in. (1998) Assessment by nasal biopsy of long-term use of mometasone furoate aqueous nasal spray. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 18, 648.
- Muller M., Renkawitz R. (1991) The glucocorticoid receptor. *Biochim. Biophys. Acta* 1088, 171.
- Mullol J. i in. (1995) Cytokine gene expression and release from epithelial cells. A comparison study between healthy nasal mucosa and nasal polyps. *Clin. Exp. Allergy* 25, 607.
- Mygind N. (1999) Advances in the medical treatment of nasal polyps. *Allergy* 54, Suppl. 53, 12.
- Mygind N. i in. (1975) Treatment of nasal polyps with intranasal beclomethasone dipropionate aerosol. *Clin. Allergy* 5, 159.
- Phelan M.C. (1989) Beclomethasone mania. *Br. J. Psychiatry* 155, 871.
- Physicians desk reference. Wyd. 52. Montvale, NJ, Medical Economics Publishing (1998).
- Puolijoki H. i in. (1991) Does high dose inhaled beclomethasone (BDP) affect calcium metabolism? *Eur. Respir. J.* 4, 483.
- Ruhno J. i in. (1990) A double-blind comparison of intranasal budesonide with placebo for nasal poliposis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 86, 946.
- Schoelzel E. (1985) Nasal sprays and perforation of the nasal septum. *JAMA* 253, 2046.
- Shaw N.J., Edmunds A.T. (1986) Inhaled beclomethasone and oral candidiasis. *Arch. Dis. Child.* 61,788.
- Soderberg-Warner M. (1984) Nasal septal perforation associated with topical corticosteroid therapy. *J. Pediatr.* 105, 840.
- Sorensen H. i in. (1997) Histology of nasal polyps of different aetiology. *Rhinology* 15, 121.
- Toogood J.H. (1998) Side effects of inhaled glucocorticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102, 705.
- Toogood J.H. i in. (1998) Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 65, 145.
- Tos M. i in. (1998) Efficacy of an aqueous and a powder formulation of nasal budesonide compared in patients with nasal polyps. *Am. J. Rhinol.* 12, 189.
- Tremblay G.M. i in. (1997) Myofibroblasts in nasal polyps: regulation by topical steroids. *Can. Resp. J.* 4, 205.
- Tsai M.J., O'Malley B. W. (1994) Molecular mechanism of action of steroid/thyroid receptor superfamily. *Ann. Rev. Biochem.* 63, 451.
- Vargas R. i in. (1998) Effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray versus oral prednisone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Alergy Clin. Immunol.* 102, 191.
- Virolainen E., Puhakka H. (1980) The effect of intranasal beclomethasone dipropionate on the recurrence of nasal polyps after ethmoidectomy. *Rhinology* 18, 9.
- Wallberg A.E. i in. (1999) Histone acetyltransferase complexes can mediate transcriptional activation by the major glucocorticoid receptor activation domain. *Mol. Cell. Biol.* 37, 9586.
- Walsh G.M., Wardlaw A.J. (1997) Dexamethasone inhibits prolonged survival and autocrine granulocyte-macrophage colony-stimulating factor production by human eosinophils cultured on laminin or tissue fibronectin. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 208.
- Wilson A. i in. (1998) Effects of intranasal corticosteroids on adrenal, bone, and blood markers of systemic activity in allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102,598.
- Xaubert A. i in. (1994) Comparison of the role of nasal polyps and normal nasal mucosa epithelial cells on in vitro eosinophil survival. Mediation by GM-CSF and inhibition by dexamethasone. *Clin. Exp. Allergy* 24, 307.

Wydanie sponsorowane przez firmę



GlaxoSmithKline

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

© Wydawca: Wydawnictwo EGERIA B. Krzeska. 02-218 Warszawa 124, skr. poczt. 60

Ilustracja na okładce: P. Szadkowski. Redaktor: mgr Grażyna Gołąb. Opracowanie graficzne, skład i łamanie: M-art, tel.739 88 24.

