

syllabus

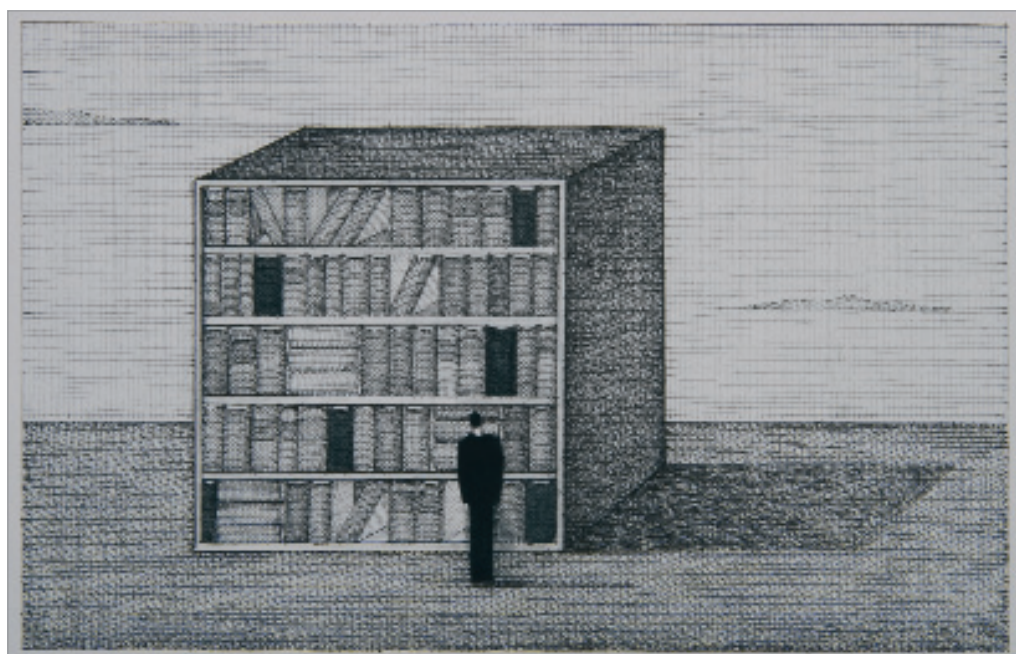
otorynolaryngologiczny

WYDANIE SPECJALNE • marzec 2008

BEZPIECZEŃSTWO GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW DONOSOWYCH

lek. Marek Postuła

prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska



BEZPIECZEŃSTWO GLIKOKORTYKOSTEROIDÓW DONOSOWYCH

lek. Marek Postuła^{1,2}, prof. dr hab. med. Bożena Tarchalska-Kryńska¹

SAFETY OF INTRANASAL CORTICOSTEROIDS

Intranasal steroids (INSs) are established as first-line treatment for allergic rhinitis. Extensive use of INSs with few reported adverse events supports the safety of these medications. Systemic bioavailability of INSs, by way of nasal and intestinal absorption, can be substantial; but current INSs vary significantly in their degree of first-pass hepatic inactivation and clearance from the body of the swallowed drug. However, issues related to the safety of intranasal steroids continue to generate debate and confusion among clinicians. Consequently, there is often reluctance and uncertainty in prescribing these effective agents for the treatment of perennial and seasonal allergic rhinitis. Issues of particular concern are whether intranasal steroids adversely affect various homeostatic systems, influence growth and bone metabolism, and compromise ocular function. Nevertheless, the prescription of more potent INSs for consistent and more prolonged use to younger and older patients, often in combination with inhaled corticosteroids, justifies the careful examination of their potential adverse systemic effects. An extensive review of the literature overwhelmingly supports the assertion that intranasal steroids are safe in prescribed doses and should allay the misconceptions regarding their appropriate use in the management of allergic rhinitis.

Key words:

intranasal steroids, metabolism, adverse effects, safety

PRACA RECENZOWANA

¹ Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Członkowski
ul. Krak. Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa

² I Katedra i Klinika Kardiologii AM w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Grzegorz Opolski
ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

Glikokortykosteroidy są obecnie najbardziej skuteczną grupą leków stosowanych w terapii alergicznego nieżytu nosa. Dostępne są następujące leki do stosowania miejscowego (donosowego): dipropionian beklometazonu, budesonid, propionian flutikazonu, pirośluzan mometazonu i acetonid triamcinolonu. Donosowe glikokortykosteroidy są u części chorych bardziej skuteczne niż leki przeciwhistaminowe, stosowane doustnie i miejscowo. Hamują one wszystkie objawy sezonowego nieżytu nosa oraz przywracają węch. Wieloletnie doświadczenie stosowania glikokortykosteroidów w postaci donosowej spowodowało, że leki te są uważane za względnie bezpieczne, a ich działanie ogólnoustrojowe jest niewielkie. Nadal pozostają jednak pewne wątpliwości, związane przede wszystkim z pojawianiem się nowszych preparatów o większej sile działania. Coraz częściej glikokortykosteroidy donosowe są stosowane u dzieci oraz osób w wieku podeszłym, a te grupy wiekowe są szczególnie narażone na niewielkie zmiany stężenia kortyzolu oraz związane z tym zaburzenia wzrostu oraz metabolizmu kostnego. Wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa steroidoterapii donosowej wiążą się z równoczesnym podawaniem glikokortykosteroidów w innej postaci. Pewne obawy dotyczą zmiennego unaczynienia błony śluzowej nosa, co może wpływać na ich biodostępność.

Mechanizm działania glikokortykosteroidów

Działanie przeciwzapalne glikokortykosteroidów zależy od ich reakcji ze swoistymi, powszechnie występującymi w komórkach receptorami. Receptory steroidowe (GR) znajdują się w cytoplazmie komórek w postaci nieaktywnej. W pojedynczej komórce jest ich przeciętnie od 6000 do 12 000.

Proces aktywacji GR początkuje połączenie cząsteczki steroidu ze specyficznym receptorem i stworzenie kompleksu receptor-steroid. Efektem jest powstanie formy homodimerycznej GR oraz

jej połączenia z sekwencjami palindromowymi DNA. Receptor ten jest zbudowany 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 egzonów. Do tej pory zidentyfikowano dwie izoformy tego receptora: aktywną alfa oraz nieaktywną beta. Niepobudzony receptor wchodzi w skład kompleksu białkowego, który tworzą dwie cząsteczki hsp90 oraz inne białka należące do grupy białek szoku termicznego. Po związaniu hormonu w receptorze zachodzą zmiany konformacji, umożliwiające odłączenie części hsp od reszty kompleksu. W konsekwencji następuje hiperfosforylacja oraz translokacja izoformy alfa receptora do jądra. W jądrze komórkowym kompleks steroid-receptor w postaci homodimeru pełni funkcję czynnika transkrypcyjnego, wiążącego specyficzne sekwencje DNA zwane elementami odpowiedzi na glikokortykosteroidy (ang. *glucocorticoid response elements* – **GRE**). 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 startowego jest ważnym czynnikiem warunkującym odpowiedź różnych komórek na działanie steroidów (Tsai i O'Malley 1994). Glikokortykosteroidy wywierają pośredni lub bezpośredni wpływ na transkrypcję docelowych genów. Liczba genów, których transkrypcja jest bezpośrednio przez nie regulowana, waha się pomiędzy 10 a 100 w pojedynczej komórce. Mogą one hamować proces syntezy białek, destabilizując mRNA przez zwiększenie transkrypcji specyficznej rybonukleazy, która rozkłada mRNA (Muller i Renkawitz 1991).

Ważną rolę w przeciwwzapalnym działaniu glikokortykosteroidów odgrywa ich wpływ na inne czynniki transkrypcyjne, które pełnią istotną funkcję w regulacji ekspresji genów. Zalicza się do nich czynniki transkrypcyjne AP-1 (ang. *activator protein*) oraz NF-kB. AP-1 występuje w formie kompleksu białkowego składającego się z dimerów utworzonych przez białka należące do rodziny białek Fos i Jun. NF-kB jest czynnikiem transkrypcyjnym o budowie podobnej do AP-1, który w komórce wiąże się ze specyficznym inhibitorem – białkiem IκB. Czynniki te są odpowiedzialne za antagonizowanie działania glikokortykosteroidów na poziomie transkrypcji genów (Auphan i in. 1995).

Hamowanie syntezy cytokin zależy od bezpośredniej interakcji GR z nGRE, znajdującymi się w regionie promotorowym genów. Sekwencje nGRE nie występują we wszystkich regionach promotorowych, co dowodzi, że istnieje również pośredni sposób hamowania transkrypcji tych genów. Glikokortykosteroidy wywierają swój wpływ przeciwwzapalny przez hamowanie wytwarzania takich cytokin prozapalnych, jak Il-1, Il-2, receptora dla Il-2, czynnika martwicy nowotworów oraz wielu innych czynników stymulujących wzrost kolonii komórkowych, jak na przykład Il-3 (Reed i in. 1986, Umland i in. 1997).

Efektorem zablokowania syntezy cytokin jest zahamowanie napływu komórek zapalnych do miejsc docelowych oraz ich aktywacji, jak również supresja fazy biochemicznej reakcji zapalnej zależnej od mediatorów tej reakcji. Nawet w niewielkich stężeniach glikokortykosteroidy blokują syntezę wielu enzymów biorących udział w reakcji zapalnej. Należą do nich wytwarzane przez makrofagi: elastaza, kolagenaza oraz aktywator plazminogenu. 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 nabłonku błony śluzowej oraz w warstwie podśluzówkowej stwierdza się redukcję liczby mastocytów, makrofagów, limfocytów T, eozynofilów. Ponadto hamują proliferację limfocytów oraz opóźniają reakcję alergiczną, w której limfocyty odgrywają kluczową rolę. 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. Rola tych cytokin polega między innymi na inicjowaniu, podtrzymywaniu aktywacji eozynofilów oraz hamowaniu ich apoptozy. (Oddera i in. 1995, Barnes 1996).

Właściwości farmakokinetyczne glikokortykosteroidów donosowych

Poszczególne glikokortykosteroidy donosowe (ang. *intranasal steroids*, **INS**) różnią się między sobą wieloma parametrami farmakologicznymi, które decydują o sile ich działania, zdolności przenikania do tkanek docelowych, powinowactwie w stosunku do receptora glikokortykosteroidowego, biodostępności systemowej oraz odpowiedzi klinicznej na zastosowane leczenie. Profil bezpieczeństwa tych leków zależy głównie od absorpcji z miejsca podania, siły miejscowego działania, rozpuszczalności w tłuszczach oraz biodostępności ogólnoustrojowej. Glikokortykosteroidy donosowe

ulegają absorpcji do krążenia systemowego z błony śluzowej nosa. Ilość leku wchłaniana tą drogą zależy przede wszystkim od stanu błony śluzowej, stopnia jej ukrwienia czy obecności obrzęku. Około 50% dawki glikokortykosteroidów donosowych przedostaje się do krążenia w wyniku połknięcia leku i jego absorpcji z przewodu pokarmowego. Z tego powodu parametrem decydującym o istotnym z klinicznego punktu widzenia działaniu ogólnoustrojowym tych leków jest również ich biodostępność po podaniu doustnym (Edsbäcker 1985, Allen 2003).

Efekt ogólnoustrojowy glikokortykosteroidów donosowych zależy od efektywności metabolizmu leku podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Im jest on większy, tym mniejsza jest ogólnoustrojowa biodostępność leku, a co za tym idzie – mniejsze działanie systemowe.

Ważnym parametrem istotnie wpływającym na działanie ogólnoustrojowe glikokortykosteroidów donosowych jest ich zdolność do rozpuszczania w tłuszczach. Duża lipofilność zwiększa stopień wchłaniania glikokortykosteroidów donosowych do błony śluzowej nosa, przyspiesza ten proces, zwiększa kumulację leku w tkankach oraz przyczynia się do łatwiejszego wiązania się z receptorem glikokortykosteroidowym w cytozolu komórki docelowej (Corren 1999, Allen 2000). Siła działania poszczególnych glikokortykosteroidów donosowych zależy w dużym stopniu od lipofilności. Największą lipofilnością odznacza się mometazon oraz flutikazon, mniejszą budesonid, triamcinolon oraz flunizolid (Johnson 1998).

Siłę działania glikokortykosteroidów miejscowych ocenia się na podstawie testu McKenziego, za pomocą którego mierzy się stopień zblednięcia skóry w wyniku skurczu naczyń krwionośnych (McKenzie 1962). Największą siłą działania spośród obecnie dostępnych glikokortykosteroidów donosowych wyróżniają się flutikazon i mometazon (Johnson 1998). Jednak wyniki testu McKenziego mają ograniczone zastosowanie w przewidywaniu działania przeciwzapalnego glikokortykosteroidów. Dobrym wykładnikiem oceniającym właściwości przeciwzapalne glikokortykosteroidów donosowych okazało się oznaczanie poziomu IL-4, IL-5 oraz IFN γ – cytokin wydzielanych przez komórki CD4+ (Umland 1997). W badaniu wykorzystującym tę metodę największe właściwości przeciwzapalne miały flutikazon oraz mometazon, wykazujące podobną efektywność, która była większa w porównaniu z innymi ocenianymi glikokortykosteroidami donosowymi (beklometazonem, budesonidem, triamcinolonem, betametazonem).

Obecnie najlepszym parametrem, na podstawie którego ocenia się siłę działania poszczególnych glikokortykosteroidów donosowych, jest ich powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego. Steroidy donosowe można ustawić w kolejności od największego do najmniejszego powinowactwa wobec receptora glikokortykosteroidowego w następujący sposób: mometazon, flutikazon, budesonid, triamcinolon oraz deksametazon. Różnice pomiędzy poszczególnymi glikokortykosteroidami w sile ich działania nie muszą przekładać się na skuteczność kliniczną.

Cechy farmakokinetyczne glikokortykosteroidów powodują, że krzywa zależności dawka – reakcja (odpowiedź kliniczna) po osiągnięciu określonej dla danego preparatu wartości ma przebieg dość płaski, co oznacza, że dalsze zwiększanie dawki nie poprawia istotnie skuteczności klinicznej, a może jedynie zwiększać działania niepożądane. Możliwość wystąpienia tych działań wydaje się istotnym ograniczeniem powszechnego stosowania glikokortykosteroidów, mimo sprecyzowanych wskazań do ich podawania w chorobach zapalnych o podłożu alergicznym (Kelly 2003).

Biodostępność ogólnoustrojowa poszczególnych glikokortykosteroidów miejscowych zależy przede wszystkim od wspomnianych już parametrów, takich jak np. absorpcja leku z błony śluzowej nosa, a także od stopnia wchłaniania z błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz stopnia metabolizmu w czasie pierwszego przejścia przez wątrobę. Flutikazon oraz budesonid odznaczają się wysokim stopniem metabolizmu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Badania nad właściwościami farmakokinetycznymi poszczególnych glikokortykosteroidów donosowych wykazały, że nowsze związki mają istotnie mniejszą biodostępność. Flutikazon oraz mometazon w postaci donosowej mają najniższą dostępność ogólnoustrojową (poniżej 2% dla flutikazonu oraz poniżej 1% dla mometazonu) spośród wszystkich steroidów donosowych (Richards 2000, Lumry 1999, Daley-Yates 1998). Biodostępność donosowych preparatów budesonidu wynosi 34%, a flunizolidu 49%, natomiast beklometazonu około 44% (Pakes 1980). Dla porównania w tabeli przedstawiono zestawienie biodostępności glikokortykosteroidów po podaniu doustnym oraz w postaci donosowej.

Metabolizm

Wątroba jest głównym miejscem metabolizmu glikokortykosteroidów. Przemiana do nieaktywnych metabolitów odbywa się poprzez system enzymów mikrosomalnych wątroby,

w którego skład wchodzi: izoenzymy cytochromu P-450, reduktaza NADPH, cząsteczki tlenu oraz NADPH. Efekt pierwszego przejścia przez wątrobę jest odpowiedzialny za inaktywację steroidów, które wchłonęły się z przewodu pokarmowego, tym samym zapobiegając działaniu ogólnoustrojowemu glikokortykosteroidów donosowych. Ze względu na kluczową rolę układu cytochromu P-450 w metabolizmie steroidów, leki indukujące ten układ powodują przyspieszenie ich metabolizmu, natomiast leki hamujące działanie tego układu wydłużają okres półtrwania glikokortykosteroidów.

W przypadku stosowania innych leków metabolizowanych przez układ cytochromu P-450 należy pamiętać, że same glikokortykosteroidy mają wpływ stymulujący na enzymy mikrosomalne.

Obecnie stosowane glikokortykosteroidy donosowe w porównaniu z lekami doustnymi charakteryzują się znacznie większym stopniem metabolizmu podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Pewne różnice w stopniu metabolizmu wątrobowego istnieją także pomiędzy poszczególnymi glikokortykosteroidami donosowymi.

Dawkowanie glikokortykosteroidów donosowych

Zalecane dawki beklometazonu w terapii alergicznego nieżytu nosa u dorosłych wynoszą 200–400 µg/dobę. Według zaleceń u dzieci powinno się stosować odpowiednio mniejsze dawki. W przeprowadzonych badaniach kontrolnych wykazano, że flunizolid w dawce 200 µg/dobę jest tak samo skuteczny w leczeniu alergicznego nieżytu nosa jak 400 µg/dobę beklometazonu. W dwóch badaniach okazało się, że flutikazon w dawce 200 µg/dobę podawany raz dziennie jest tak samo skuteczny jak beklometazon stosowany dwa razy na dobę w dawce 168 µg. Inni badacze natomiast wykazali większą skuteczność flutikazonu podawanego dwa razy na dobę w dawce 200 µg/dobę w porównaniu z budesonidem podawanym w taki sam sposób. W kilku pracach wykazano większą skuteczność terapeutyczną leczenia alergicznego nieżytu nosa budesonidem niż beklometazonem stosowanym w takich samych dawkach (Mygind i Lund 1996)

Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza

Zahamowanie osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA) należy do poważniejszych zaburzeń wywołanych przez podawanie glikokortykosteroidów. Powodują one zahamowanie osi HPA w wyniku zmniejszenia wytwarzania adrenokor-

tykotropiny (ACTH), będącego następstwem sprzężenia zwrotnego ujemnego, którego wynikiem jest zmniejszenie wytwarzania kortyzolu. Długotrwała glikokortykosteroidoterapia może w konsekwencji doprowadzić do nieodwracalnego zaniku nadnerczy.

Stopień zahamowania osi HPA zależy głównie od dawki leku, czasu trwania terapii, częstości dawek, pory dnia oraz drogi podawania leku. Badania dotyczące ogólnoustrojowego wpływu glikokortykosteroidów skupiają się na ich działaniu na oś HPA (Lipworth 1999). W testach oceniających ten wpływ stosuje się oznaczenia kortykotropiny, hormonów uwalniających kortykotropinę lub też podawanie syntetycznych analogów, pozwalające ocenić czynnościową rezerwę rdzenia nadnerczy w warunkach stresowych (test z tetrakozatryną, metyraponem). Czułymi testami oceniającymi biodostępność poszczególnych preparatów steroidowych, a co za tym idzie ich działanie systemowe, są oznaczenie podstawowego stężenia kortyzolu w osoczu oraz jego wydalania z moczem. Najczęściej stosowany jest pomiar osoczkowego stężenia kortyzolu w godzinach rannych. Jednokrotny pomiar jest jednak najmniej czułym testem. Wielokrotne powtórzenie oznaczeń pozwala wykryć nawet niewielkie zmiany podstawowego wydzielania kortyzolu. Należy jednak pamiętać, że tego typu zmiany często nie wywołują żadnych klinicznych skutków ani nie zaburzają w znacznym stopniu działania osi HPA.

Większą czułością odznacza się test oparty na pomiarze 24-godzinnego wydalania kortyzolu w warunkach podstawowych oraz po stymulacji tetrakozatryną. Tetrakozatryna jest syntetyczną postacią kortykotropiny, podobną do kozyntropiny. Testy stymulacyjne opierają się na ocenie czynności rezerwowej nadnerczy. Po podaniu analogu ACTH w przypadku niewydolności nadnerczy nie stwierdza się wzrostu kortyzolemii. Testy z wykorzystaniem analogów ACTH są przydatne do oceny ogólnoustrojowego działania steroidów, natomiast w ocenie biodostępności leków mają ograniczone zastosowanie. Wynika to z niewielkiego wpływu glikokortykosteroidów podawanych donosowo na wyjściową funkcję osi HPA. W badaniach, w których używano testów stymulacji za pomocą standardowych dawek ACTH, nie wykazano istotnego wpływu INS u dorosłych z zapaleniem błony śluzowej nosa na oś HPA (Cave i in. 1999).

Glikokortykosteroidy donosowe w leczeniu alergicznego nieżytu nosa są stosowane w niewielkich dawkach (zalecane dawki dla beklometazonu oraz flutikazonu to 400 µg).

Ponad 50% dawki leku zostaje połknięte i ulega metabolizmowi podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Z tej przyczyny rzeczywista ilość leku wchłoniętego z błony śluzowej nosa pozostaje niewielka. Większa lipofilność, większa siła działania nowszych preparatów oraz zmienne unaczynienie błony śluzowej nosa powodują, że wywołanie działań ogólnoustrojowych jest możliwe nawet przy tak małych dawkach (Lipworth i Seckl 1997).

Większość danych wskazuje na brak istotnego wpływu INS na działanie osi HPA. W dostępnych pracach istnieją sprzeczne informacje dotyczące związku pomiędzy porą przyjmowania INS a zahamowaniem osi HPA. W kilku pracach zauważono, że podanie INS w późnych godzinach popołudniowych lub wieczornych powoduje zmniejszenie stężenia kortyzolu w nocy. W pracy oceniającej zahamowanie u zdrowych ochotników osi HPA pod wpływem donosowej postaci budesonidu lub beklometazonu podawanych raz dziennie w porze wieczornej lub dwa razy dziennie w dawkach 200, 400 lub 800 µg/dobę stwierdzono zmniejszenie wydalania wolnego kortyzolu z moczem. Stosowanie steroidów donosowych w godzinach porannych nie wpływa znacząco na obniżające się stężenie kortyzolu w ciągu dnia. Niskie stężenia steroidów egzogennych w godzinach wieczornych po podaniu rano nie powodują zatem zmian w funkcjonowaniu osi HPA (Wihl 1997).

W kilku pracach z użyciem testów opartych na ocenie funkcji podstawowej układu HPA nie wykazano istotnego wpływu INS podawanych raz dziennie na jego funkcjonowanie. W jednym z badań Wilson i in. poddali ocenie wpływ steroidów donosowych na podstawowe stężenie kortyzolu w osoczu oraz jego wydalanie z moczem u 20 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa randomizowanych do grupy otrzymującej 200 µg budesonidu, 200 µg mometazonu, 220 µg triamcinolonu lub do grupy otrzymującej placebo. W oznaczeniach wykonanych po siedmiu dniach od ostatniej dawki leków nie stwierdzono istotnych różnic między poszczególnymi grupami. W celu zwiększenia wiarygodności wyników skorygowano stężenia wolnego kortyzolu w moczu na podstawie klirensu kreatyniny. Ta sama grupa badaczy nie stwierdziła również hamującego wpływu INS na oś HPA w badaniu przeprowadzonym u 16 zdrowych ochotników, w którym ocenie poddano wpływ 200 µg flutikazonu, 220 µg triamcinolonu, 336 µg beklometazonu oraz placebo. Pacjenci otrzymywali leki w godzinach porannych przez cztery kolejne dni. Funkcjonowanie osi HPA oceniano na podstawie stężenia korty-

zolu w porannej zbiórce moczu, skorygowanego klirensiem kreatyniny, oraz na podstawie dynamicznego testu stymulacyjnego z zastosowaniem analogów ACTH w niewielkich dawkach (Wilson i in. 1998). Zastosowanie niewielkich dawek ACTH (0,5 µg) w testach opartych na stymulacji zwiększa czułość testu oraz prawdopodobieństwo wykrycia zahamowania funkcji nadnerczy w porównaniu z testem z użyciem standardowych dawek ACTH (250 µg) (Broide i in. 1995). W badaniu Bacherta i in. 23 ochotników randomizowano do grupy otrzymującej przez cztery dni 200 µg triamcinolonu, 200 µg flutikazonu lub do grupy placebo. Oznaczenia kortyzolu w porannej zbiórce moczu wykonano po 7 oraz 14 dniach od zakończenia podawania leków. Nie stwierdzono w badanej grupie zmniejszenia stężenia kortyzolu w moczu oraz żadnych zmian osoczowych stężeń kortyzolu w teście z ACTH (Bachert i in. 2002).

W innych pracach z zastosowaniem stymulacji za pomocą analogów ACTH również nie wykazano istotnego wpływu INS na aktywność osi HPA. Vargas i in. oceniali u 105 pacjentów z alergicznym nieżytem nosa wpływ 200 µg flutikazonu podawanego donosowo raz na dobę, 400 µg flutikazonu podawanego w dwóch dawkach dobowych oraz prednizonu w postaci doustnej stosowanego w dawkach 7,5 i 15 mg/dobę. W grupach otrzymujących flutikazon nie stwierdzono zmienionej odpowiedzi osi HPA na test stymulacyjny z użyciem kozyntropiny. Natomiast u pacjentów otrzymujących prednizon wykazano zahamowanie odpowiedzi ze strony osi HPA z użyciem tego testu w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo ($p < 0,05$). U pacjentów randomizowanych do grupy 400 µg flutikazonu podawanego dwa razy na dobę, czyli dawki przekraczającej czterokrotnie dawki rekomendowane dla osób dorosłych, obserwowano istotne obniżenie stężenia kortyzolu wydalanego z moczem ($p < 0,05$) (Vargas i in. 1998).

W innych badaniach, w których również stosowano dawki przekraczające rekomendowane dawki terapeutyczne, wykazano nieznaczny wpływ INS na oś HPA. W jednym z badań, w którym oceniano 24-godzinne pomiary stężenia kortyzolu w osoczu oraz jego wydalanie z moczem po zastosowaniu mometazonu w dawkach przekraczających 20-krotnie stosowane dawki (1–4 mg), nie stwierdzono hamującego wpływu na oś HPA (Brannan i in. 1996). Podobnie nie wykazano istotnego zahamowania osi HPA po zastosowaniu 200 µg/dobę flutikazonu oraz mometazonu w dawkach 200 µg/dobę oraz 400 µg/dobę podawanych przez 5 tygodni (Brannan i in. 1997).

Glikokortykosteroidy donosowe u dzieci

Dużym problemem terapeutycznym jest stosowanie glikokortykosteroidów u dzieci. Dostępne badania wskazują, że profil bezpieczeństwa steroidów donosowych u dzieci jest podobny jak u dorosłych. W trwającym rok badaniu oceniającym wpływ donosowej postaci mometazonu w dawce 100 µg/dobę na wzrost u dzieci test z kozyntropiną, który wykonano na początku badania oraz po 26 oraz 52 tygodniach, nie wykazał zahamowania osi HPA (Schenkel i in. 1999). U dzieci przyjmujących z powodu alergicznego nieżyty nosa beklometazon (336 µg/dobę), triamcinolon (220 i 440 µg/dobę), mometazon (100 µg/dobę) nie stwierdzono zaburzeń dotyczących funkcjonowania osi HPA w teście z kozyntropiną (Nayak i in. 1998, Rachelefsky i in. 1998). Podobnie badanie Skonera i in. nie wykazało hamującego wpływu 168 µg beklometazonu stosowanego u dzieci dwa razy na dobę na stężenie kortyzolu w osoczu oraz wynik testu stymulacyjnego z kozyntropiną (Skoner i in. 2000). Oceniając wpływ siedmiodniowej terapii mometazonem w dawce 200 µg/dobę u dzieci w wieku od 6 do 12 lat, nie stwierdzono zmian stężenia kortyzolu w osoczu oraz jego wydalania z moczem. Podobne wyniki otrzymano u młodszych dzieci (od 3. do 5. roku życia) leczonych przez 14 dni (Brannan 1997). Wyniki przedstawionych badań wskazują na wysoki profil bezpieczeństwa terapii steroidami donosowymi u dzieci.

Należy pamiętać, że wyniki te wskazują raczej na systemowe działanie tych steroidów, a nie na istotne klinicznie zaburzenia funkcji nadnerczy.

Uwagę zwracają opisy przypadków niewydolności nadnerczy u dzieci po terapii glikokortykosteroidami donosowymi. Perry i in. opisali 9 przypadków niewydolności nadnerczy u dzieci przyjmujących preparaty zawierające steroidy donosowe. W czterech przypadkach stwierdzono cechy zespołu Cushinga, trzem kolejnym towarzyszyły zaburzenia wzrostu, a dwa przypadki zdiagnozowano podczas testów oceniających funkcje przysadki. W czterech przypadkach u dzieci występowały zespoły dysmorfologii (m.in. zespół Downa i Teacher-Collinsa). Pacjenci przyjmowali różne preparaty glikokortykosteroidów (betametazon, budesonid, beklometazon, flunizolid), a w czterech przypadkach jednocześnie stosowano leczenie wziewnymi steroidami z powodu towarzyszącej astmy (Perry i in. 2002).

W bazie ADROIT Cave i in. odnaleźli sześć przypadków niewydolności nadnerczy związanych ze stosowaniem glikokortykosteroidów

donosowych. Pięciu pacjentów przyjmowało betametazon przez rok lub krócej, a jeden leczony był beklometazonem. U pięciu chorych stwierdzono typowe cechy zespołu Cushinga (Cave i in. 1999).

Podsumowując, wydaje się, że obecnie stosowane preparaty glikokortykosteroidów donosowych w dawkach terapeutycznych wywierają niewielki wpływ na oś HPA. Należy jednak pamiętać o istniejących różnicach, takich jak biodostępność leku po podaniu doustnym (na przykład połkniętego w trakcie aplikacji), które mogą przyczyniać się do różnic wyrażonych stopniem zahamowania podstawowej funkcji osi HPA.

Preparaty donosowe zaleca się obecnie przyjmować raz dziennie, zwłaszcza jeśli do osiągnięcia pożądanego efektu terapeutycznego wymagane są ich wysokie dawki. Takie dawkowanie ma nieznaczny wpływ na oś HPA. Należy jednak brać pod uwagę, że zahamowanie osi HPA może wystąpić w przypadku jednoczesnego stosowania steroidów donosowych oraz steroidów w postaci wziewnej czy innych postaci miejscowych. W badaniach eksperymentalnych wykazano, że największe zahamowanie osi HPA występuje we wczesnych godzinach rannych (godz. 3 rano). Biorąc pod uwagę parametry farmakokinetyczne, steroidy donosowe powinno się podawać optymalnie pomiędzy godziną 16 a 18. Pozwala to zminimalizować niekorzystne oddziaływanie na oś HPA (Meibohm i in. 1997).

Wpływ glikokortykosteroidów na wzrost oraz na metabolizm tkanki kostnej

Wśród potencjalnych działań niepożądanych glikokortykosteroidów donosowych wymienia się ich wpływ na zahamowanie wzrostu u dzieci oraz metabolizm tkanki kostnej. Uzasadnieniem obaw przed stosowaniem preparatów donosowych są doniesienia na temat zahamowania wzrostu lub jego spowolnienia w wyniku przewlekłej steroidoterapii doustnej. Obciążenie organizmu egzogennymi steroidami może w różny sposób upośledzać procesy wzrostu. Nie udało się jednoznacznie ustalić mechanizmu odpowiedzialnego za to ogólnoustrojowe działanie niepożądane. Do tej pory lepiej scharakteryzowano zahamowanie pod wpływem glikokortykosteroidów wydzielania hormonu wzrostu (GH), zmniejszenie aktywności czynnika podobnego do insuliny typu 1 (ang. *insulin-like growth factor-1*, IGF-1), zmniejszenie ekspresji receptorów dla hormonu wzrostu czy wytwarzania kolagenu. Postuluje się także znaczenie bezpośredniego zahamowania osi HPA czy zahamowanie hormonu pobudzającego wydzielanie GH (GHRH).

W opublikowanych dotychczas badaniach nie ustalono jednoznacznie wpływu INS na zahamowanie procesu wzrostu oraz osiągnięcie ostatecznej wysokości w wieku dojrzałym. Wynika to przede wszystkim z trudności zaplanowania oraz przeprowadzenia takiego badania, które w wiarygodny sposób oceniałoby oddziaływanie INS na osiągnięcie ostatecznej wysokości. Do oceny wpływu glikokortykosteroidów donosowych na zahamowanie wzrostu wykorzystuje się badania krótkoterminowe (<6 miesięcy), średnioterminowe (>12 miesięcy) oraz długoterminowe, trwające powyżej 3 lat. Wzrost oraz jego zmiany są mierzone za pomocą knemometrii oraz stadiometrii.

Knemometria polega na dokładnym pomiarze długości kości podudzia. Badanie to jest wykorzystywane do oceny wpływu leczenia na wzrost w krótkim czasie (typowo do 3 miesięcy). Wadą tego badania jest brak związku krótkoterminowych zaburzeń wzrostu z jego oceną długoterminową (Wolthers i Pedersen 1994). W badaniu porównującym wpływ donosowej postaci budesonidu w dawce 400 µg, metyloprednizolonu podawanego domięśniowo w dawce 60 mg oraz terfenadyny podawanej doustnie wzrost oceniano za pomocą knemometrii przed rozpoczęciem leczenia oraz po jego zakończeniu. W obydwu randomizowanych grupach po steroidoterapii wykazano spowolnienie wzrostu (Wolthers i Pedersen 1993). Skoner i in. wykorzystali pomiary knemometryczne do oceny wpływu triamcinolonu w dawkach 200 µg lub 400 µg, 200 µg flutikazonu oraz placebo u 49 dzieci w wieku od 4 do 10 lat. Badanie to nie potwierdziło wpływu steroidów donosowych na zahamowanie wzrostu w żadnej z badanych grup (Skoner i in. 2001). W badaniu z podwójną ślepą próbą 22 dzieci randomizowano do grupy otrzymującej budesonid w dawce 400 µg, mometazon w dawkach 100 lub 200 µg oraz placebo. Po dwóch miesiącach od zaprzestania dwutygodniowej terapii nie zaobserwowano zahamowania wzrostu. W grupie otrzymującej 100 µg mometazonu stwierdzono nawet szybszy wzrost w porównaniu z grupą budesonidu oraz placebo (Agertoft i in. 1999). Należy zaznaczyć, że badania oparte na ocenie krótkoterminowych zmian wzrostu nie są wiarygodne, gdyż do prawidłowej oceny wpływu leczenia na wzrost konieczna jest przynajmniej roczna obserwacja (Lipworth 1999, Allen 2000).

Stadiometria jest metodą pomiaru wzrostu w pozycji stojącej, pozwalającą ocenić wzrost w dłuższym przedziale czasu. Skoner i in. przeprowadzili trwające rok wielośrodkowe, rando-

mizowane, kontrolowane placebo badanie w grupie dzieci od 6. do 10. roku życia z alergicznym nieżytem nosa, w którym wykorzystano jako metodę pomiaru wzrostu stadiometrię. W grupie przyjmującej beklometazon dwa razy dziennie w dawce 168 µg stwierdzono mniejsze tempo wzrostu w porównaniu z grupą placebo. Różnice wzrostu obserwowano już po pierwszym miesiącu trwania badania, a największe różnice wykazano pod koniec badania (5,0 vs 5,9 cm). Jednocześnie oceniano badaną grupę pod kątem zahamowania osi HPA, mierząc stężenie wolnego kortyzolu w osoczu oraz wykonując test stymulacyjny z kozyntropiną, nie wykazując różnic pomiędzy badanymi (Skoner i in. 2000). W podobnie zaplanowanym badaniu z podwójną ślepą próbą z zastosowaniem stadiometrii randomizowano dzieci w wieku od 3 do 9 lat z alergicznym nieżytem nosa do grupy otrzymującej 100 µg mometazonu dziennie lub do grupy otrzymującej placebo. Po roku stosowania leczenia nie stwierdzono zahamowania oraz spowolnienia wzrostu w obydwu grupach (Schenkel i in. 2000).

Wpływ donosowej postaci flutikazonu oceniano w badaniu z podwójną ślepą próbą, przeprowadzonym w grupie 150 dzieci w wieku od 3,5 do 9 lat. W porównaniu z placebo nie stwierdzono istotnych różnic w grupie otrzymującej 200 µg flutikazonu na dobę przez okres roku (Allen i in. 2002).

Przytoczone wyniki wskazują na konieczność przeprowadzenia prospektywnych, długoterminowych badań. Konieczna wydaje się również ocena wpływu steroidoterapii donosowej u dzieci przyjmujących glikokortykosteroidy w postaci wziewnej. Dostępne wyniki badań długoterminowych opierają się głównie na danych z badań retrospektywnych. Mansfield i Mendoza przedstawili wyniki retrospektywnego badania 60 dzieci w wieku od 24 do 117 miesięcy, które przyjmowały przez średnio 36 miesięcy beklometazon w postaci donosowej. Po zastosowaniu siatki centylowej nie stwierdzono istotnych zaburzeń wzrostu w badanej grupie (Mansfield i Mendoza 2002). Z badania wynika, że pewne przejściowe zaburzenia wzrostu mogą występować w początkowym okresie leczenia steroidami donosowymi.

Podobne zjawisko stwierdzono w badaniach nad zaburzeniami wzrostu u dzieci leczonych wziewnymi glikokortykosteroidami z powodu astmy. W prospektywnym badaniu, w którym uczestniczyło 211 dzieci chorych na astmę, przyjmujących średnio przez 9,2 lat wziewnie budesonid, nie stwierdzono zahamowania wzrostu po zakończeniu obserwacji. W pierwszym

roku badania wykazano istotne, ale przemijające zahamowanie wzrostu, które nie miało wpływu na osiągnięcie wzrostu docelowego (Agertoft i Pedersen 2000).

Wpływ glikokortykosteroidów w postaci donosowej na zahamowanie wzrostu wydaje się istotniejszym markerem ogólnoustrojowej bioaktywności niż ich hamujący wpływ na oś HPA. Dostępne informacje na temat steroidów w postaci wziewnej oraz donosowej zdają się potwierdzać przypuszczenia, że większa biodostępność, jak w przypadku beklometazonu, może się wiązać z większym stopniem zahamowania wzrostu w porównaniu z lekami o mniejszej biodostępności (mometazon, flutikazon) (Schenkel 2000). Aby w pełni potwierdzić te przesłanki teoretyczne, konieczne są dalsze długoterminowe badania, zwłaszcza dotyczące preparatów budesonidu i triamcinolonu. Na wyjaśnienie czekają ponadto zagadnienia dotyczące roli aktywnych metabolitów (na przykład beklometazonu) w procesie zahamowania wzrostu, liczby dawek leków stosowanych dziennie oraz wpływu siły działania leków w długoterminowym leczeniu. Obecnie wydaje się, że wszystkie dostępne steroidy donosowe są bezpieczne, a niewielki hamujący wpływ na wzrost nie ma znaczenia w odległej perspektywie.

Problemem podczas przyjmowania doustnych glikokortykosteroidów jest demineralizacja kości oraz osteoporoza. Zmniejszenie gęstości mineralnej kości może pojawić się w każdej grupie wiekowej i jest ściśle uzależnione od czasu trwania terapii oraz od stosowanej dawki leczniczej (Schimmer i Parker 2001). Duże obawy budzi wpływ steroidoterapii donosowej na metabolizm tkanki kostnej. Dotyczy to w głównej mierze dzieci, osób w podeszłym wieku, kobiet po okresie menopauzy, a także pacjentów przyjmujących równocześnie glikokortykosteroidy w innej postaci niż donosowa. Ci pacjenci należą do grup szczególnie narażonych na schorzenia związane z zaburzeniami metabolizmu tkanki kostnej. Niekorzystny wpływ glikokortykosteroidów na metabolizm tkanki kostnej jest uzależniony głównie od zaburzenia gospodarki wapniowej oraz wydzielania hormonów płciowych przez nadnercza. W wyniku hamowania osi podwzgórzowo-przysadkowej dochodzi do supresji wydzielania estrogenów oraz androgenów. Efektem jest zwiększony metabolizm tkanki kostnej, z przewagą procesów resorpcji oraz zmniejszonym odtwarzaniem kości. Glikokortykosteroidy wpływają na resorpcję i tworzenie tkanki kostnej przez zmianę aktywności osteoblastów oraz osteoklastów. Dochodzi do przewagi procesów resorpcji

tkanki kostnej oraz zwiększenia stężenia wapnia w moczu. Przewlekła steroidoterapia doprowadza do wzrostu aktywności osteoklastów oraz zwiększa stopień apoptozy osteoblastów. Zwiększenie wydalania wapnia z moczem oraz zahamowanie zależnego od witaminy D wchłaniania wapnia w jelitach powoduje zmniejszenie całkowitej ilości wapnia w organizmie oraz wtórną nadczynność przytarczyc. Wynikiem tych procesów jest zwiększone ryzyko złamań. Steroidy wziewne mają potwierdzony klinicznie wpływ na metabolizm kości, jednak stosowane w dawkach terapeutycznych używanych w leczeniu astmy nie wpływają na ryzyko złamań patologicznych i powstanie osteoporozy. Wpływ steroidoterapii miejscowej na metabolizm kostny mierzy się przez oznaczanie osocznego stężenia osteokalcyny, które dobrze koreluje z procesami tworzenia kości, czyli zwiększoną aktywnością osteoblastów (Canalis i Delany 2002, Israel i in. 2001). Ważnym wskaźnikiem przemawiającym za przewagą procesów resorpcji jest ponadto pomiar wydalania z moczem hydroksyproliny po 12-godzinnej diecie. W celu określenia gęstości mineralnej kości zastosowanie znalazły także metody pośrednie, takie jak zdjęcia rentgenowskie czy densytometria. Długotrwałe leczenie glikokortykosteroidami wymaga zawsze oceny stanu chorego z uwzględnieniem pomiaru gęstości kości kręgosłupa oraz szyjki kości udowej (Boulet i in. 1994).

W jednym z badań Wilson i in. nie stwierdzili zmniejszenia stężenia osteokalcyny w osoczu u 20 pacjentów randomizowanych do grupy przyjmującej donosowo 200 µg budesonidu, 200 µg acetonidu triamcinolonu, 200 µg mometazonu lub do grupy otrzymującej placebo raz na dobę przez 5 kolejnych dni (Wilson i in. 1998). Z kolei w swojej pracy Knutsson i in. udowodnili, że podawanie miejscowo na błonę śluzową nosa flutikazonu lub budesonidu w dawkach 200 i 400 µg raz na dzień znacząco zmniejsza stężenie osteokalcyny w osoczu. W ciągu pierwszego tygodnia przyjmowania leków w mniejszej dawce stwierdzono znaczne obniżenie stężenia osteokalcyny w osoczu. Podwojenie dawki nie spowodowało jednak dalszego spadku jej stężenia (Knutsson i in. 1995).

W brytyjskiej bazie medycznej zawierającej informacje na temat działań niepożądanych leków (*Adverse Drug Reaction On-line Information Tracking – ADROIT*) do 1999 roku nie zano-towano przypadków osteoporozy związanej z przyjmowaniem steroidów donosowych.

Wong i in. wykazali natomiast związek między dawką steroidów przyjmowanych wziewnie

a gęstością mineralną kości udowej i kręgow odcinka lędźwiowego kręgosłupa. W tym retrospektywnym badaniu uczestniczyło 196 dorosłych pacjentów (119 kobiet) w wieku od 20 do 40 lat. Wykazano negatywną korelację pomiędzy kumulacyjną dawką steroidów a gęstością mineralną kości (Wong i in. 2000).

Dostępne prace na temat związku stosowania steroidów w postaci donosowej z rozwojem osteoporozy nie pozwalają na postawienie jednoznacznych wniosków. Stosowanie tych preparatów w większych dawkach może nieść ze sobą pewne ryzyko rozwoju osteoporozy, szczególnie w grupach pacjentów zwiększonego ryzyka. Również terapia, w której skład oprócz steroidów donosowych wchodzi także steroidy podawane inną drogą, np. wziewnie, może zaburzać metabolizm tkanki kostnej i istotnie zwiększać ryzyko osteoporozy. W takich przypadkach zaleca się podawanie steroidów donosowych o minimalnej doustnej biodostępności.

Ryzyko powikłań ze strony oczu – jaskra i zaćma

Zaćma podtorebkowa jest dobrze poznany działaniem niepożądanym glikokortykosteroidów podawanych ogólnie. Mechanizm uszkadzającego działania glikokortykosteroidów na soczewkę nie jest do końca poznany. W nabłonku soczewki znajdują się receptory wykazujące duże powinowactwo dla deksametazonu. Większość efektów wywołanych przez glikokortykosteroidy w soczewce jest odwracalna. Należą do nich: zmniejszenie zawartości zredukowanego glutationu, znaczne, ale przemijające zwiększenie wewnątrzkomórkowego stężenia glukozy oraz powstawanie połączeń glikokortykosteroidów z białkami (Manabe i in. 1984). Następuje także zaburzenie właściwości elektrofizjologicznych oraz transportu elektrolitów w soczewce. Równocześnie glikokortykosteroidy powodują zahamowanie pompy sodowo-potasowej w komórkach nabłonka soczewki, przyczyniając się do gromadzenia wody oraz aglutynacji białek zawartych w soczewce (Bucala i in. 1985).

Derby i Maier przeprowadzili analizę danych ponad 280 tysięcy pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy donosowe (*UK Natinal Practitioner Research Database*). Najczęściej stosowanymi glikokortykosteroidami były budesonid, beklometazon oraz flutikazon. Częstość występowania zaćmy w grupie pacjentów przyjmujących leki nie odbiegała od częstości w grupie kontrolnej (1,0/1000 pacjentów na rok) i była istotnie mniejsza od częstości jej występowania u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy

ogólnie (2,2/1000 pacjentów na rok). Należy zaznaczyć, że przypadki zaćmy nie były związane z czasem stosowania glikokortykosteroidów (Derby i Maier 2000). W brytyjskiej bazie ADROIT znajdują się dwa opisy przypadków zaćmy mającej prawdopodobnie związek ze stosowaniem glikokortykosteroidów donosowych. W obydwu przypadkach pacjenci przyjmowali beklometazon.

Zwiększenie ciśnienia wewnątrzgałkowego jest dobrze poznany działaniem glikokortykosteroidów stosowanych dospojówkowo (Armaly 1986). Uważa się, że leki te podnoszą ciśnienie śródgałkowe przez wpływ na siateczkę beleczkową, w której znajduje się duża liczba receptorów dla glikokortykosteroidów.

Garbe i in. przeprowadzili analizę 9793 pacjentów powyżej 66. roku życia, w której oceniali związek pomiędzy stosowaniem glikokortykosteroidów donosowych a rozwojem jaskry. Ocenie poddano tylko pacjentów przewlekłe przyjmujących glikokortykosteroidy donosowe bez względu na stosowaną dawkę. Nie stwierdzono w tej grupie zwiększonego ryzyka wystąpienia jaskry związanej z leczeniem glikokortykosteroidami donosowymi. Zwiększone ryzyko tego schorzenia występowało u pacjentów przyjmujących wysokie dawki wziewnych steroidów (>1600 µg/dobę). Doniesienia te wymagają jednak potwierdzenia oraz dalszych badań. Również potwierdzenia wymagają informacje dotyczące zwiększonego ryzyka wystąpienia zaćmy, szczególnie u starszych chorych przyjmujących duże dawki steroidów wziewnych (Garbe i in. 1997). W bazie ADROIT Cave i in. znaleźli trzy opisy przypadków jaskry związanej z przyjmowaniem steroidów donosowych. We wszystkich przypadkach pacjenci przyjmowali beklometazon w zalecanych dawkach terapeutycznych, a objawy jaskry ustępowały po zaprzestaniu leczenia. Kolejne dwa opisy przypadków przedstawione przez Opatowsky'ego i in. dotyczą również podwyższonego ciśnienia śródgałkowego u pacjentów przyjmujących beklometazon, które ustąpiło po odstawieniu leków. W jednym z opisanych przypadków pacjent przyjmował także poza beklometazonem wziewną postać triamcinolonu z powodu astmy (Opatowsky i in. 1995).

Na podstawie dostępnej literatury wydaje się, że związek pomiędzy stosowaniem glikokortykosteroidów donosowych a występowaniem zarówno jaskry, jak i zaćmy jest niepewny. Należy pamiętać, że ryzyko to może znacznie się zwiększać u osób stosujących glikokortykosteroidy podawane inną drogą niż donosowa oraz u tych pacjentów, u których ryzyko tych chorób

jest większe z powodu innych towarzyszących czynników obciążających.

Miejscowe działania niepożądane

Do najczęściej występujących miejscowych działań niepożądanych wywoływanych przez steroidy donosowe należą: krwawienie z nosa, suchość błony śluzowej i uczucie pieczenia. Stwierdza się je u około 5–10% pacjentów przyjmujących najczęściej przepisywane steroidy w postaci donosowej (Oddera i in. 1995, Vargas i in. 1998). Najpoważniejszymi potencjalnymi uszkodzeniami związanymi ze stosowaniem steroidów donosowych jest atrofia oraz perforacja przegrody nosa. Szczególne zainteresowanie budzi wpływ na błonę śluzową nosa długoterminowej terapii nowszymi, silniejszymi preparatami. Stosowanie przez 12 miesięcy mometazonu oraz flutikazonu nie powodowało atrofii oraz metaplastyki nabłonka błony śluzowej nosa (Holm i in. 1998, Klosek i in. 2001). W badaniu oceniającym wpływ triamcinolonu na grubość błony śluzowej nosa oraz czynność rzęsek również nie wykazano zmniejszenia grubości błony śluzowej czy zahamowania funkcji rzęsek (Cervin i in. 1998).

W literaturze pojawiło się do tej pory kilka opisów przypadków perforacji przegrody związanych ze stosowaniem steroidów donosowych, ale dotyczyły one starszych preparatów. Wykazano ponadto ich związek z nieprawidłowym stosowaniem leków. Według zaleceń należy kierować końcówkę aplikatora w kierunku bocznej ściany jamy nosa, przeciwnej do przegrody, tak aby uzyskać największy efekt przeciwwzapalny, unikając jednocześnie wysuszenia oraz krwawienia z przegrody. Wydaje się zatem, że nawet silniejsze glikokortykosteroidy donosowe przy prawidłowym użyciu są pozbawione istotnych miejscowych działań niepożądanych.

Perspektywy rozwoju kortykosteroidoterapii donosowej

Cyklezonid jest prolekiem ulegającym aktywacji pod wpływem endogennych esteraz do czynnego metabolitu (des-CIC), który odpowiada za jego działanie przeciwwzapalne. Proces ten zachodzi głównie w płucach, ale również w błonie śluzowej nosa, co powoduje zmniejszenie wpływu ogólnoustrojowego (Wingertzahn i in. 2006). Rezultatem doniesień na temat bezpieczeństwa i skuteczności cyklezonidu w postaci donosowej w leczeniu alergicznego nieżyty nosa było zarejestrowanie tej postaci leku przez FDA w marcu 2006 r. (Schmidt i in. 1999, Meltzer i in. 2006, Ratner i in. 2004, 2006 a, 2006 b).

W celu jednoznacznego określenia przydatności i bezpieczeństwa cyklezonidu w postaci donosowej konieczne są dalsze prace pozwalające na taką ocenę także w innych grupach chorych.

Podsumowanie

Częstość występowania działań niepożądanych w przypadku stosowania glikokortykosteroidów w postaci donosowej jest minimalna. W większości badań oceniających wpływ tych leków na oś HPA nie wykazano występowania działań niepożądanych związanych z jej zahamowaniem. Z tego względu wydaje się, że skuteczność działania tych leków w leczeniu pacjentów z alergicznym nieżytem nosa znacznie przewyższa ewentualne ryzyko występowania działań niepożądanych. Nadal jednak brak jest danych pochodzących z długoterminowych badań oceniających wpływ INS na procesy związane ze wzrostem oraz na metabolizm kości. Pomimo tego przeważają dane przemawiające za dużym bezpieczeństwem stosowania glikokortykosteroidów w postaci donosowej. Pojawiające się opinie na temat przewagi jednego preparatu nad innymi nie znajdują jednoznacznego potwierdzenia w badaniach dotyczących zahamowania osi HPA, niekorzystnego wpływu na metabolizm tkanki kostnej czy wzrost. Obecnie zaleca się stosowanie glikokortykosteroidów donosowych raz na dzień, co przy jednoczesnym zapewnieniu dobrego profilu terapeutycznego nie wywiera niekorzystnych działań ogólnoustrojowych. Dalszych obserwacji wymaga jednak problem jednoczesnego stosowania glikokortykosteroidów donosowych i podawanych w innej postaci. Pomimo istniejących wciąż obaw wydaje się, że glikokortykosteroidy donosowe, a zwłaszcza nowsze ich preparaty, wykazują dobry profil bezpieczeństwa i jednocześnie bardzo dużą skuteczność leczenia objawów alergicznego nieżyty nosa. ●

Zestawienie biodostępności glikokortykosteroidów po podaniu doustnym oraz w postaci donosowej

| Glikokortykosteroidy | Biodostępność (%) | |
|----------------------|-------------------|---------------|
| | droga donosowa | droga doustna |
| Cyklezonid | <1 | <1 |
| Flutikazon | <1 | <1 |
| Mometazon | <1 | <1 |
| Triamcinolon | – | 10,6 |
| Budesonid | 34 | 11 |
| Beklometazon | 44 | 41 |
| Flunizolid | 49 | 21 |

- Agertoft L., Pedersen S. (1999) Short-term lower leg growth rate in children with rhinitis treated with intranasal mometasone furoate and budesonide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104, 948-952.
- Agertoft L., Pedersen S. (2000) Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N. Eng. J. Med.* 343, 1054.
- Allen D.B. (2000) Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J. Allergy Clin. Immunol.* 106, 179.
- Allen D.B. i in. (2002) No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 23, 407.
- Armaly M. F. (1986) Corticosteroid glaucoma. *W: Glaucoma. Red.: Cairns J. E. Grune & Stratton, London, 697-710.*
- Auphan N. i in. (1995) Immunosuppression by glucocorticoids: inhibition of NF- κ B in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 270, 286.
- Bachert C. i in. (2002) Short-term use of intranasal corticosteroids: lack of systemic effects. *J. Allergy Clin. Immunol.* 109, 573.
- Barnes P.J. (1996) Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 26 (Suppl. 3), 18.
- Boulet L.P. i in. (1994) Effects of long-term use of high-dose inhaled steroids on bone density and calcium metabolism. *J. Allergy Clin. Immunol.* 94, 796.
- Brannan M.D. i in. (1996) Lack of systemic activity with intranasal mometasone furoate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 97, 198.
- Brannan M.D. i in. (1997) Lack of HPA axis suppression following 36 days of intranasal mometasone furoate. *J. Allergy Clin. Immunol.* 78, 154.
- Brannan M.D. i in. (1997) Safety and tolerability of once daily mometasone furoate aqueous nasal spray in children. *Clin. Ther.* 19, 1330.
- Broide J. i in. (1995) Low-dose adrenocorticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 80, 1243.
- Bucala R., Gallati M., Manabe S., Cotlier E., Cerami A. (1985) Glucocorticoid lens protein adducts in experimentally induced steroid cataracts. *Exp. Eye Res.* 40, 853-863.
- Canalis E., Delany A.M. (2002) Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 966, 73.
- Cave A. i in. (1999) Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacology Therapeutics* 83, 153.
- Corren J. (1999) Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J. Allergy Clin. Immunol.* 104, S144.
- Cervin A., Andersson M. (1998) Intranasal steroids and septum perforation—an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology* 36(3), 128.
- Daley-Yates P.T., McAllister T. (1998) Systemic bioavailability of fluticasone propionate administered as nasal drops (FP-Drops) and aqueous nasal spray formulations (FPANS) (abstract). *Allergy* 53, 158.
- Derby L., Maier W.C. (2000) Risk of cataract among users of intranasal corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 105, 912-916.
- Edsbäcker S. i in. (1985) Nasal bioavailability and systemic effects of the glucocorticoid budesonide in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 29, 477.
- Garbe E., Suissa S. (1997) Inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N. Engl. J. Med.* 337(21), 1555.
- Holm A.F. i in. (1998) A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin. Otolaryngol.* 23, 69.
- Israel E. i in. (2001) Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N. Engl. J. Med.* 345, 941.
- Johnson M. (1998) Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 101, 434.
- Kelly W.H. (2003) Potential adverse effects of the inhaled corticosteroids. *J. Allergy Clin. Immunol.* 112, 469.
- Klosek J.M. i in. (2001) Local safety of intranasal triamcinolone acetonide: clinical and histological aspects of nasal mucosa in the long-term treatment of perennial allergic rhinitis. *Rhinology* 39, 17.
- Knutsson U. i in. (1995) Effects of intra-nasal corticosteroids on endogenous glucocorticoid peripheral and central function. *J. Endocrinol.* 144, 301.
- Lipworth B.J., Seckl J.R. (1997) Measures for detecting systemic bioactivity with inhaled and intra-nasal corticosteroids. *Thorax* 52, 476.
- Lipworth B.J. (1999) Systemic adverse effects of inhaled corticosteroids therapy: a systemic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 159, 941.
- Lumry W.R. (1999) A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 104(suppl.), S150.
- Manabe S. i in. (1984) Nonenzymatic addition of glucocorticoids to lens proteins in steroid-induced cataracts. *J. Clin. Invest.* 74, 1803.
- Mansfield L.E., Mendoza C.P. (2002) Medium and long-term growth in children receiving intranasal beclomethasone dipropionate: a clinical experience. *South Med. J.* 95, 334.
- McKenzie A.W. (1962) Percutaneous absorption of steroids. *Arch. Dermatol.* 86, 611.
- Meibohm B. i in. (1997) Dependency of cortisol depression on the administration time of inhaled corticosteroid. *J. Clin. Pharmacol.* 37, 704.
- Meltzer E.O. i in. (2006) Efficacy and safety of ciclesonide (CIC) for the treatment of perennial allergic rhinitis (PAR). *J. Allergy Clin. Immunol.* 117(2), 259.
- Muller M., Renkawitz R. (1991) The glucocorticoid receptor. *Biochim. Biophys. Acta* 1088, 171.
- Mygind N., Lund V. (1996) Topical corticosteroid therapy for rhinitis. A review. *Clin. Immunother.* 2, 122.
- Nayak A.S. i in. (1998) The effects of triamcinolone acetonide aqueous nasal spray on adrenocortical function in children with allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 101, 157.
- Nave R. i in. (2006) Safety, tolerability, and exposure of ciclesonide nasal spray in healthy and asymptomatic subjects with seasonal allergic rhinitis. *J. Clin. Pharmacol.* 46, 461.
- Oddera S. i in. (1995) Evaluation of the inhibitory effects of budesonide on the mitogen-induced or the allergen-induced activation of blood mononuclear cells isolated from asthmatic patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 75(1), 33.
- Opatowsky I. i in. (1995) Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology* 102, 177.
- Pakes G.E. i in. (1980) Flunisolide: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in rhinitis. *Drugs* 19, 397.
- Perry R.J. i in. (2002) Cushing's syndrome, growth impairment, and occult adrenal suppression associated with intranasal steroids. *Arch. Disease Child.* 87, 45.
- Rachelefsky G.S. i in. (1998) An evaluation of the effects of beclomethasone dipropionate aqueous nasal spray (Vancenase AQ) on long-term growth in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 101, 236.
- Ratner P.H. i in. (2004) Dose-dependent effectiveness of ciclesonide nasal spray in the treatment of seasonal allergic rhinitis (SAR). *J. Allergy Clin. Immunol.* 117(2), 28.
- Ratner P.H. i in. (2006 a) Efficacy and safety of ciclesonide nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 117, 2, suppl. 168.
- Ratner P.H. i in. (2006 b) Effects of Coadministration of Intranasal Ciclesonide (CIC) and Inhaled Beclomethasone Dipropionate (BDP) on Cortisol Suppression. *J. Allergy Clin. Immunol.* 117, 2, suppl. 259.
- Reed J.C. i in. (1986) Effect of cyclosporine A and dexamethasone on interleukin-2 receptor gene expression. *J. Immunol.* 137, 150.
- Richards D.H., Daley-Yates P.T. (2000) Choice of inhaled and intranasal steroids when used in combination for asthma and rhinitis in children (abstract). *Allergy* 55(suppl.), 185.

-
- Schenkel E.J. i in. (1999) One year treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray (MFNS) does not suppress growth in children. *Eur. J. Allergy Clin. Immunol.* 54, 74.
 - Schenkel E.J. (2000) Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics* 105(2), 22.
 - Schenkel E.J. (2000) Pediatric issues relating to the pharmacotherapy of allergic rhinitis. *Exp. Opin. Pharmacother.* 1, 1289.
 - Schimmer B.P., Parker K.L. (2001) Adrenocortical steroids. W: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. Red.: Hardman J.G., Limbird L.E., Gilman A.G. McGraw-Hill, New York, 1666-1668.
 - Schmidt B.M. i in. (1999) The new topical steroid ciclesonide is effective in the treatment of allergic rhinitis. *J. Clin. Pharmacol.* 39, 1062.
 - Skoner D.P. i in. (2000) Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal beclomethasone dipropionate. *Pediatrics* 105(2), 23.
 - Skoner D.P. i in. (2001) Comparison of the effects of intranasal triamcinolone acetonide and fluticasone propionate on HPA axis and short-term growth in children with allergic rhinitis (abstrakt 506) *J. Allergy Clin. Immunol.* 107, 154.
 - Umland S.P. i in. (1997) The inhibitory effects of topically active glucocorticoids on IL-4, IL-5, and interferon-gamma production by cultured primary CD4 cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 100, 511.
 - 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.
 - Wihl J.A. i in. (1997) Systemic effects of two nasally administered glucocorticosteroids. *Allergy* 52, 620.
 - Wingertzahn M.A. i in. (2006) Esterases involved in the metabolism of ciclesonide (CIC) in human nasal epithelial cells (HNEC). *J. Allergy Clin. Immunol.* 117, 2, (suppl.), 167.
 - Wolthers O.D., Pedersen S. (1993) Short-term growth in children with allergic rhinitis treated with oral antihistamine, depot and intranasal glucocorticosteroids. *Acta Paediatr.* 82, 635.
 - Wolthers O.D., Pedersen S. (1994) Knemometric assessment of systemic activity of once daily intranasal dry-powder budesonide in children. *Allergy* 49, 96.
 - Wong C.A. i in. (2000) Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet* 355, 1399.
 - Vargas R. i in. (1998) Effect of fluticasone propionate aqueous nasal spray versus oral prednisone on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 102, 191.

Wydawca nie ponosi odpowiedzialności za treść reklam i ogłoszeń.

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

Ilustracja na okładce: Joanna Wiszniewska-Domańska. Opracowanie graficzne, skład i łamanie: M-art

www.magazynorl.pl