

Mniej znane działania niepożądane donosowych i wziewnych glikokortykosteroidów

BOŻENA TARCHALSKA-KRYŃSKA, MAGDA HAMERA

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Akademii Medycznej, ul. Krakowskie Przedmieście 26/28, 00-927 Warszawa

Nadwrażliwość na miejscowo stosowane glikokortykosteroidy jest rozpoznawana coraz częściej. Wyprysk kontaktowy w przebiegu terapii miejscowej steroidami występuje częściej niż się uważa. Działania niepożądane doustnych glikokortykosteroidów w obrębie gałki ocznej są dobrze poznane. Niektóre badania epidemiologiczne wykazują wzrost ryzyka jaskry i zaćmy w chorych przyjmujących glikokortykosteroidy wziewnie. Autorzy prezentują przegląd artykułów dotyczących działań niepożądanych donosowych i inhalacyjnych glikokortykosteroidów.

Od kiedy w 1948 roku został zsyntetyzowany kortyzol, glikokortykosteroidy zajmują istotne miejsce w farmakoterapii wielu chorób, których podłoże patogenetyczne stanowi proces zapalny. W niedługim czasie po wprowadzeniu ich do lecznictwa, zaczęto zwracać uwagę na poważne działania niepożądane podczas podawania tych leków doustnie i pozajelitowo. Stanowiło to bodziec do poszukiwania bezpieczniejszych form podawania leków z tej grupy.

Pierwszym glikokortykosteroidem do miejscowej terapii chorób układu oddechowego, podawanym w formie inhalacji, był wprowadzony 1973 r. dipropioniat beklometazonu. Wkrótce potem pojawiły się betametazon, triamcinolon, flunizolid. W 1983 r. wprowadzono do lecznictwa budesonid, w 1989 r. flutikazon, a od 1998 dostępny jest w Polsce mometazon (*mometazon furoate*).

Kolejne glikokortykosteroidy miejscowe wywierały coraz silniejsze działanie przeciwzapalne, cechowały się coraz większym powinowactwem do receptorów i malejącą biodostępnością (glikokortykosteroidy te są metabolizowane prawie całkowicie przy pierwszym przejściu przez wątrobę) [1,2]. Zwiększało to ich skuteczność i zmniejszało ryzyko wystąpienia niepożądanych działań ogólnoustrojowych. Zwrócono jednak uwagę na działania niepożądane związane z miejscowym podawaniem glikokortykosteroidów na błonę śluzową nosa i gardła.

W przypadku glikokortykosteroidów wziewnych, od początku ich wprowadzenia, podkreślano możliwość występowania zakażeń grzybiczych i bakteryjnych jamy ustnej, dysfonii, odruchowego kaszlu i skurczu oskrzeli po inhalacji leku, zmian zanikowych błony śluzowej oraz występowania zakażeń dróg oddechowych [3].

W związku z wprowadzeniem postaci donosowych i ich powszechnego obecnie stosowania zwiększa się możliwość miejscowego uszkodzenia błony śluzowej, zakażeń grzybiczych zatok i jamy ustnej oraz alergii kontaktowej.

W ostatnich latach podkreśla się również możliwość działania ogólnoustrojowego wziewnych i donosowych postaci glikokortykosteroidów. Mogą one wchłaniać się z błony śluzowej nosa, jamy ustnej, gardła, a także z jelit po ich połknięciu. Podkreśla się również fakt, że dostępność glikokortykosteroidów wziewnych z dróg oddechowych znacznie wzrosła po wprowadzeniu nowego systemu podawania leków do drzewa oskrzelowego przez przedłużacze tubowe – „spejsery”. Glikokortykosteroidy wchłaniające się z śluzówki nosa, jamy ustnej i gardła oraz z płuc najpierw pojawiają się w krążeniu, a dopiero potem przechodzą do wątroby, gdzie ulegają metabolizmowi. Glikokortykosteroid, który w ten sposób dostaje się do organizmu, może powodować działania niepożądane, porównywalne z lekiem podanym pozajelitowo [4].

Ostatnie doniesienia sugerują, że wchłanianie wziewnych i donosowych glikokortykosteroidów może być odpowiedzialne za wystąpienie zaćmy [5,6], podwyższonego ciśnienia wewnątrzgałkowego i jaskry z szerokim kątem przesączania [4]. Coraz więcej mówi się też o alergii kontaktowej, która może wystąpić w czasie stosowania tych postaci leku [7,8,9,10].

Te działania niepożądane często są nieznanne lekarzom przepisującym swym pacjentom wziewne i donosowe postaci glikokortykosteroidów, dlatego zasługują na szersze omówienie.

Alergia kontaktowa na glikokortykosteroidy stosowane miejscowo

Reakcje nadwrażliwości na leki, stanowią do 10% wszystkich działań niepożądanych powodowanych przez leki i lekarze różnych specjalności powinni stale pamiętać o istnieniu zjawiska alergii. Często bowiem nie można bezpośrednio powiązać wystąpienia objawów alergicznych z podaniem leku, a niejednokrotnie objawy nadwrażliwości nie są tak wyraźne, aby jednoznacznie postawić rozpoznanie [11]. Nadwrażliwość na dany lek, nie tylko uniemożliwia dalsze leczenie wybranym lekiem, ale w przyszłości może stanowić nawet zagrożenie życia pacjenta. Lekarz powinien więc znać potencjał alergizujący stosowanych leków, objawy alergii, a także możliwe reakcje krzyżowe w obrębie poszczególnych grup leków.

W przypadku glikokortykosteroidów jest to szczególnie ważne, bowiem jako leki przeciwzapalne i przeciwalergiczne nie są podejrzewane o tego typu działanie, a nawet często maskują objawy nadwrażliwości. Według Dooms-Gossens i Degreef [12] każde nie poddające się leczeniu glikokortykosteroidami kontaktowe zapalenie skóry należy traktować jako alergię na stosowany glikokortykosteroid.

Nadwrażliwość na glikokortykosteroidy jest bardziej powszechna niż się uważa. Może ona występować nie tylko po miejscowym zastosowaniu glikokortykosteroidów w postaci maści [13,14], ale także po postaciach donosowych stosowanych w leczeniu alergicznego nieżytu nosa [7,8,9] i wziewnych podawanych w astmie oskrzelowej [10].

Pierwszy przypadek nadwrażliwości na glikokortykosteroidy stosowane miejscowo został opisany w 1959 roku [15]. Od tego czasu opisano wiele tego typu reakcji, zaobserwowanych w trakcie leczenia, a także w czasie wykonywania testów naskórkowych. Przeprowadzono kilka dużych programów badawczych, mających na celu ustalenie częstości występowania tego typu reakcji w populacji [16,17].

Ponieważ 95% stosowanych maści zawiera glikokortykosteroidy, problem nadwrażliwości na nie dotyczy zwłaszcza dermatologii. U pacjentów z chorobami skóry, jak kontaktowe zapalenie skóry, atopowe zapalenie skóry, wyprysk kontaktowy, maści zawierające glikokortykosteroidy kontaktują się ze skórą już zmienioną zapalnie. Ułatwia to penetrację leku, a tym samym alergizację [18]. Często spotykane jest współistnienie nadwrażliwości na wiele glikokortykosteroidów [19, 20].

Pośród pacjentów klinik dermatologicznych w Europie częstość występowania nadwrażliwości na steroidy wynosi 2,6%. W poszczególnych krajach odsetek ten jest różny, od 0,4% w Hiszpanii (Barcelona), poprzez 2,3% w Holandii (Amsterdam) do 6,4% w Belgii [16].

Te znaczące różnice związane są z częstością i ilością stosowania tych leków w poszczególnych krajach np. w Belgii ilość glikokortykosteroidów zużywanych przez osobę w ciągu roku, jest dwa razy większa niż w Holandii. Rozbieżności te wynikają również z używania w poszczególnych krajach glikokortykosteroidów różniących się potencjałem uczulającym. Budesonid, piwalan tiksokortolonu i dipropionian aklometazonu są tymi, które najczęściej powodują nadwrażliwość. Natomiast walerian beklometazonu i inne glikokortykosteroidy z klasy C wg. Coopman (patrz dalej) są przyczyną alergii najrządziej. Również sami lekarze różnią się stopniem wyczulenia na poszukiwanie nadwrażliwości [17].

Doniesienia na temat zmian alergicznych po glikokortykosteroidach wziewnych i donosowych dotyczą najczęściej budesonidu w postaci wziewnej (Pulmicort) [10,21] i donosowej postaci piwalanu tiksokortolonu [22,23]. Zmiany te występują w postaci wyprysku kontaktowego na twarzy, głównie na powiekach, wokół ust i nosa, czasami też na odległych miejscach ciała, mogą być nawet uogólnione. Najczęściej opisywane są przypadki, w których reakcja alergiczna występuje w 2-3 dni po ich zastosowaniu. W takiej sytuacji nadwrażliwość na glikokortykosteroidy istniała już wcześniej. Po zebraniu wywiadu, można ustalić, że pacjent wcześniej otrzymywał już te leki np. w postaci maści. U chorego z nadwrażliwością na glikokortykosteroidy, po ponownym ich podaniu w postaci wziewnej lub donosowej, zmiany rumieniowe mogą się pojawiać dokładnie w miejscu, gdzie wcześniej była stosowana maść [8].

Nie wiadomo dlaczego glikokortykosteroidy wziewne i donosowe nie wywołują reakcji nadwrażliwości ogólnoustrojowej. Reakcje ogólnoustrojowe nie występują również w przypadkach podawania doustnego lub pozajelitowego glikokortykosteroidów u osób z miejscową nadwrażliwością na nie. Można to tłumaczyć utrzymywaniem się swoistych limfocytów T po miejscowej alergizacji lub niezdolnością monocytów krwi obwodowej do prezentacji antygeny w kontaktowej alergii na glikokortykosteroidy, podczas gdy komórki Langerhansa zachowują tę zdolność [10].

Badania surowicy krwi chorych ze zmianami skórnymi w przebiegu przyjmowania glikokortykosteroidów wziewnych lub donosowych wykazują niskie stężenia swoistych IgE wiążących użyty lek. Sugeruje to, że obok typu IV reakcji nadwrażliwości według Gella i Coombsa są też zaangażowane w pewnym stopniu mechanizmy reakcji nadwrażliwości typu I [10]. Wydaje się, że również bierze w tym udział odpowiedź immunologiczna kompleksów immunologicznych, jest to reakcja typ III według Gella i Coombsa [24] W zasadzie więc wszystkie typy reakcji nadwrażliwości występują u chorych z nadwrażliwością na glikokortykosteroidy.

Mechanizm nadwrażliwości

Podobnie jak wszystkie leki, glikokortykosteroidy są haptenami i dopiero po połączeniu z białkami mogą spowodować reakcję nadwrażliwości. Reakcje, jakie mogą zachodzić w tym przypadku zostały udokumentowane na podstawie badań *in vitro*. Na cząsteczce glikokortykosteroidu znajduje się kilka reaktywnych miejsc, które mogą połączyć się z nukleofilowymi białkami. Podstawnik w pozycji C17 może przechodzić w glioksal OHC-CHO, która to forma pozwala na nieodwracalne związanie łańcucha bocznego przy C17 z arginina [14,25,26]. Natomiast podwójne wiązanie w pierścieniu A glikokortykosteroidu może być atakowane przez grupę NH₂ lub SH białka. Jeżeli grupa alkoholowa przy C21 jest zastępowana przez octanową, to ta może być atakowana przez nukleofilowe grupy białka i łączy się z nimi w reakcji transestryfikacji [14].

Alergia krzyżowa

Wystąpienie nadwrażliwości na wcześniej nie stosowany glikokortykosteroid wskazuje na istnienie alergii krzyżowej pomiędzy tymi lekami.

S. Coopman i wsp. [19] podzielili glikokortykosteroidy na cztery klasy, w których znalazły się leki o podobnej budowie chemicznej.

Klasa A - Typ hydrokortyzonu posiada ester octanowy w pozycji C17 i/lub C21 oraz tioester w pozycji C21 w przypadku piwalanu tiksokortolonu - należą tu: kortyzon, octan kortyzonu, hydrokortyzon, octan hydrokortyzonu, octan metylprednizolonu, prednizolon, octan prednizolonu, prednizon, piwalan tiksokortolonu, maślan hydrokortyzonu.

Klasa B - Typ acetonidu triamcynolonu posiada łańcuch diolowy lub ketolowy w pozycji C16, C17-cis - należą tu: amcinonid, budesonid, acetonid fluocinolonu, flucinonid, acetonid triamcynolonu.

Klasa C - Typ betametazonu posiada podstawnik metylowy w pozycji C16 - należą tu: fluokortolon, deksametazon.

Klasa D - Typ maślanu 17 hydrokortyzonu posiada długi łańcuch estrowy w pozycji C17 i/lub C21 i/lub bez podstawnika metylowego w pozycji C16. Należą tu: maślan klobetazonu, dipropionian betametazonu, piwalan fluocortolonu.

Na podstawie swoich badań autorzy stwierdzili, że w obrębie klas alergii krzyżowa występuje częściej niż, pomiędzy klasami. Podział ten jest akceptowany przez klinicystów, aczkolwiek wielu z nich w swoich badaniach zwróciło uwagę też na inne zależności. Reakcje krzyżowe mogą występować też pomiędzy glikokortykosteroidami różnych klas, a zwłaszcza między klasami A i D, a w niektórych przypadkach pomiędzy B i D [20].

Glikokortykosteroidem, który często powoduje reakcje nadwrażliwości jest budesonid. Występuje on w postaci dwóch izomerów. Budesonid teoretycznie należy do grupy acetonidów (typ B), ale może zmieniać strukturę molekularną i występować w postaci estru. To zjawisko tłumaczy również częste występowanie reakcji krzyżowej pomiędzy budesonidem, a należącym do klasy D maślanem 17 hydrokortyzonu [21,27].

Współistnieje nadwrażliwość na hydrokortyzon i piwalan tiksokortolonu [24]. Po odłączeniu się grupy piwalonowej, ma on prawie identyczną strukturę chemiczną jak hydrokortyzon. Zjawisko to jest tak powszechne, że należy korzystać z piwalanu tiksokortolonu, jako markera nadwrażliwości na hydrokortyzon. Alkoholowy roztwór piwalanu tiksokortolonu, penetruje do naskórka dużo lepiej niż alkoholowy roztwór hydrokortyzonu i tym samym daje mniej wyników fałszywie ujemnych [24].

Mometazon to nowy glikokortykosteroid stosowany miejscowo, który jest w Polsce dostępny w postaci maści (Elocom) i aerozolu do nosa (Nasonex). Przeprowadzono już kilka testów w celu poszukiwania nadwrażliwości krzyżowej na ten lek. Wydaje się, że stosunkowo rzadko daje on takie reakcje. Może stanowić on więc alternatywę, w przypadku chorych z nadwrażliwością na wiele glikokortykosteroidów [28].

Trudności diagnostyczne nadwrażliwości na glikokortykosteroidy

Nadwrażliwość na glikokortykosteroidy, ze względu na właściwości przeciwzapalne tych leków, sprawiają wiele problemów diagnostycznych. W czasie odczytywania testów naskórkowych maskują objawy alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Często, przy pierwszym odczycie testu, nawet gdy stosowany jest bardzo aktywny glikokortykosteroid, odczyn zapalny widoczny jest tylko na granicy między skórą objętą testem naskórkowym i nie objętą, a pod całą powierzchnią testu skóra jest nie zmieniona (*edge effect*). Związane jest to zapewne z silnym przeciwzapalnym działaniem leku, w miejscu, gdzie jego stężenie jest najwyższe. Dodatkowym problemem diagnostycznym jest fakt, że glikokortykosteroidy używane są do testów z reguły w niższych stężeniach niż w terapii miejscowej, a także nie zawierają substancji poprawiających penetrację, które są stałymi składnikami maści [12,18].

Działania niepożądane w obrębie gałki ocznej

Miejscowe stosowanie glikokortykosteroidów w postaci kropli lub maści do oczu oraz w postaci maści na skórę twarzy może ułatwiać powstawanie zakażeń bakteryjnych i grzybiczych rogówki i spojówki [29]. Mogą też być one odpowiedzialne za powstawanie zaćmy, podwyższonego ciśnienia śródgałkowego i jaskry

[29,30,31]. Dobrze udokumentowane jest wielokrotnie podwyższone ryzyko powstawania tych powikłań u osób leczonych glikokortykosteroidami doustnymi i podawanymi pozajelitowo [31]. Nie zostało ustalone, w jakim stopniu wpływ na oczy mają te leki stosowane w postaci wziewnej i donosowej. Pojawiające się ostatnio doniesienia o przypadkach wystąpienia jaskry i zaćmy u osób leczonych wziewnymi i donosowymi glikokortykosteroidami skłaniają do bliższego zapoznania się z tym problemem [5,31,32,33,34].

Wiadomo, że glikokortykosteroidy donosowe wchłaniają się do krwiobiegu w 50%, a 90% leku podawanego wziewnie metodą bezpośrednią osadza się w jamie ustnej i gardle i stąd wchłania się do krwi. Pewna część leku jest połykana i wchłaniana z przewodu pokarmowego. Ta część leku może powodować skutki podobne do leków podanych pozajelitowo. Lek w trakcie rozpylania tworzy w powietrzu aerozol, który może osiadać na powierzchni gałki ocznej.

Jaskra

Związek glikokortykosteroidów ze zwiększonym ryzykiem powstawania jaskry jest dobrze udokumentowany. Jaskra z szerokim i wąskim kątem przesączania stanowi przeciwwskazanie do stosowania tych leków.

Powszechnie uważa się, że glikokortykosteroidy podnoszą ciśnienie śródgałkowe poprzez swój wpływ na siateczkę beleczkowatą. W jej komórkach znajduje się duża ilość receptorów dla tych leków. Badania histopatologiczne ukazują zmiany morfologiczne w strukturze siateczki beleczkowatej u chorych z nadciśnieniem śródgałkowym spowodowanym glikokortykosteroidami. Mogą one być spowodowane hamującym wpływem hormonów kory nadnerczy na metabolizm glikozaminoglikanów i gromadzeniem się tych wielocukrów w siateczce beleczkowatej lub też zwiększonym odkładaniem się kolagenu, elastyny i fibronektyny w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Te zmiany morfologiczne utrudniają odpływ płynu wewnątrzgałkowego i prowadzą do wzrostu ciśnienia śródgałkowego i jaskry [4].

Niejednoznaczny jest związek pomiędzy używaniem glikokortykosteroidów wziewnych i donosowych, a nadciśnieniem śródgałkowym i jaskrą.

Znane są przypadki nadciśnienia śródgałkowego u osób leczonych wziewną i donosową postacią dipropioniatu beklometazonu [31], a także przypadek jaskry z szerokim kątem przesączania u osoby leczonej wziewną postacią tego leku [32]. W niektórych przypadkach ciśnienie śródgałkowe powraca do wartości prawidłowych po odstawieniu leku, a w innych chorzy wymagają długotrwałego leczenia pilokarpiną [30, 32].

W retrospektywnych badaniach obejmujących kilka tysięcy pacjentów gabinetów okulistycznych wykazano,

że stosowanie dużych dawek glikokortykosteroidów wziewnych przez okres dłuższy niż 3 miesiące wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia nadciśnienia śródgałkowego lub jaskry z szerokim kątem przesączania (współczynnik występowania wynosi 1,44). Nie stwierdzono takiego związku w przypadku stosowania leków wziewnych w małych dawkach oraz doraźnie w dużych dawkach [4]. Za dużą dawkę uznaje się taką dawkę leku, która powoduje zahamowanie kory nadnerczy. W przypadku osób dorosłych było to 1,5 mg i więcej, a u dzieci 0,4 mg i więcej [3]. Wyniki badań nie wykazały korelacji występowania nadciśnienia śródgałkowego lub jaskry z dawką leków podanych donosowo i ich długotrwałym stosowaniem, nawet ponad 3-miesięcznym. Autorzy zwracają jednak uwagę, że pośród badanych znajdowało się niewielu chorych przyjmujących lek przez tak długi okres czasu. Donosowa postać leku, używana głównie w leczeniu sezonowego alergicznego nieżytytu nosa, stosowana jest zwykle przez okres kilku tygodni [4].

Wyniki powyższych badań poddano krytyce, z uwagi na to, że populację badaną stanowili pacjenci gabinetów okulistycznych, a nie pacjenci z astmą. Nadciśnienie śródgałkowe i jaskra mogą przebiegać bezobjawowo. Zwrócono uwagę, że u wielu z tych chorych mogą współistnieć różne czynniki ryzyka wystąpienia jaskry [35]. Chorzy, którzy mają w rodzinie osoby chore na jaskrę, cukrzycy, osoby krótkowzroczne wykazują większe ryzyko zachorowania, a stosowanie glikokortykosteroidów jeszcze to ryzyko zwiększa [36].

Aby uzyskać jednoznaczne dane, należy przeprowadzić badania prospektywne, które pozwoliłyby na ustalenie stopnia ryzyka w przypadku długotrwałego stosowania małych i średnich dawek glikokortykosteroidów wziewnych [4].

Zaćma

Zaćma podtorebkowa jest dobrze poznanym działaniem niepożądanym glikokortykosteroidów. Wiadomo, że częstość występowania zaćmy rośnie wraz ze wzrostem dawki i czasem stosowania leku. Podatność na zachorowanie zależy od wrażliwości osobniczej, od wieku (dzieci są bardziej wrażliwe) i przynależności etnicznej [33].

Po zaprzestaniu podawania glikokortykosteroidów zaćma z reguły się zmniejsza lub wycofuje zupełnie, ale nie zawsze [37].

Powszechnie uważa się, że glikokortykosteroidy wiążą się kowalentnie z białkami soczewki, dając w rezultacie destabilizację struktury białka soczewki, pozwalając na dalszą jej modyfikację (oksydację), prowadzącą do zaćmy. Według alternatywnej hipotezy zaćma powstaje w wyniku działania glikokortykosteroidów poprzez receptory. Wydaje się jednak, że inny mechanizm niż kowalentne wiązanie z białkami jest odpowiedzialny

za powstawanie zaćmy, ponieważ istnieje wiele innych związków, które łatwiej wiążą się z białkami soczewki i nie powodują zaćmy. Jednak tylko glikokortykosteroidy obniżają zawartość zredukowanego glutationu w soczewce. Obniżony poziom tego związku występuje też w innych formach zaćmy, nie związanych z steroidoterapią [38].

Udział wziewnych i donosowych postaci glikokortykosteroidów w patogenezie zaćmy nie jest jednoznaczny.

Najczęściej opisywane przypadki dotyczą wziewnych i donosowych postaci dipropioniatu beklometazonu, który ma większy potencjał działania niż inne dostępne w tych postaciach leki, jak deksametazon, flunizolid, triamcinolon, budesonid [34]. Większość doniesień o przypadkach zaćmy dotyczy chorych, którzy równocześnie, lub wcześniej przez pewien okres czasu przyjmowali doustnie glikokortykosteroidy [37,9].

Wielu autorów wyklucza możliwość, że donosowe i wziewne glikokortykosteroidy powodują zaćmę [33,39,40,41]. Wiele badań jest trudnych do oceny z uwagi na nieadekwatne grupy kontrolne [42].

Nowe badania retrospektywne obejmują kilka tysięcy osób otrzymujących wziewne glikokortykosteroidy (beklometazon lub budesonid), które nie przyjmowały wcześniej doustnych postaci leków. Dowodzą one, że używanie tych leków jest związane ze zwiększonym ryzykiem występowania podtorebkowej postaci zaćmy (współczynnik występowania wynosi 1,9) [5]. Technika, przy pomocy której autor przeprowadził badania soczewki jest dużo mniej czuła niż badanie przy pomocy lampy szczelinowej. Sugeruje to, że rzeczywista liczba przypadków może być dużo większa. Ryzyko wzrasta wraz ze wzrostem dawki i wydłużeniem okresu podawania leku.

Nie ma też szerokich badań oceniających występowanie zaćmy u dzieci [43]. Ocena taka powinna być wykonana w badaniach prospektywnych.

Przy ocenie problemu występowania zaćmy nie sposób pominąć innych czynników ryzyka, które są dość powszechne w populacji leczonych glikokortykosteroidami, jak płeć żeńska, palenie tytoniu, krótkowzroczność, niepełnowartościowa dieta (brak witamin i antyoksydantów), ekspozycja na promienie UVB

i cukrzyca [6]. Nie uważa się za racjonalne, z punktu widzenia kosztów, objęcie opieką okulistyczną wszystkich chorych leczonych wziewnymi i donosowymi glikokortykosteroidami [39,41]. Należy propagować wśród nich profilaktykę obejmującą: zaprzestanie palenia tytoniu, noszenie przeciwsłonecznych okularów, prawidłową dietę, spożywanie przynajmniej 3 razy dziennie świeżych owoców i warzyw [6].

Częstość występowania zaćmy i jaskry można też ograniczyć podając glikokortykoidy przy pomocy spejsera lub w postaci proszku, co zmniejsza ilość aerozolu osadzającego się na powierzchni oka w czasie inhalacji [44]. W tym przypadku jednak do płuc dociera większa ilość leku i więcej wchłania się z płuc do krwioobiegu. Należy zawsze dążyć do stosowania jak najmniejszych dawek leków.

Zwracając uwagę na jaskrę i zaćmę, jako dwa potencjalnie możliwe działania niepożądane wziewnych i donosowych glikokortykosteroidów, nie należy ograniczać ich stosowania u chorych, u których są konieczne w leczeniu astmy i innych chorób. Ewentualne korzyści wynikające z braku choroby oczu, w żaden sposób nie równoważą ewentualnych komplikacji przy próbie zaprzestania ich stosowania. Zaćma i jaskra zdiagnozowane we wczesnym stadium choroby łatwo poddają się leczeniu.

Niewątpliwie należy zwrócić jednak uwagę na nadużywanie glikokortykosteroidów w postaci kropli do oczu, które są traktowane jako panaceum na każdy dyskomfort związany z oczami. Często przepisane są chorym bezzasadnie, jako środek przynoszący natychmiastową poprawę [45]. A tymczasem po kilku tygodniach stosowania kropli, ryzyko zachorowania na jaskrę lub zaćmę wzrasta o 40% w stosunku do normalnej populacji [30].

Obecnie glikokortykosteroidy wziewne i donosowe zastępują postaci doustne tych leków w terapii chorób układu oddechowego. Coraz częściej przepisywane są chorym, jako formy leku pozwalające na znaczne obniżenie dawki. Jednocześnie są to leki stosunkowo nowe i wymagają dalszych starannych badań ukierunkowanych na poszukiwanie potencjalnych działań niepożądanych.

Piśmiennictwo

1. Tarchalska-Kryńska B.: Glikokortykosteroidy mechanizm działania, efekty farmakologiczne, farmakokinetyka i działania niepożądane. *Otolaryngologia Pol.* 1994; supl. 17: 41-48.
2. Kuna P.: Bezpieczeństwo sterydoterapii w astmie oskrzelowej. Postępy w zakresie diagnostyki i leczenia chorób alergicznych. *Pamiętniki Symozjum Kraków 4-7.03.1998*; 73-75.
3. Barnes P.J.: Drug therapy : inhaled glukocorticoids for asthma. *N.Engl.J.Med.* 1995; 332: 868-875.
4. Garbe E. i wsp.: Inhaled and nasal glucocorticosteroids and the risk of ocular hypertension or open angle glaucoma. *JAMA*, 1997; 277: 722-727.
5. Cumming R.G., Mitchell P., Leeder S.R.: Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N.Engl.J.Med* 1997; 337: 8-14.
6. Chylak L.T. Jr.: Cataracts and inhaled corticosteroids. *N.Engl.J. Med.* 1997; 337: 46-48.

7. Meding B., Dahlberg E.: Contact allergy to budesonide in a nasal spray. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 253-254.
8. Gamboa P.M., Jauregui I., Antepera I.: Contact dermatitis from budesonide in a nasal spray without cross reactivity to amcinonide. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 227-228.
9. Jorro G. i wsp.: Contact allergy to topical budesonide in a nasal spray. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 254.
10. Lauerma A.L. i wsp.: Allergic skin reaction after inhalation of budesonide. *Clin.Exp.Allergy* 1993; 23: 232-233.
11. Jager L., Merk H.F.: Obrębność alergii na leki. w : *Alergie lekowe*, wyd. L.Jeger, H.F. Merk, edycja polska Lublin, Czelej 1997.
12. Dooms-Gossens A., Degreef H.: Clinical aspects of contact allergy to corticosteroids. *Dermatology* 1994; 189: suppl 2, 54-55.
13. Hisa T. i wsp.: Contact allergies to topical corticosteroids. *Contact Dermatitis*, 1993; 28: 174-179.
14. Rivara G. i wsp.: Allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Contact Dermatitis*, 1989; 21: 83-91.
15. Burckhardt W.: Kontaktekzem durch Hydrocortison. *Hautarzt* 1959; 10: 42-43.
16. Dooms-Gossens A. i wsp.: Corticosteroid contact allergy: an EECDRG multicentre study. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 40-44.
17. Dooms-Gossens A. i wsp.: Contact allergy to corticosteroids: the result of a two centre study. *Br.J.Dermatol.* 1994; 130: 42-47.
18. Burden A.D, Beck M.H.: Contact hypersensitivity to topical corticosteroids. *Br.J.Dermatol.* 1992; 127: 497-500.
19. Coopman S, Degreef H, Dooms-Gossens A.: Identification of cross-reaction patterns in allergic contact dermatitis from topical corticosteroids. *Br.J.Dermatol.* 1989; 121: 27-34.
20. Sasaki E.: Corticosteroid sensitivity and cross-sensitivity. A review of 18 cases 1967-1988. *Contact Dermatitis* 1990; 23: 306-315.
21. Gonzalo Garijo M.A., Bobadilla Gonzalez P.: Cutaneous - mucosal allergic contact reaction due to topical corticosteroids. *Allergy*, 1995; 50: 833-836.
22. Bircher A.J.: Short induction phase of contact allergy to tixocortol pivalate in nasal spray. *Contact Dermatitis*, 1990; 22: 237-238.
23. Camarasa J.G. i i wsp.: Contact allergy to tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 147-148.
24. Lauerma A.I. i wsp.: Contact hypersensitivity to hydrocortisone-free-alcohol in patients with allergic patch test reactions to tixocortol pivalate. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 10-14.
25. Wilkinson S.M., English J.S.C.: Hydrocortisone sensitivity. An investigation into the nature of the allergen. *Contact Dermatitis* 1991; 25: 178-181.
26. Wilkinson S.M., English J.S.C., Matthey D.L.: In vitro evidence of delayed-type hypersensitivity to hydrocortisone. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 241-247.
27. Noda H. i wsp.: Contact sensitivity and cross-reactivity of budesonide. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 212-215.
28. Rasanen L., Tuomi M.L.: Cross-sensitisation to mometasone furoate in patients with corticosteroid contact allergy. *Contact Dermatitis*, 1992; 27: 323-325.
29. St Clair Roberts D.: Steroids, the eye, and general practitioners. *BMJ*, 1986, 292, 1414-1415.
30. Butcher J.M. i wsp.: Bilateral cataracts and glaucoma induced by long term use of steroid eye drops. *BMJ* 1994; 309: 43.
31. Opatowsky I. i wsp.: Intraocular pressure elevation associated with inhalation and nasal corticosteroids. *Ophthalmology* 1995; 102: 177-179.
32. Dreyer E.B.: Inhaled steroid use and glaucoma. *N.Engl.J.Med.* 1993; 329: 1822.
33. Hanania N.A., Chapman K.R., Kesten S.: Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995; 98: 196-208.
34. Fraunfelder F.T., Meyer S.M.: Posterior subcapsular cataracts associated with nasal or inhaled corticosteroids. *Am.J. Ophthalmol.* 1990; 109: 489-490.
35. Cartier A. i wsp.: Glucocorticoid use and risk of ocular hypertension and glaucoma. *JAMA* 1997; 277: 1929-1930.
36. Burde R.M., Becker B.: Corticosteroid - induced glaucoma and cataracts in contact lens wearers. *JAMA* 1970; 213, 2075-2077.
37. Toogood J.H. i wsp.: Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. *J.Allergy.Clin.Immunol.* 1993; 91: 571-579.
38. Dickerson A., Dotzel E., Clark C.: Steroid induced cataract: new perspectives from in vitro and lens culture studies. *Exp.Eye Res.* 1997; 65: 507-516.
39. Simmons FER.: Absence of posterior subcapsular cataracts in young patients treated with inhaled glucocorticoids. *Lancet* 1993; 342; 776-778.
40. Barenholtz H.: Effect of inhaled corticosteroids on the risk of cataract formation in patients with steroid-dependent asthma. *Ann.Pharmacother.* 1996; 30: 1324-1327.
41. Abuektish F., Kirkpatrick J.N.P., Russel G.: Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. *Thorax* 1995; 50: 674-676.
42. Barnes N.C.: Safety of high-dose inhaled corticosteroids. *Respir. Med.* 1993; 87: Suppl A, 27-31.
43. Garbe E., Suissa S.: Inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med*, 1997; 337: 1555.
44. Leiner S.: Inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N.Engl.J.Med.* 1997; 337: 1554.
45. Lavin M.J., Rose G.E.: Use of steroid eye drops in general practice. *BMJ* 1986; 292: 1448-1450.

Less-known adverse effects of topical nasal and inhaled corticosteroids

BOŻENA TARCHALSKA-KRYŃSKA, MAGDA HEMERA

Summary

Hypersensitivity to topical corticosteroids is becoming increasingly recognized. Contact allergy to topical corticosteroids occurs more frequently than previously supposed. Ocular unwanted effects of oral corticosteroids are well recognized. Some epidemiologic study suggested an increased risk of glaucoma and cataracts. The authors present a review of articles in the literature about adverse effects of topical nasal and inhaled corticosteroids.