

prof. dr hab.med. Marek L.Kowalski

Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej
Ośrodek Diagnostyki i Leczenia Astmy i Alergii
Akademii Medycznej w Łodzi
ul. Mazowiecka 11, 92-215 Łódź

Stosowanie kortykosteroidów wziewnych a ryzyko zaćmy

Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts

R.G.CUMMING, P.MITCHELL, S.R.LEEDER
The New England Journal of Medicine 1997, 337: 8-14.

Wprowadzenie

Zastosowanie do leczenia astmy oskrzelowej w latach 70. kortykosteroidów (KS) wziewnych, a następnie w latach 80. wprowadzenie nowych generacji tych leków, stanowiło zasadniczy przełom w opiece nad chorymi z astmą. Jak wykazuje codzienna praktyka, poparta dziesiątkami kontrolowanych prób klinicznych, zastosowanie kortykosteroidów wziewnych jest uzasadnione w większości przypadków astmy łagodnej i praktycznie we wszystkich przypadkach astmy umiarkowanej i ciężkiej [1]. Dzięki wygaszaniu toczącego się w błonie śluzowej oskrzeli zapalenia, leczenie takie prowadzi do ustąpienia lub znacznego złagodzenia objawów choroby umożliwiając równoczesną redukcję zapotrzebowania na leki objawowe (betamimetyki). U wielu chorych z astmą umiarkowaną KS wziewne zapobiegają konieczności podawania KS systemowych, a w przypadkach cięższych umożliwiają redukcję ich dawek. Niezwykle istotnym czynnikiem skłaniającym do stosowania KS wziewnych jest również to, że są one jedynymi lekami mogącymi zapobiegać utrwalaniu się nieodwracalnych zmian w drogach oddechowych (tzw. przebudowa = remodeling), prowadzących do stałego ubytku funkcji wentylacyjnej u chorych z długo trwającą astmą oskrzelową [20]. Tak wysoka skuteczność KS wziewnych i ich powszechne stosowanie w leczeniu astmy połączone jest z dużym marginesem bezpieczeństwa, szczególnie na tle KS doustnych [3]. Działania uboczne mogą wystąpić pod postacią objawów miejscowych: grzybicy jamy ustnej czy dysfoni choć częstość ich występowania można zredukować przy stosowaniu właściwych systemów inhalacji (spacery, inhalatory proszkowe). Przy przewlekłym przyjmowaniu kortykosteroidów wziewnych mogą pojawić się objawy systemowe takie jak zahamowanie osi podwzgórzowo-przysadkowej, zaburzenia metabolizmu kostnego, spowolnienie wzrostu u dzieci. Objawy te występują głównie przy wyższym dawkowaniu, wymaganym u niektórych chorych z cięższymi postaciami astmy, którzy zwykle albo KS ogólne już stosowali albo na ich stosowanie byłoby bez KS wziewnych skazani.

Podawanie przewlekle kortykosteroidów drogą ogólną (systemową) obok wywoływania szeregu objawów ubocznych takich jak np. osteoporoza, nadciśnienie czy hiperglikemia, stanowi czynnik ryzyka rozwoju zaćmy o typie podtorebkowym. Jak dotąd nie ma przekonywujących dowodów na związek pomiędzy stosowaniem KS wziewnych, a rozwojem zaćmy. Stwierdzenie to stało się przesłanką do przeprowadzenia analizy występowania zaćmy w ramach szeroko zakrojonych badań populacyjnych przedstawionych w omawianym poniżej doniesieniu grupy australijskiej.

Cele pracy

Autorzy przedstawiają wyniki badania populacyjnego, którego zasadniczym celem było zbadanie ostrości wzroku i występowania schorzeń narządu wzroku (w tym zaćmy) wśród populacji powyżej 49 roku życia w Nowej Południowej Walii w Australii.

Pacjenci i metodyka

Badaniem objęto 3654 osoby w wieku od 49 do 97 lat (średnia wieku 65 lat). Na podstawie zebranych wywiadów identyfikowano m.in. potencjalne czynniki ryzyka zaćmy w tym dane dotyczące stosowania kortykosteroidów wziewnych. Równocześnie wszyscy objęci próbą mieli wykonywane badanie okulistyczne połączone ze zrobieniem zdjęcia w lampie szczelinowej i retroiluminacją. Posługując się skalą umowną na uzyskanych fotografiach oceniano stopień nasilenia zmian w obrębie soczewki i odnoszono je do czynników ryzyka występujących w wywiadzie.

Wyniki

W badanej populacji 370 osób podawało przyjmowanie kortykosteroidów wziewnych z czego 164 osoby były leczone w chwili badania, a 206 przyjmowało te leki w przeszłości. Spośród aktualnie przyjmujących kortykosteroidy wziewnie 103 osoby przyjmowały beklometazon, a 66 osób budezonid. Stwierdzono, że przyjmowanie kortykosteroidów wziewnych zarówno kiedykolwiek w przeszłości jak i obecnie wiązało się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zaćmy podtorebkowej (względna częstość 1.9) - częstość wzrastała wraz z dłuższym czasem przyjmowania doustnych steroidów. Inne czynniki ryzyka, takie jak np. nadciśnienie czy cukrzyca występowały z podobną częstością w grupie przyjmującej kortykosteroidy i nie leczonej. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że stosowanie kortykosteroidów w inhalacji wiąże się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju zaćmy o typie podtorebkowym i jądrowym.

Komentarz

Praca ta wymaga szczegółowej analizy, ponieważ we wcześniejszych badaniach, wykonanych na mniejszych populacjach, nie znajdowano związku pomiędzy stosowaniem KS wziewnych lub donosowych, a rozwojem zaćmy [4,5,6,7]. Już sami autorzy zwracają uwagę na pewne słabe strony przeprowadzonego badania. Po pierwsze dane dotyczące dawek i stosowanych kortykosteroidów były dość ograniczone i znacznie mniejsze niż we wcześniejszych badaniach. W wielu przypadkach (20-30%) uzyskane informacje zarówno dotyczące stosowania KS jak i innych czynników ryzyka były niekompletne lub wręcz było ich brak. Co więcej stwierdzone przypadki zaćmy nie były poparte żadną oceną klinicznego znaczenia stwierdzanej w badaniu okulistycznym zaćmy. Obserwowany przyrost częstości zaćmy u osób przyjmujących KS wziewne w odniesieniu do nie leczonych KS nie był zbyt duży, choć statystycznie istotny.

Podkreślić należy, że większość chorych brała beklometazon, preparat starszej generacji i on prawdopodobnie miał decydujący udział w całkowitej dawce KS wziewnych. Badanie prowadzone było bowiem w latach 1992-1993, a nowocześniejszy i znacznie bezpieczniejszy budesonid wprowadzony został w Australii dopiero w 1991 roku, a więc zaledwie na rok przed rozpoczęciem badania. Nie można wykluczyć, że obserwowany wpływ KS wziewnych na rozwój zaćmy może być zależny od rodzaju stosowanego preparatu, gdyż ze względu na swoje właściwości farmakologiczne, w tym szybkość metabolizmu pierwszego przejścia i biodostępność różnią się one dramatycznie na korzyść nowszych preparatów, takich jak budesonid czy fluticason, co z pewnością wymaga weryfikacji w nowych badaniach klinicznych [8].

Należy jednak podkreślić, że omawiane badanie wykonane jest z zachowaniem wymaganych standardów i nowoczesnej metodologii oraz obejmuje stosunkowo dużą populację, musi zatem być przez lekarzy potraktowane poważnie, skłaniając do ostrożności i dalszych badań. Nie może ono natomiast być powodem do „odwrotu” od stosowania KS wziewnych, których stosowane są w Polsce zbyt rzadko w porównaniu z innymi krajami i co ważniejsze w odniesieniu do rzeczywistych potrzeb naszych pacjentów.

Powinniśmy sobie również jasno uświadomić, że dla większości pacjentów alteratywą dla KS w inhalacji nie jest leczenie bez KS ale wręcz przeciwnie, stosowanie w czasie zaostrzeń, a czasem przewlekłe KS doustnych, których objawy uboczne nie podlegają dyskusji. Astma jest zapaleniem błony śluzowej oskrzeli i bez efektywnego leczenia przeciwzapalnego nie dajemy naszym chorym możliwości uzyskania remisji i kontroli objawów choroby, a tym samym pozbawiamy ich szans na godziwe życie. Niemniej jednak aktualne dane powinny nas skłaniać do rozwagi w stosowaniu leczenia przeciwzapalnego i dążenia do podawania KS w minimalnych dawkach skutecznie kontrolujących objawy choroby. Nie można również zapominać o dostępności innych leków

o działaniu przeciwzapalnym, które co prawda kortykosteroidów zastąpić zazwyczaj nie mogą, ale często pozwalają na redukcję ich dawek [2].

Na zakończenie warto przytoczyć rekomendację Amerykańskiej Akademii Alergii Astmy i Immunologii [9] wydane w lipcu 1997 roku w związku z ukazaniem się omawianej publikacji. Oświadczenie to stwierdza, że „KS wziewne pozostają leczeniem z wyboru (first line therapy) u chorych z astmą przewlekłą zgodnie z obowiązującymi aktualnymi zaleceniami Narodowego Instytutu Chorób Serca, Płuc i Krwi, Narodowych Instytutów Zdrowia USA. Choć mogą nieznacznie zwiększać ryzyko zaćmy, to jest prawdopodobne, że dotyczy to stosowania średnich i wysokich dawek przez długi okres czasu. Co więcej, nie wiemy jakie jest kliniczne znaczenie takiej zaćmy. A zatem pacjenci nie powinni podejmować prób zmiany dotychczasowego leczenia bez konsultacji ze swoim lekarzem. Przeważnie nakazuje, aby pacjenci stosujący przez dłuższy czas średnie i wysokie dawki KS wziewnych mieli wykonywane regularne badania okulistyczne”.

Przedstawiona praca powinna skłonić do dalszych badań dotyczących możliwego wpływu KS na rozwój zaćmy w innych grupach wiekowych oraz z zastosowaniem nowych preparatów kortykosteroidów.

Piśmiennictwo

1. Aktualne (1995) zalecenia dotyczące postępowania w astmie oskrzelowej. Med.Praktyczna 1995, 10: 7-30.
2. Holgate S.T., Bradding P., Sampson A.P.: Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: New directions in asthma therapy. J.Allergy Clin.Immunol. 1996, 98: 1-13.
3. Droszcz W. Astma oskrzelowa PZWL 1995.
4. Abuekteish F., Kirkpatrick J.N.P., Russell G.: Posterior subcapsular cataract and inhaled corticosteroid therapy. Thorax 1995, 50: 674-6.
5. Tinkelman D.G., Reed C.E., Nelson H.S., Offord K.P.: Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. Pediatrics 1993, 92: 64-77.
6. Toogood J.H., Markov A.E., Baskerville J., Dyson C.: Association of ocular cataracts with inhaled and oral steroid therapy during long-term treatment of asthma. J.Allergy Clin.Immunol. 1993, 91: 571-9.
7. Nassif E., Weinberger M., Sherman B., Brown K.: Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate-day prednisone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. J.Allergy Clin.Immunol. 1987, 80: 518-29.
8. Kamuda A., Szeffler S.J. Editorial. How should inhaled glucocorticoids be compared. J.Allergy Clin.Immunol. 1997, 99: 735-37.
9. AAAAI Membership Broadcast Fax Communication (July 1, 1997).