

Wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi dzieci chorych na astmę oskrzelową. Część I. Wpływ glikokortykosteroidów wziewnych na czynność nadnerczy i metabolizm kości

Safety aspects of therapy with inhaled glucocorticoids in asthmatic children. Part I. Effect of inhaled glucocorticoids on adrenal function and bone metabolism

ANNA BRĘBOROWICZ^{1/}, MAREK NIEDZIELA^{2/}

^{1/} Klinika Pneumonologii, Alergologii Dziecięcej i Immunologii Klinicznej III Katedry Pediatrii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

^{2/} Klinika Endokrynologii i Diabetologii Wieku Rozwojowego II Katedry Pediatrii Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, ul. Szpitalna 27/33, 60-572 Poznań

W pracy omówiono wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi dzieci chorych na astmę oskrzelową. W części pierwszej przedstawiono wpływ leków na czynność nadnerczy i metabolizm kostny. Zwrócono uwagę na zróżnicowanie materiału poddanego ocenie i trudności w porównywaniu wyników różnych publikacji oraz konieczność uwzględniania innych, poza leczeniem glikokortykosteroidami, czynników wpływających na analizowane parametry. Generalnie, na podstawie dotychczasowych badań można stwierdzić, że leki te podawane w niskich i średnich dawkach nie powodują istotnych klinicznie zaburzeń. W przypadku konieczności stosowania dawek wysokich obowiązuje szczególnie nadzór i ewentualnie monitorowanie działań niepożądanych.

Alergia Astma Immunologia, 2004, 9(1), 11-23

Słowa kluczowe: *wziewne glikokortykosteroidy, astma dziecięca, bezpieczeństwo, leczenie, czynność nadnerczy, metabolizm kostny*

Safety aspects of therapy with inhaled glucocorticosteroids are presented in this paper. First part focus on adrenal function and bone metabolism. Many factors can modify both processes and may have influence on the results of clinical studies. According with current knowledge low and moderate doses are rather safe and don't lead to significant clinical adverse events. Patients treated with high doses of glucocorticoids need special care and in some cases precise monitoring.

Alergia Astma Immunologia, 2004, 9(1), 11-23

Key words: *inhaled glucocorticoids, childhood asthma, safety, therapy, adrenal function, bone metabolism*

Podejmowanie decyzji terapeutycznych powinno zawsze być rezultatem wnikliwej analizy korzyści i ryzyka dostępnych metod leczenia, przy czym należy uwzględnić, że brak działań niepożądanych nie jest równoznaczny z bezpieczeństwem leczenia. Zastosowanie leków bardziej skutecznych, choć obciążonych pewnym ryzykiem działań niepożądanych może, dzięki lepszej kontroli objawów choroby, zapewnić choremu większe bezpieczeństwo niż zaniechanie tej terapii lub zastąpienie jej inną mniej efektywną. Każda terapia zobowiązuje do monitorowania potencjalnych działań niepożądanych i ustalenia zasad interwencji w przypadku ich wystąpienia.

Te ogólne stwierdzenia są szczególnie aktualne w odniesieniu do stosowania glikokortykosteroidów wziewnych (ihGKS) w leczeniu astmy oskrzelowej. Zainteresowanie tą grupą leków wzrosło w ciągu ostatnich lat, co jest rezultatem upowszechnienia ich stosowania, rozpoczynania terapii już u najmłodszych dzieci oraz przewlekłego stosowania u chorych z wszystkimi stopniami ciężkości astmy [1,2,3]. Jednak przekonaniu o skuteczności leczenia nadal nierzadko towarzyszy obawa o efekty uboczne terapii, wynikająca ze świadomości, że część leku podanego drogą inhalacyjną dociera do krążenia systemowego i ze znajomości działań ubocznych glikokortykosteroidów

(GKS). Dlatego też wiele badań poświęcono ocenie ogólnoustrojowego działania steroidów podanych wziewnie, ze szczególnym uwzględnieniem ich wpływu na proces wzrastania, czynność nadnerczy, metabolizm kostny [4-10]. Rzadziej przedmiotem oceny był wpływ na stan narządu wzroku, stan skóry, metabolizm węglowodanów i lipidów, czy zaburzenia zachowania. Porównanie wyników różnych badań jest trudne ze względu na zróżnicowanie grup chorych objętych badaniem (różna liczebność, różny wiek, stopień ciężkości choroby, różne grupy porównawcze), podawanie różnych leków w zróżnicowanych dawkach, schematach, okresach leczenia, a także wykorzystywanie różnych metod oceny. Doświadczenia pochodzące z badań prowadzonych u zdrowych ochotników nie mogą być podstawą przewidywania działań niepożądanych u astmatyków, biodostępność leków u chorych z astmą lekką różni się od biodostępności w astmie ciężkiej. Z punktu widzenia bilansowania ryzyka i korzyści leczenia należy uwzględniać model badania tj. porównanie wyników leczenia różnymi steroidami wziewnymi, wyników leczenia steroidami wziewnymi z wynikami podawania placebo lub innych leków przeciwzapalnych. Przy ostatecznym wnioskowaniu należy brać pod uwagę wszystkie wymienione czynniki jak również fakt, że wykazanie biodostępności systemowej nie oznacza istotnych klinicznie efektów.

W niniejszym opracowaniu omówiono najważniejsze zagadnienia dotyczące działań niepożądanych ihGKS w astmie oskrzelowej u dzieci, a mianowicie: wpływ na czynność nadnerczy, metabolizm kostny i wzrost. Spośród leków omówiono te, które są najczęściej stosowane, a więc budezonid (BUD), propionian flutikazonu (flutikazon, FP) i dwupropionian beklometazonu (beklometazon, BDP).

Mechanizm działania glikokortykosteroidów

Glikokortykosteroidy wywierają wpływ na komórki docelowe poprzez receptor alfa (GCR α), który należy do rodziny receptorów sterydowych/hormonów tarczycy/kwasu retinowego, funkcjonujących jako czynniki transkrypcyjne zależne od liganda. Niezwiązany z liganiem receptor jest heteroheksamerem, zawierającym receptor z pojedynczym miejscem wiązania sterydu i miejscami wiążącymi DNA, dwie cząsteczki białka szoku termicznego (hsp) 90 i pojedyncze cząsteczki hsp 70, hsp 56 i hsp 26 [11,12]. Związanie się GKS z GCR α w cytoplazmie powoduje zmianę kształtu receptora, co wywołuje dysocjację cząsteczek hsp. Zaktywowany w ten sposób receptor ulega dimeryzacji z inną cząsteczką receptora i wówczas zachodzi jego translokacja do jądra komórkowego. W jądrze GCR α może aktywować transkrypcję genu przez wiązanie się do specyficznych sekwencji DNA zwanych *Glucocorticoid Response Elements* (GRE) w formie homodimeru. W ten sposób zachodzi transaktywacja odpowiedzialna m.in. za wiele niekorzystnych zjawisk takich jak nietolerancja glukozy i nadciśnienie

tętnicze [13,14]. Jednym z korzystnych działań jest zwiększenie wrażliwości β -adrenoreceptorów. GKS mogą także poprzez swój receptor powodować represję transkrypcji genu [transrepresja; 13,14]. Zjawisko to zachodzi przez wiązanie z *negative GRE* (nGRE) lub przez bezpośrednią interakcję receptora z innymi jądrowymi czynnikami transkrypcyjnymi jak czynnik jądrowy κ B (NF κ B), czynnik jądrowy aktywowanych komórek T (NF-AT) i aktywator białka 1 (AP-1). Wiele z działań przeciwzapalnych GKS zachodzi właśnie na drodze tego mechanizmu. Transrepresja jest także odpowiedzialna za działania uboczne takie jak represja genu osteokalcyny, co prowadzić może do osteoporozy. Także represja genu ACTH i w efekcie supresja nadnerczy zachodzi na drodze ww. mechanizmu. Oba sposoby regulacji genu (aktywacja i represja) są odpowiedzialne za tzw. genomowe działania GKS. Istnieje coraz więcej danych w odniesieniu do tzw. niegenomowych gwałtownych efektów GKS, które występują w ciągu sekund bądź minut i zachodzą poprzez receptory błonowe, a także poprzez klasyczną drogę z udziałem GCR α . Także niegenomowym jest działanie GKS na poziomie błony, ale bez udziału jakichkolwiek białek receptorowych i postulowany jest ten mechanizm w przypadku wysokich ponadfizjologicznych dawek GKS. W warunkach chorobowych może istnieć alternatywny *splicing* genu GCR, co w efekcie może dać początek dwóm homologicznym mRNA i ostatecznie dwóm izoformom białka nazywanym GCR α i GCR β . GCR α jest klasycznym białkiem wiążącym ligand (GKS), podczas gdy izoforma GCR β jest niezdolna do wiązania się z ligandem i w ten sposób hamuje jego zdolność do transaktywacji genów wrażliwych na GKS. Nadmierna ekspresja GCR β może być odpowiedzialna za postać astmy steroidoopornej. Typ I astmy steroidoopornej (>95%) indukowany jest cytokinami, alergenami bądź drobnoustrojami chorobotwórczymi i charakteryzuje się obniżonym powinowactwem GKS do GCR oraz GCR do DNA, prawidłową lub podwyższoną liczbą GCR. Stan ten jest odwracalny. W związku z tym, że tylko komórki układu immunologicznego (zapalne) są odporne na GKS, to oznacza, że pozostałe tkanki będą wrażliwe na działanie GKS i w ten sposób obserwować można objawyushingoidalne i zmniejszenie stężenia porannego kortyzolu w surowicy. Typ II astmy steroidoopornej (trwały) dotyczy oporności na poziomie wszystkich tkanek i jest wynikiem mutacji genu CCR lub genów modulujących funkcję GCR. Niska jest liczba GCR i dlatego nie obserwuje się ani poprawy po zastosowaniu leczenia GKS, ani objawówushingoidalnych, pomimo prawidłowego powinowactwa liganda do receptora i GCR do DNA.

Glikokortykosteroidy wziewne a czynność nadnerczy

Ocena czynności nadnerczy u chorych leczonych ihGKS była przedmiotem wielu badań, a ich wyniki poddano także zbiorczej analizie w kilku publikacjach

[15,16,17]. Porównywanie wyników uzyskanych w różnych badaniach nie jest łatwe z uwagi na stosowanie terapii o różnej intensywności i w różnych schematach. Również metody oceny nie były jednolite. Na wynik oceny czynności nadnerczy może rzutować wcześniejsze podawanie steroidów systemowych.

Mechanizm wpływu

Wpływ ihGKS na a czynność nadnerczy jest najbardziej bezpośrednim efektem ich działania systemowego. Egzogenne steroidy mogą zahamować syntezę CRH i ACTH i tym samym zmniejszyć wydzielanie steroidów przez korę nadnerczy. Potwierdzają to badania stężenia kortyzolu w surowicy i w moczu. Jednak zmiany te nie mają na ogół wpływu na efekty biologiczne i kliniczne działanie hormonów, bowiem steroidy egzogenne zastępują steroidy endogenne uzupełniając całkowitą pulę krążących steroidów [11,18]. Ryzyko zaburzeń występuje w dwóch sytuacjach:

- gdy dawka egzogennych steroidów przekracza produkcję endogenną i ponadfizjologiczne stężenia prowadzą do wystąpienia objawów odpowiadających nadczynności;
- gdy sposób podawania steroidów egzogennych jest niezgodny z dobowym rytmem ich wydzielania lub następuje nagle ich odstawienie, w efekcie okresowo lub nagle zanika działanie steroidów egzogennych i ostatecznie powstaje niedobór krążących steroidów z konsekwencjami w postaci objawów odpowiadających niedoczynności nadnerczy.

Metody oceny czynności kory nadnerczy

Oceni czynności kory nadnerczy służą dwa typy badań: badania statyczne odzwierciedlające podstawowe wydzielanie steroidów oraz dynamiczne pozwalające ocenić rezerwę nadnerczową. Najczulszymi testami oceniają-

cymi wydzielanie podstawowe jest oznaczenie surowiczych stężeń kortyzolu w ciągu doby oraz stężenia wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu (tab. I). Stężenie kortyzolu jest tym niższe im wyższe jest stężenie steroidów egzogennych, dla których oznaczania nie ma standardowych testów. Badania te są czułym wskaźnikiem biodostępności systemowej leków podanych drogą wziewną, ale znaczenie kliniczne ewentualnych odchyłeń od normy jest na ogół niewielkie. W praktyce wykonywanie tych badań nie jest łatwe. Powtarzane oznaczenia w surowicy są trudne do realizacji w warunkach ambulatoryjnych, a więc częściej wykonuje się pojedyncze poranne oznaczenie w surowicy krwi, osoczu lub czasem w ślinie. Zbiórka moczu w ciągu 24 godzin (zalecane jest 3-krotne oznaczenie w trzech niezależnych zbiórkach dobowych moczu) wymaga starannego przestrzegania reżimu badania. Badaniem uznawanym za wystarczająco czułe uznaje się oznaczenie kortyzolu w nocnej zbiorce lub porannej porcji moczu i obliczenie stosunku stężeń kortyzolu do kreatyniny. Ponadto wykonuje się oznaczenia metabolitów kortyzolu w moczu. Badania te są bardziej czułe niż pojedyncze oznaczenie stężenia hormonów w surowicy. Przy interpretacji badań uwzględnia się porównanie z grupą kontrolną oraz zmiany wybranych parametrów w czasie leczenia. W niektórych badaniach odnotowano spadek ich wartości, ale jeszcze w granicach normy [17].

Większe znaczenie dla przewidywania istotnych klinicznie działań niepożądanych mają testy dynamiczne oceniające zdolność do odpowiedzi na stymulację. Stymulacja niską dawką ACTH ($0,5 \mu\text{g}/1,73 \text{ m}^2$) jest czulszą metodą wykrywania łagodnej supresji niż stymulacja dawką standardową (125 do 250 μg). Test ten naśladuje fizjologiczną reakcję na stres, a jego wyniki korelują z wynikami testu insulinowego. Test tolerancji insuliny, uważany za złoty standard jest obciążony ryzykiem nasilonej reakcji i dlatego nie może być zalecany jako rutynowy [17].

Tabela I. Metody oceny biodostępności systemowej glikokortykosteroidów wziewnych w zależności od przydatności w przewidywaniu wystąpienia i wykrywaniu istotnych klinicznie zaburzeń

	Czułe metody oceny biodostępności – nieustalona wartość kliniczna	Metody przydatne w prognozowaniu zaburzeń	Metody potwierdzające istotne działania niepożądane
Kora nadnerczy	Kortyzol w surowicy – pole powierzchni pod krzywą stężeń (AUC) Wolny kortyzol w moczu	Testy stymulacji - niska dawka ACTH - standardowa dawka ACTH Hipoglikemia poinsulinowa	Incydenty niewydolności nadnerczy
Układ kostny	Markery wzrastania Markery biochemiczne obrotu kostnego	Densytometria Ultrasonografia	Densytometria Złamania kości
Wzrost	Knemometria Markery biochemiczne obrotu Stadiometria < 6 mies. Auksologia	Stadiometria > 12 mies. Auksologia	Stadiometria > 3 lata Ostateczny wzrost Auksologia

Wyniki badań

W ciągu trzydziestu lat stosowania ihGKS w żadnym kontrolowanym badaniu nie ujawniono objawów klinicznych niewydolności nadnerczy [1,7]. Nie było również podstaw do obaw o wystąpienie niewydolności nadnerczy po odstawieniu tych leków [19]. Pojedyncze opisy kazuistyczne wskazywały na możliwość indywidualnej nieprzewidywalnej nadwrażliwości na działanie ihGKS oraz konieczność zachowania ostrożności w przypadku stosowania dawek wysokich, ale i w tych przypadkach na ogół nie można było wykluczyć następstw wcześniejszego podawania steroidów systemowych. W ciągu ostatnich kilku lat liczba doniesień na ten temat ryzyka wystąpienia niewydolności nadnerczy zwiększyła się, co wymaga bardziej szczegółowego omówienia. Zbyt pochopne wnioskowanie w oparciu o te publikacje może nasilić istniejące od dawna, szkodliwe zjawisko sterydofobii.

Kontrolowane badania kliniczne

Wyniki oznaczeń parametrów odzwierciedlających czynność nadnerczy w czasie leczenia steroidami wziewnymi są zróżnicowane (tab. II i III). Analizując poranne stężenie kortyzolu w surowicy wykazano najczęściej wartości prawidłowe.

W pojedynczych badaniach odnotowano spadek wartości poniżej normy. Wielokrotnie powtarzane oznaczenia kortyzolu w surowicy były prawidłowe lub obniżone. Podobne zróżnicowanie obserwacji dotyczy badań kortyzolu w moczu: od wartości prawidłowych do wartości wskazujących na działanie supresyjne leków wziewnych. Znaczenie kliniczne tych zaburzeń jest nieustalone. Z klinicznego punktu widzenia najważniejsze jest utrzymanie zdolności odpowiedzi nadnerczy na stymulację (tab. IV). U większości chorych leczonych ihGKS test z zastosowaniem standardowej dawki ACTH wykazuje na ogół prawidłową odpowiedź, choć sporadycznie

Tabela II. Wyniki oznaczeń stężenia kortyzolu w surowicy u chorych leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi (1)

Leczenie			Wyniki	Źródło
Steroid	Dawka dobową (µg)	Czas leczenia		
BDP	100	2 tyg.	Kortyzol – AUC ^{*)}	Obniżenie [20]
BDP	1965/1,73m ²	>2 tyg.	Kortyzol ^{**)}	Obniżenie po dawce > 2500 µg [21]
BDP	490	3-30 mies.	Kortyzol	Bez wpływu [22]
BDP	336	52 tyg.	Kortyzol	Bez wpływu [23]
BDP	400-800	4 mies.	Kortyzol	Obniżenie [24]
BDP	400		Kortyzol – oznaczenia w ślinie	Bez wpływu [25]
BDP	200-450	0,5-4 lata	Kortyzol – AUC ^{*)}	Obniżenie [26]
BDP	400	6 mies.	Kortyzol – znaczenia dzienne	Obniżenie [27]
BUD	400	2 tyg.	Kortyzol	Obniżenie po obu lekach [28]
BDP				
BUD	200	1 rok	Kortyzol	Bez wpływu [29]
BUD	200	3-5 lat	Kortyzol	Bez wpływu [30,31]
FP	400	20 tyg.	Kortyzol	Bez wpływu [32]
BUD	800			
FP	400	4 tyg.	Kortyzol	Bez wpływu [33]
BUD				
FP	200	2 tyg.	Kortyzol	Bez wpływu [34]
BUD	200			
BDP	400	10 tyg.	Kortyzol	Obniżenie [35]
FP	200			
FP	200	3 mies.	Kortyzol	Bez wpływu [36]
FP	200	4 tyg.	Kortyzol	Bez wpływu [37]
FP	50-100	12 tyg.	Kortyzol	Bez wpływu [38]
FP	176	8 mies.+/-	Kortyzol	Obniżenie u 17% [39]
	>880	5,2 mies.		Obniżenie u 43%
FP	190,5-565,4	24 tyg.	Kortyzol	Bez wpływu [40]
FP	200	52 tyg.	Kortyzol	Obniżenie o 10% [41]

^{*)} Kortyzon – AUC – pole powierzchni pod krzywą stężeń

^{**)} Kortyzol – kortyzol podstawowy poranny

BDP – beclomethasone dipropionate

BUD – budesonide

FP – fluticasone propionate

Tabela III. Wyniki oznaczeń stężenia kortyzolu w moczu u chorych leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi (2)

Steroid	Leczenie		Wyniki	Źródło
	Dawka dobową (µg)	Czas leczenia		
BDP	1965/m ²	>2 tyg.	Wolny kortyzol	Spadek po dawce > 2500 µg [21]
BDP	200-1000 z i bez spejsera	>4 mies.	Wolny kortyzol	Obniżenie bez spejsera [43]
BDP	200-300	3-30 mies.	Wolny kortyzol	Bez wpływu [22]
BDP	300-400	15 dni	Wolny kortyzol	Bez wpływu [44]
BDP	300-400	4-24 mies.	Wolny kortyzol	Bez wpływu [45]
BDP	300	12 tyg.	Wolny kortyzol	Bez wpływu [46]
BDP	400	6 mies.	Wolny kortyzol	Bez wpływu [27]
BDP	< 800 >800	1 mies.	Wolny kortyzol	Bez wpływu [47]
BDP	300-400		Wolny kortyzol	Bez wpływu [48]
BDP	400-800	4 mies.	Wolny kortyzol	Obniżenie [24]
BDP	> 400/m ²	1-8 lat	Wolny kortyzol	Obniżenie [49]
BUD	800-1200	6 tyg.	Wolny kortyzol	Norma [50]
BDP	800-1200			Obniżenie
BUD	200, 400, 800	4 tyg /dawka	Wolny kortyzol	Zależność od dawki, istotny spadek po BDP [28]
BDP	200, 400, 800			
BUD	400	4 tyg.	Wolny kortyzol	Obniżenie [51]
BDP				
BUD	200, 400, 800	8 tyg. / dawka	Wolny kortyzol	Bez wpływu [52]
BUD	100, 200, 400	4 tyg. / dawka	Wolny kortyzol	Bez wpływu [53]
BUD	200	3-5 lat	Wolny kortyzol	Bez wpływu [30, 31]
BUD	400		Wolny kortyzol	Bez wpływu [54]
FP	400, 800	1 dawka	Wolny kortyzol/kreatynina	Obniżenie po FP [55]
BUD	1250			
FP	200-400	2 tyg. każda	Wolny kortyzol	Obniżenie po FP i po 400 BUD. [56]
BUD	200-400			Brak różnic między BUD i FP
FP	200	2 tyg.	Wolny kortyzol	Bez wpływu [34]
BUD	400			
FP	200	3 mies.	Wolny kortyzol	Bez wpływu [36]
FP	50-100	12 tyg.	Wolny kortyzol	Bez wpływu [38]
FP	200	52 tyg.	Wolny kortyzol	Obniżenie o 14% [41]
FP	200, 400	52 tyg.	Wolny kortyzol	Bez wpływu [57]

oznaczenia skrótów – patrz tabela II

odnotowano upośledzenie uwalniania kortyzolu. Bardziej czułą metodą wykrywania ewentualnej supresji odpowiedzi jest test z podaniem niskiej dawki ACTH. Test ten w pojedynczych przypadkach ujawnił niedostateczną odpowiedź [60,64,65], ale nie odnotowano jawnych klinicznie zaburzeń. Większość badań wskazuje na wzrost ryzyka przy stosowaniu dawek wysokich [21,49], chociaż nie wszyscy autorzy potwierdzają istnienie korelacji dawka-odpowiedź [60]. Te indywidualne różnice mogą być spowodowane polimorfizmem receptorów dla GKS oraz indywidualnymi różnicami w metabolizmie leków.

Wyniki wielu badań przeprowadzonych u dzieci wskazują na to, że dawka steroidów wziewnych nie przekraczająca 400 mg niezależnie od leku i sposobu podania nie powoduje supresji czynności nadnerczy. W poje-

dynczych badaniach stwierdzono, że dwutygodniowe leczenie flutikazonem w dawce 200 i 400 µg i budezonidem w dawce dobowej 400 µg podawanych z inhalatorów proszkowych spowodowało znamienne statystycznie, ale nieistotne klinicznie zmniejszenie wydzielania wolnego kortyzolu z moczem, które oceniano w odniesieniu do kreatyniny [56].

Większość cytowanych badań dotyczy glikokortykosteroidów podawanych w postaci indywidualnych inhalatorów ciśnieniowych (z lub bez spejsera) lub proszkowych. Wpływ budezonidu podawanego w postaci nebulizacji ocenili Scott i Skoner [66]. W zakresie dawek od 250 do 2000 µg autorzy nie stwierdzili zmian stężenia podstawowego kortyzolu, wykazali natomiast nieznaczne upośledzenie odpowiedzi na ACTH.

Tabela IV. Wyniki testów stymulacyjnych u chorych leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi

Steroid	Leczenie		Wyniki	Źródło
	Dawka dobowa (μg)	Czas leczenia		
BDP	1965 $\mu\text{g}/\text{m}^2$	>2 tyg.	Test z ACTH	Spadek po dawce > 2500 μg [21]
BDP	200-300	3-30 mies.	Test z ACTH – SD	Norma [22]
BDP			Test z ACTH – SD	Norma [37]
BDP	336	52 tyg.	Test z ACTH – SD	Norma [23]
BDP	400		Test z ACTH – SD	Norma [25]
BDP	400-800	4 mies.	Test z metyraponem	Supresja [24]
BDP	200 - 450	0,5-4 lata	Test z ACTH – SD	Norma [26]
BDP	100	4-12 mies.	Test z ACTH – SD	Norma [58]
BDP	200-800	4-24 mies.	Test z ACTH – SD	Norma [45]
BDP	300	12 tyg.	Test z ACTH – SD	Norma [46]
BUD	800-1200	6 tyg.	Test z ACTH	Norma [50]
BDP	800-1200			
BUD	200, 400, 800	4 tyg.	Test z ACTH – SD	Norma [28]
BDP	200, 400, 800	/dawka		
BUD	800 - 2 400	2 tyg.	Test z ACTH – SD	Obniżenie [59]
BDP	600 - 2 000			
BDP	482 \pm 42/ m^2	6 mies.	Test z ACTH – LD	Supresja [60]
BUD	507 \pm 62/ m^2			
BDP	400	1 mies.	Test z metyraponem	Supresja [61]
BUD	400	1 mies.		
BUD	400	4 tyg.	Test z ACTH – SD	Norma [51]
BDP				
BUD	200	1 rok	Test z ACTH – SD	Norma [29]
BUD	200	3-5 lat	Test z ACTH – SD	Norma [30, 31]
BUD	Do 400	12 mies.	Test z ACTH – SD	Norma [62]
FP	100-200	2 tyg.	Test z CRH	Norma [63]
BUD	800			
BUD	400-800 DPI	2 mies.	Test z ACTH – LD	Supresja 15% [64]
FP	200-500 DPI	4 mies.	Test z ACTH – LD	
FP	190,5-565,4	24 tyg.	Test z ACTH – SD	Norma [40]

oznaczenia skrótów – patrz tabela II

W dwóch publikacjach przedstawiono zbiorczą ocenę doniesień poświęconych problemowi supresji czynności nadnerczy po leczeniu wziewnym. W obu uwzględniono badania dotyczące głównie chorych dorosłych, w obu porównano flutikazon, budezonid i beklometazon. Lipworth [6] porównał efekty równych wagowo dawek, którym jak wiadomo odpowiada różna aktywność biologiczna leków. W zakresie dawek wyższych istotnie większą supresję odnotowano po flutikazonie i to zarówno na podstawie badań kortyzolu we krwi jak i w moczu. Wnioski z metaanalizy Barnes'a i wsp. [67] sugerują natomiast większe bezpieczeństwo flutikazonu.

Doniesienia kazuistyczne

Do lat 90. ubiegłego wieku informacje na temat zespołu Cushinga, niewydolności nadnerczy lub zgonu z powodu zaniku nadnerczy były przedmiotem nielicznych

doniesień. Od początku lat 90. opublikowano kilkanaście artykułów na ten temat [42,49,68-80].

W tabeli V zestawiono publikacje zawierające opisy przypadków niewydolności nadnerczy, które wystąpiły w przebiegu leczenia ihGKS. Najbardziej kontrowersyjne opracowanie Todda i wsp. [79] zawiera opis 33 przypadków, w tym 11 było przedmiotem wcześniejszych doniesień. Liczba chorych, u których wystąpiły powikłania jest znikoma, wobec ogólnej liczby pacjentów, którzy byli i są leczeni steroidami wziewnymi i nadal można wspomniane opisy zaliczyć do kazuistyki. Niemniej jednak cytowane publikacje potwierdziły, że zalecana wcześniej ostrożność przy stosowaniu wysokich dawek jest uzasadniona. Większość chorych, u których wystąpiła klinicznie jawna niewydolność otrzymywała takie właśnie dawki. Nie wszyscy chorzy mieli ustalone rozpoznanie astmy oskrzelowej. Najwyższa dawka budezonidu

Tabela V. Zestawienie publikacji zawierających opisy niewydolności nadnerczy po leczeniu glikokortykosteroidami wziewnymi (podawanymi do oskrzeli)

Steroid	Dawka dobowa (µg)	Liczba chorych	Piśmiennictwo
budezonid	6400	1	[68]
budezonid	500	1	[69]
beklometazon	255	1	[70]
flutikazon	1000-2250	6	[65]
flutikazon	Niskie dawki	2	[71]
flutikazon	500	1	[73]
		astma sporadyczna	
flutikazon	200-1500	8	[74]
flutikazon	250- 750	3	[75]
flutikazon	500-1500	4	[76]
flutikazon		4	[77]
flutikazon		33	[78]
budezonid	2000	1	[79]
flutikazon	1000-1500	2	[80]
flutikazon+ budezonid	(1000-1500)+ 1000		

wynosiła 6400 µg na dobę, flutikazolu 2 250 µg. Leki stosowano przewlekłe, bez modyfikacji dawki w okresie poprawy, co mogło zwiększyć biodostępność leku. Pewne ryzyko powikłań mogło być związane z wcześniejszym leczeniem steroidami systemowymi, z osobniczą nadwrażliwością i w końcu nie można wykluczyć innych poza leczeniem steroidami przyczyn niewydolności nadnerczy.

W ocenie skutków działania GKS uwzględnić trzeba możliwe współistnienie pierwotnej bądź wtórnej niedoczynności kory nadnerczy u dziecka z astmą oskrzelową, których mechanizm powstawania jest całkowicie niezależny od stosowania steroidów egzogennych np. podłoże autoimmunologiczne czy wrodzony defekt enzymatyczny biosyntezy hormonów kory nadnerczy. Co więcej, te postaci dysfunkcji nadnerczy mogą towarzyszyć innym schorzeniom i stanowić element zespołu mnogich zaburzeń jak w przypadku zespołów PGA 1 czy PGA 2 (*PolyGlandular Autoimmune Syndrome*; 81, 82). Pełna ocena równowagi hormonalnej powinna obowiązywać szczególnie w przypadku wystąpienia zaburzeń metabolicznych, wskazujących na upośledzenie mechanizmów regulacyjnych i przypisywanie wyłącznej roli glikokortykosteroidom wziewnym jest uproszczeniem.

Objawem, który najczęściej był podstawą wysunięcia podejrzenia niewydolności nadnerczy u chorych leczonych steroidami wziewnymi była hipoglikemia. Hipoglikemia jest wypadkową nadmiernego działania insuliny (wydzielanie w nadmiarze lub aktywna mutacja receptora insuliny) bądź

niedoboru hormonów kontrregulujących w stosunku do insuliny (hormon wzrostu, kortyzon). W opinii Hindmarsh stan hipoglikemii jest wskazaniem do oznaczenia stężenia wyżej wymienionych hormonów, a także mleczanów i kwasu β-hydroksymasłowego [83]. Także inne hormony o przeciwnym działaniu do insuliny jak ACTH, glukagon, adrenalina, noradrenalina powinny być uwzględnione w diagnostyce różnicowej stanów hipoglikemicznych. W większości cytowanych doniesień badań takich nie wykonano.

Szczególnym zagadnieniem w metabolizmie kortyzolu jest jego inaktywacja do kortyzonu przy udziale enzymu 11β-HSD2 (dehydrogenaza 11 β-hydroksysteroidowa typu 2) oraz konwersja nieaktywnego kortyzonu do aktywnego kortyzolu przy udziale 11β-HSD1 [84]. Procesy te zachodzą także w płucach, a ich upośledzenie może w pewnych przypadkach wyjaśniać objawy uboczne stosowania glikokortykosteroidów. Te miejscowe (płucne) czynniki mogą odgrywać istotną rolę w określeniu dawki wziewnych steroidów niezbędnej dla kontrolowania astmy [85].

Z kolei, opisywane u niektórych pacjentów polimorfizmy receptora glikokortykosteroidowego mogą także w części tłumaczyć, dlaczego istnieje zwiększona ich wrażliwość na stosowane dawki glikokortykosteroidów, a tym samym większe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ubocznych [86].

Podsumowanie

Wpływ ihGKS na czynność nadnerczy zależy od dawki leku. Dawki dobowe beklometazonu do 400 µg, flutikazonu do 200 µg oraz budezonidu do 200 µg z turbuhalera i 400 µg z inhalatora ciśnieniowego uważane są za bezpieczne. U chorych z ciężką astmą, wymagających leczenia wysokimi dawkami steroidów wziewnych lub chorych, którzy stosują równocześnie inne hormony o działaniu miejscowym istnieje zwiększone ryzyko zahamowania czynności nadnerczy. Chociaż u większości chorych ewentualna supresja nie ma znaczenia klinicznego, to jednak w tej grupie należy rozważyć okresową kontrolę stężenia kortyzolu, a w przypadku wartości obniżonych wykonać test stymulacji niską dawką ACTH. Zmniejszona odpowiedź na stymulację sugeruje, że w sytuacji stresu, ciężkiej choroby, zabiegu operacyjnego należy rozważyć podanie substytucyjnej dawki hydrokortyzonu.

Glikokortykosteroidy wziewne a stan układu kostnego

Przy ocenie wpływu ihGKS na stan układu kostnego należy uwzględnić pewne zjawiska fizjologiczne związane z dojrzewaniem i metabolizmem kości. W ciągu pierwszych 20-30 lat następuje proces zwiększania, a następnie stopniowej utraty masy kostnej. Stąd też bardzo ważne jest osiągnięcie należytej szczytowej masy kostnej. Obniżenie tej wartości stwarza warunki do niedoboru ujawniającego się z wiekiem skutek postępującego

zaniku [87]. W konsekwencji zaburzenia kościotworzenia w dzieciństwie mogą być widoczne dopiero w wieku późniejszym. Kości znajdują się w stanie ciągłej przebudowy będącej efektem równoległej resorpcji oraz tworzenia kości (remodelowania) i dlatego w ocenie metabolizmu należy uwzględniać parametry biochemiczne odzwierciedlające nasilenie obu procesów. Aktywność metaboliczna kości jest większa w obrębie struktury bełczkowej niż korowej.

Czynniki wpływające na stan układu kostnego

Stan układu kostnego jest wypadkową działania wielu czynników wpływających na gospodarkę wapniowo-fosforanową oraz metabolizm tkanki łącznej. Procesy metaboliczne podlegają kontroli genetycznej, ale niezwykle istotne znaczenie mają także inne czynniki. Wśród nich należy wymienić wiek, płeć, czynność gruczołów wewnątrzwydzielniczych, sposób odżywiania, aktywność ruchową, leki (w tym stosowanie steroidów systemowych), współistnienie innych chorób. Wszystkie te czynniki należy uwzględnić przed ostatecznym wnioskowaniem na temat wpływu leków wziewnych na układ kostny. Różnorodność grup chorych, czasu leczenia oraz metod oceny utrudniają porównywanie wyników uzyskanych przez różnych autorów.

Mechanizm wpływu glikokortykosteroidów na stan układu kostnego

Podwyższone, ponadfizjologiczne surowicze stężenia GKS mogą prowadzić do redukcji masy kostnej na drodze bezpośredniej i pośredniej. Bezpośrednio hamują aktywność osteoblastów i syntezę osteokalcyny oraz zwiększają resorpcję kości. Efekt pośredni wywierają poprzez zmniejszenie absorpcji wapnia w przewodzie pokarmowym [88], zwiększenie wydalania w nerkach (zmniejszenie reabsorpcji zwrotnej [89] i wywołanie wtórnej nadczynności przytarczyc prowadzącej do aktywacji osteoklastów (zwiększenia liczby i ich wiązania do kości). W efekcie dochodzi do zwiększonej resorpcji kości. Proces ten jest dodatkowo wzmocniony na skutek zmniejszonego wydalania androgenów przez korę nadnerczy oraz przez gonady.

Metody oceny stanu układu kostnego

Wśród badań pomocniczych czułymi wskaźnikami systemowego działania steroidów podanych wziewnie są parametry biochemiczne kościotworzenia i resorpcji kości (tab. VI). Parametry te powinny być oceniane równocześnie, bowiem dopiero bilans tych dwóch procesów może być podstawą orzekania o ewentualnym negatywnym wpływie określonego czynnika np. leczenia na stan układu kostnego. Oznaczanie markerów kościotworzenia,

a zwłaszcza osteokalcyny jest czulszą metodą wykrywania wpływu GKS na metabolizm kostny niż badanie markerów resorpcji. Zaobserwowano także, że stężenie osteokalcyny u dzieci chorych na astmę jest niższe, niezależnie od stosowanych metod leczenia. Spośród parametrów biochemicznych za najbardziej przydatne dla oceny tworzenia kości uważa się oznaczanie w surowicy krwi stężenia osteokalcyny i propeptydu prokolagenu typu I końca karboksylowego (PICP). Dla oceny resorpcji kości – zaleca się badanie stężenia karboksyterminalnego telopeptydu (ICTP) w surowicy i pirydynowych związków w moczu. Brak dokładnych danych w jakim stopniu parametry biochemiczne korelują z długoterminową zmianą gęstości kości i tempem wzrastania. Na podstawie analizy dotychczasowych doświadczeń wydaje się, że wyniki badań biochemicznych nie mają znaczenia w przewidywaniu zmniejszenia masy kostnej i wystąpienia ewentualnych złamań.

Parametrami, które w sposób najbardziej wiarygodny charakteryzują stan układu kostnego jest gęstość kości i szczytowa masa kostna. Dla ich oceny wykorzystuje się przede wszystkim badanie densytometryczne (DEXA – absorpcjometria wiązek promienia rentgenowskiego o dwóch różnych energiach), ewentualnie ilościową tomografię komputerową i ultrasonografię kości piętowej. Najczęściej ocenia się odcinek lędźwiowy kręgosłupa i szyjkę kości udowej. Radiologiczna ocena ryzyka osteoporozy i złamań jest badaniem o niskiej czułości. Parametrem klinicznym odzwierciedlającym stan układu kostnego jest zwiększona częstość złamań, ale jako dotąd w żadnym badaniu nie potwierdzono, aby leczenie steroidami wziewnymi stwarzało ryzyko takich powikłań.

Tabela VI. Markery biochemiczne metabolizmu kostnego

	Markery biochemiczne kościotworzenia	Markery biochemiczne resorpcji kości
Surowica krwi	Fosfataza zasadowa Osteokalcyna Propeptyd prokolagenu typu I końca karboksylowego [PICP] Propeptyd prokolagenu typu I końca aminowego [PINP] Propeptyd prokolagenu typu III końca aminowego [PIINP]	Fosfataza kwaśna winianowo oporna Karboksyterminalny telopeptyd Pirydynolina
Mocz		Pirydynolinowe i dezoksypirydynolonowe usieciowanie kolagenów Hydroksyprolina Wapń

Tabela VII. Wyniki markerów biochemicznych metabolizmu kostnego u chorych leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi

Steroid	Leczenie		Wyniki	Źródło	
	Dawka dobową (µg)	Czas (mies.)			
BDP	300-800	>6 średnio 25	Ca, Mg, fosfataza zasadowa, parathormon, 25-hydroksy-witamina D, 1,25-dwuhydroksy-witamina D Osteokalcyna Resorpcja – Kwaśna fosfataza winianowo oporna	Norma Redukcja	[90]
BDP	400-800	1	Osteokalcyna	Norma	[91]
BDP	400	6	Osteokalcyna	Zwiększenie stężenia	[92]
BUD	504	54	Całkowita zawartość wapnia	Bez różnic	[93]
BUD	400-800	3 5	PICP, fosfataza zasadowa, osteokalcyna	Obniżenie	[94]
BUD	800	1	osteokalcyna PICP, ICTP	Norma Obniżenie	[95]
BUD/BDP	800	0.5	PICP, PIIINP Osteokalcyna	Obniżenie Norma	[96]
BUD	200, 400, 800	0.5	ICTP, PIIINP	Obniżenie dla dawki 800	[97]
BUD	800	1	PICP osteokalcyna ICTP, UPC	Obniżenie Obniżenie	[98]
FP	400	2	PICP, osteokalcyna	Norma	[33]
BDP			UPC, ICTP	Norma	
FP	500, 200	2, 4	Osteokalcyna	Obniżenie	[99]
BUD	800, 400	2, 4	PICP ICTP	- po BUD po 4 mies. - po FP po 2 mies. i powrót do normy Wzrost po FP	

PICP – propeptyd prokolagenu typu I końca karboksylowego

PIIINP – propeptyd prokolagenu typu III końca aminowego

ICTP – karboksyterminalny telopeptydu

UPC – pirydynolinowe i dezoksyperydynolonowe usieciowanie kolagenów

BDP – beclomethasone dipropionate

BUD – budesonide

FP – fluticasone propionate

Wyniki badań

Badania biochemiczne

Wyniki badań parametrów biochemicznych metabolizmu kostnego po leczeniu steroidami wziewnymi są zróżnicowane (tab. VII). W pojedynczych doniesieniach, stwierdzono zmiany sugerujące upośledzenie procesu kościotworzenia, głównie po stosowaniu dawek wysokich. Obserwacja trwała od 2 tygodni [96,97] do 4,5 lat [93]. Nieprawidłowe wyniki dotyczyły czasem tylko jednego z kilku badanych parametrów [96]. W czasie dłuższej obserwacji wykazano, że zaburzenia metabolizmu kostnego mają charakter przemijający i są korygowane dzięki uruchomieniu procesów kompensacyjnych [98]. W innych badaniach mimo stosowania takich samych dawek i przez długi okres czasu nie ujawnili żadnych zaburzeń metabo-

licznych [90,93]. W badaniach tych gęstość kości nie korelowała z dawką aktualną i kumulacyjną leku. Kliniczne znaczenie stwierdzanych odchyłań biochemicznych nie jest ustalone.

Badania obrazowe

W żadnym z dotychczas przeprowadzonych badań obrazowych nie stwierdzono nieprawidłowości (tab. VIII). W badaniach tych oceniano chorych otrzymujących dawki od 150-1600 µg beklometazonu i od 200 do 1300 µg budesonidu. Okres leczenia wynosił od około 4 miesięcy do 4,5 lat.

Najwięcej badań poświęcono jako dotąd ocenie wpływu beklometazonu. Najdłuższe, bo trwające 25 miesięcy i kompleksowe, bo obejmujące analizę wielu parametrów biochemicznych i ocenę densytometryczną badanie,

Tabela VIII. Wyniki badań obrazowych u chorych leczonych glikokortykosteroidami wziewnymi

Steroid	Leczenie		Wyniki	Źródło
	Dawka dobową (µg)	Czas (mies.)		
BDP	300-800	25	Gęstość kości	Norma [90]
BDP	150-600 319,3	6,7	Gęstość kości	Norma [100]
BDP	300-400	6	Gęstość kości	Norma [91]
BDP	400	Różny	Gęstość kości	Norma [101]
BDP	200-450	>4	Gęstość kości	Norma [102]
	100-600	>12		
BDP	400	6	Zwiększenie mineralnej gęstości w kręgosłupie: astma 1,8%, kontrola 6,1%	Różnica nieistotna [92]
BUD	200-1300 (śr. 504)	54	Gęstość kości	Norma [93]
BDP	150-400	7	Gęstość kości	Norma [103]
BUD		48	Gęstość kości	Norma [104]
FP	200	6	Gęstość kości	Norma [105]

oznaczenia skrótów – patrz tabela II

przeprowadzili König i wsp. [90]. Nie ujawnili oni żadnych różnic pomiędzy grupą chorych otrzymujących beklometazon w dawce dobowej 300-800 µg w porównaniu z grupą kontrolną. Również Martinati i wsp. [100] nie odnotowali różnic w gęstości kości u dzieci chorych leczonych beklometazonem w dawce 319,3 µg lub kromoglikanem oraz u dzieci zdrowych. W dwóch, trwających po 6 miesięcy badaniach prospektywnych stwierdzono, że zwiększenie gęstości kości jest nieznacznie mniejsze u chorych leczonych beklometazonem niż w grupie kontrolnej, ale różnice te nie były znamienne [91,92].

Wśród badań poświęconych ocenie wpływu budezonidu dwa badania miały charakter długofalowy. Agertoft i Pedersen [93] ocenili wpływ dawki 504 µg na dobę, którą podawano przez średnio 4,5 roku. W innym badaniu porównano efekt działania budezonidu, nedokromilu i placebo. W obu badaniach nie ujawniono żadnego istotnego wpływu steroidów wziewnych na gęstość kości [104].

Przy stosowaniu wysokich dawek beklometazonu lub budezonidu wykazano istnienie odwrotnej korelacji dawki z całkowitą masą kostną [106].

Podsumowanie

Leczenie steroidami wziewnymi jest optymalną metodą leczenia przeciwzapalnego w astmie oskrzelowej. Skuteczna kontrola objawów pozwala na przywrócenie chorym normalnej aktywności, ograniczenie lub zaprzestanie podawania steroidów systemowych. Oba efekty mają korzystny wpływ na metabolizm kości, przewyższający ewentualne, na ogół nieistotne działania niepożądane terapii. Jak wynika z dotychczasowych obserwacji steroidy wziewne stosowane w dawkach niskich i średnich nie mają istotnego wpływu na metabolizm kostny i gęstość kości. Tylko w wyjątkowych sytuacjach stosowania wysokich dawek steroidów wziewnych u chorych z współistnieniem innych czynników ryzyka osteoporozy istnieją wskazania do okresowych kontrolnych badań densytometrycznych.

Piśmiennictwo

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report. NHI. NHBLI Publication No 02-3569, 2002.
2. The British guidelines on asthma management. British Thoracic Society. Thorax 2003; 58 (Suppl. 1).
3. Haahntela T. Early treatment of asthma. Allergy 1999; 54 (Suppl. 49): 74-81.
4. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: S1-S53.
5. Sorkness CA. Establishing a therapeutic index for inhaled corticosteroids: part II. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: S52-S64.
6. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. Arch Intern Med 1999; 159: 941-955.
7. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW i wsp. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. Position paper. Allergy 2000; 55: 16-33.
8. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. Pediatr Pulmonol 2002; 33: 208-220.

9. Pedersen S. Long-term outcomes in paediatric asthma. *Allergy* 2002; 57 (Suppl.74): 58-74.
10. Allen DB, Bielory L, Derendorf H i wsp. Inhaled corticosteroids: Past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: S1-S40.
11. Crowley S. Inhaled glucocorticoids and adrenal function: an update. *Pediatr Respir Rev* 2003; 4: 153-161.
12. Bloom JW. Molecular mechanism of glucocorticoid action. w: Severe asthma: pathogenesis and clinical management. Szeffler SJ. Leung DYM. (wyd.). New York: Marcel Dekker. Lefant C. (wyd). Lung biology in health and disease series 2001; 159: 167-194.
13. Belvisi MG, Wicks SL, Battram CH i wsp. Therapeutic benefit of a dissociated glucocorticoid and the relevance of in vitro separation of transrepression from transactivation. *J Immunol* 2001; 166: 1975-1982.
14. Jaffuel J, Demoly P, Gougat C i wsp. Transcriptional potencies of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162; 57-63.
15. Dluhy RG. Clinical relevance of inhaled corticosteroids and HPA axis suppression. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S447-S450.
16. Salvatoni A, Piantanida E, Nosetti L, Nespoli L. Inhaled corticosteroids in childhood asthma. Long-term effects on growth and adrenocortical function. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 351-361.
17. Levine LS, Boston BA. Effect of inhaled corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and growth in children. *J Pediatr* 2000; 137: 450-454.
18. Patel L, Clayton PE. Adrenal insufficiency after treatment with fluticasone. Lowest possible dose of inhaled glucocorticoids should be given. *BMJ* 2002; 325: 836a.
19. Simons FE. Benefits and risks of inhaled glucocorticoids in children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 77-84.
20. Law CM, Preece MA, Warner JO. Nocturnal adrenal suppression in children inhaling beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1986; 1: 942-944.
21. Prael P, Jensen T, Bjerregaard-Andersen H. Adrenocortical function in children on high-dose steroid aerosol therapy. *Allergy* 1987; 42: 541-544.
22. Goldstein DE, König P. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on hypothalamic-pituitary adrenal axis function in children with asthma. *Pediatrics* 1983; 72: 60-64.
23. Tinkelman DG, Reed CE, Nelson HS, Offord KP. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderately severe asthma in children. *Pediatrics* 1993; 92: 64-77.
24. Wyatt R, Waschek J, Weinberger M i wsp. Effects of inhaled beclomethasone dipropionate and alternate-day prednisone on pituitary-adrenal function in children with chronic asthma. *N Engl J Med* 1978; 299: 1387-1392.
25. Williams H, Read GF, Verrier-Jones ER i wsp. Effect of inhaled beclomethasone dipropionate on saliva cortisol concentrations. *Arch Dis Child* 1984; 59: 553-556.
26. Philip M, Aviram B, Leiberman E i wsp. Integrated plasma cortisol concentration in children with asthma receiving long-term inhaled corticosteroids. *Pediatrics* 1992; 81: 452-455.
27. Doull IJM, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 1715-1719.
28. Bisgaard H, Damkjaer-Nielsen M, Andersen B i wsp. Adrenal function in children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate or budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 1088-1095.
29. Varsano I, Volovitz B, Malik H, Amir Y. Safety of 1 year of treatment with budesonide in young children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85: 914-920.
30. Volovitz B, Amir J, Malik H i wsp. Growth and pituitary-adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N Engl J Med* 1993; 329: 1703-1708.
31. Volovitz B, Kauschansky A, Nussinovitch M i wsp. Normal diurnal variation in serum cortisol concentration in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 874-878.
32. Ferguson AC, Sper S, Manjra A i wsp. Efficacy and safety of high-dose inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *J Pediatr* 1999; 134: 422-427.
33. Hoekx JCM, Hedlin G, Pedersen W i wsp. Fluticasone propionate compared with budesonide: a double blind trial in asthmatic children using powder devices at dosage of 400 mcg/day. *Eur Respir J* 1996; 9: 2263-2272.
34. Lipworth BJ, Clark DJ, McFarlane LC. Adrenocortical activity with repeated twice daily dosing of fluticasone propionate and budesonide given by a large volume spacer to asthmatic children. *Thorax* 1997; 52: 686-689.
35. Rao R, Gregson RK, Jones AC i wsp. Systemic effects of inhaled corticoids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone and beclomethasone. *Eur Respir J* 1999; 13: 97-94.
36. Hoekstra MO, Grol MH, Bouman K i wsp. Fluticasone dipropionate in children with moderate asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1039-1044.
37. Mackenzie CA, Weinberg EG, Tabachnik E i wsp. A placebo controlled trial of fluticasone propionate in asthmatic children. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 856-860.
38. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ i wsp. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in a large pediatric population with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 32-38.
39. Eid N, Morton R, Olds B i wsp. Decreased morning serum cortisol levels in children with asthma treated with inhaled fluticasone propionate. *Pediatrics* 2002; 109: 217-221.
40. Turktas I, Ozkaya O, Bostanci I i wsp. Safety of inhaled corticosteroid therapy in young children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 86: 649-654.
41. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J i wsp. Twelve-month safety nad efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004; 113:e87-e94.
42. Macdessi JS, Randell TL, Donaghue KC i wsp. Adrenal crises in children treated with high-dose inhaled corticosteroids for asthma. *MJA* 2003; 178: 214-216.
43. Goldberg S, Algur N, Levi M i wsp. Adrenal suppression among asthmatic children receiving chronic therapy with inhaled corticosteroid with and without spacer device. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 234-238.
44. Wolthers OD, Hansen M, Juul A i wsp. Knemometry, urine cortisol excretion and measures of the insulin-like growth factor axis and collagen turnover in the assesment of systemic activity of inhaled corticosteroids. *Pediatr Res* 1997; 41: 44-50.
45. Chang CC, Tam AY. Suppression of adrenal function in children on inhaled steroids. *J Paediatr Child Health* 1991; 27: 232-234.
46. Katsunuma T, Akasawa A, Iikura Y. Adrenal function of children with bronchial asthma treated with beclomethasone dipropionate. *Ann Allergy* 1992; 69: 529-532.

47. Flores D'Arcais A, Esposito G, Mariani E i wsp. Inhaled steroids and adrenal function in asthmatic children. *Pediatr Asthma Allergy* 1998; 12: 117-121.
48. Zeitlin S, Wood P, Evans A, Radford M. Overnight urine growth hormone, cortisole and adenosine 3'5' cyclic monophosphate excretion in children with chronic asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Respir Med* 1993; 87: 445-448.
49. Priftis K, Milner AD, Conway E i wsp. Adrenal function in asthma. *Arch Dis Child* 1990; 65: 838-840.
50. Pedersen S, Fugslang G. Urine cortisol excretion in children treated with high doses of inhaled corticosteroids: a comparison of budesonide and beclomethasone. *Eur Respir J* 1988; 1: 433-435.
51. Nikolaizik WH, Preece MA, Warner JO. One year follow-up study of endocrine and lung function of asthmatic children on inhaled budesonide. *Eur Respir J* 1997; 10: 2596-2601.
52. Bisgaard H, Pedersen S, Damkjaer-Nielsen M i wsp. Adrenal function in asthmatic children treated with inhaled budesonide. *Acta Pediatr Scand* 1991; 80: 213-217.
53. Pedersen S, Hansen R. Budesonide treatment of moderate and severe asthma in children: a dose response study. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 29:33.
54. Wolthers OD, Pedersen S. Measures of systemic activity of inhaled glucocorticosteroids in children: a comparison of urine cortisol excretion and knemometry. *Respir Med* 1995; 89: 347-349.
55. Clark DJ, Clark RA, Lipworth BJ. Adrenal suppression with inhaled budesonide and fluticasone propionate given by a large volume spacer to asthmatic children. *Thorax* 1996; 51: 941-943.
56. Agertoft L, Pedersen S. Short term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with fluticasone propionate and budesonide: a dose response study. *Eur Respir J* 1997; 10: 1507-1512.
57. Verona E, Petrov D, Cserhati E i wsp. Fluticasone propionate in asthma: asthma long term dose comparison study. *Arch Dis Child* 2003; 88: 503-509.
58. Freigang B, Ashford DR. Adrenal cortical function after long term beclomethasone aerosol therapy in early childhood. *Ann Allergy* 1990; 64: 342-344.
59. Ninan TK, Reid IW, Carter PE i wsp. Effect of high doses of inhaled corticosteroids on adrenal function with severe persistent asthma. *Thorax* 1993; 48: 599-602.
60. Broide J, Soferman R, Kivity S i wsp. Low-dose corticotropin test reveals impaired adrenal function in patients taking inhaled corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1243-1246.
61. Springer C, Avital A, Maayan CH i wsp. Comparison of budesonide and beclomethasone dipropionate for treatment of asthma. *Arch Dis Child* 1987; 62: 815-819
62. Ribeiro LB. Budesonide: safety and efficacy aspects of its long-term use in children. *Pediatr. Allergy Immunol* 1993; 4: 73-78.
63. Hoffmann-Streb A, L'Allemand D, Niggemann B i wsp. Adrenocortical function in children with bronchial asthma in fluticasone therapy. *Monatsschr Kinderheilkd* 1993; 141: 508-512.
64. Kannisto S, Korppi M, Remes K i wsp. Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 652-657.
65. Todd G, Dunlop K, Mc Naboe J i wsp. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high-dose fluticasone propionate. *Lancet* 1996; 348: 27-29.
66. Scott MB, Skoner DP. Short-term and long-term safety of budesonide inhalation suspension in infants and young children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S200-209.
67. Barnes NC, Hallet C, Haris TA. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta – analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less. *Respir Med* 1998; 92: 95-104.
68. Wong JB, Zacharin MR, Hocking N, Robinson PJ. Growth and adrenal suppression in asthmatic children on moderate to high doses of fluticasone propionate. *J Paediatr Child Health* 2002; 38: 59-62.
69. Zwaan CM, Odink RJH, Delemarre-van de Waal HA, Dankert-Roelse JE. Acute adrenal insufficiency after discontinuation of inhaled corticosteroid therapy. *Lancet* 1992; 340: 1289-1290.
70. Carrel AL, Somers S, Lemanske RF, Allen DB. Hypoglycaemia and cortisol deficiency associated with low-dose corticosteroid therapy for asthma. *Pediatrics* 1996; 97: 921-924.
71. Zimmermann B, Gold M, Wherrett D, Hanna AK. Adrenal suppression in two patients with asthma treated with low doses of the inhaled steroid fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 425-426.
72. Duplantier JE, Nelson RP, Morelli AR i wsp. Hypothalamic-pituitary – adrenal axis suppression associated with the use of inhaled fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 699-700.
73. Todd GRG, Wright D, Ryan M. Acute adrenal insufficiency in a patient with asthma after changing from from fluticasone propionate to budesonide. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 956-957.
74. Taylor AD, Laoprasert N, Zimmerman D i wsp. Adrenal suppression secondary to inhaled fluticasone propionate. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 68-70.
75. Patel L, Wales JK, Kibirige MS i wsp. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child* 2001; 85: 330-334.
76. Wong JYW, Zacharin MR, Hocking N, Robinson PJ. Growth and adrenal suppression in asthmatic children on moderate to high doses of fluticasone propionate. *J Paediatr Child Health* 2002.
77. Drake AJ, Howells RJ, Shield JPH i wsp. Symptomatic adrenal insufficiency presenting with hypoglycaemia in children with asthma receiving high dose inhaled fluticasone propionate. *BMJ* 2002; 324: 1081-1082.
78. Todd GRG, Acerini CL, Buck JJ i wsp. Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J* 2002; 19:1-3.
79. Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russell R i wsp. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 457-461.
80. Dunlop KA, Garson DJ, Shields MD. Hypoglycemia due to adrenal suppression secondary to high-dose nebulized corticosteroid. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 85-86.
81. Neufeld M, Maclaren NK, Blizzard RM. Two types of autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* 1981; 60:355-362.
82. Eisenbarth GS, Verge CF. Immunoendocrinopathy syndromes. W: Williams Textbook of Endocrinology, Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (wyd.), 9th edition. W.B. Saunders Company, Philadelphia, USA, 1998, 33: 1651-1662.
83. Hindmarch P. Exogenous glucocorticoids influence adrenal function, but assessment can be difficult. *BMJ* 2002; 324: 1083.
84. Walker EA, Stewart MP. β -hydroxysteroid dehydrogenase: unexpected connections. *Trends Endocrinol Metabol* 2003; 14: 324-329.

85. Orsida BE, Krozowski ZS, Walters EH. Clinical relevance of airway 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type II enzyme in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1010-1014.
86. Huizenga NA, Koper JW, De Lange P i wsp. A polymorphism in the glucocorticoid receptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 144-151.
87. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998; 11: 1167-1177.
88. Colette C, Monnier I, Pares Herbute i wsp. Calcium absorption in corticoid treated subjects: effects of a single oral dose of calcitriol. *Horm Metab Res* 1987; 19: 335-338.
89. Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF i wsp. The effects of high-dose glucocorticoid administration on serum bone γ -carboxyglutamic acid-containing protein, serum alkaline phosphatase and vitamin D metabolism in normal subjects. *Bone Miner.* 1988; 4: 105-113.
90. Konig P, Hillman L, Cervantes C i wsp. Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122: 219-226.
91. Baraldi E, Bollini MC, De Marchi A i wsp. Effect of beclomethasone dipropionate on bone mineral content assessed by X-ray densitometry in asthmatic children: a longitudinal evaluation. *Eur Respir J* 1994; 7: 710-714.
92. Chay OM, Goh A, Lim WH i wsp. Effects of inhaled corticosteroid on bone turnover in children with bronchial asthma. *Respirology* 1999; 4: 63-67.
93. Agertoft L, Pedersen S. Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 178-183.
94. Sorva R, Turpeinen M, Juntunen-Backman K i wsp. Effects of inhaled budesonide on serum markers of bone metabolism in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 808-815.
95. Wolthers OD, Riis BJ, Pedersen S. Bone turnover in asthmatic children treated with oral prednisolone or inhaled budesonide. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 341-346.
96. Birkebaek NH, Esberg G, Andersen K i wsp. Bone and collagen turnover during treatment with inhaled dry powder budesonide and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1995; 73: 524-527.
97. Wolthers OD, Juul A, Hansen M i wsp. The insulin-like growth factor axis and collagen turnover in asthmatic children treated with inhaled budesonide. *Acta Pediatr* 1995; 84: 393-397.
98. Sorva R, Tahtela N, Turpeinen M i wsp. Changes in bone markers in children with asthma during inhaled budesonide and nedocromil treatments. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1176-1180.
99. Kannisto S, Korppi M, Arikoski P i wsp. Biochemical markers of bone metabolism in relation to adrenocortical and growth suppression during the initiation phase of inhaled steroid therapy. *Pediatr Res* 2002; 52: 258-262.
100. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E i wsp. Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 232-236.
101. Kinberg KA, Hopp RJ, Biven RE, Gallagher JC. Bone mineral density in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 84: 490-497.
102. Hopp RJ, Degan JA, Phelan J i wsp. Cross sectional study of bone density in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 189-192.
103. Martinati LC, Bertoldo F, Gasperi E i wsp. Longitudinal evaluation of bone mass in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate or cromolyn sodium. *Allergy* 1998; 53: 705-708.
104. Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1054-1063.
105. Roux C, Kolta S, Desfoug JL i wsp. Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics* 2003; 111: 706-713.
106. Allen HD, Thong IG, Clifton-Bligh P i wsp. Effects of high-dose inhaled corticosteroids on bone metabolism in prepubertal children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 188-193.