

Wybrane aspekty bezpieczeństwa leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi dzieci chorych na astmę oskrzelową. Część II. Wpływ glikokortykosteroidów wziewnych na wzrost

Safety aspects of therapy with inhaled glucocorticosteroids in asthmatic children. Part II. Effect of inhaled glucocorticosteroids on growth

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 drugiej przedstawiono wpływ na proces wzrastania. Zwrócono uwagę na zróżnicowanie materiału poddawanego 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 prowadzą do niedoboru wzrostu. Obserwowane w początkowym okresie leczenia zwolnienie tempa wzrastania jest przejściowe. Ostateczny wzrost większości dzieci chorych na astmę jest prawidłowy. Zahamowanie wzrastania występuje w astmie źle kontrolowanej. W przypadku konieczności stosowania dawek wysokich obowiązują systematyczne pomiary wysokości. Należy dążyć do podawania minimalnej dawki skutecznej. *Alergia Astma Immunologia, 2004, 9(2), 81-92*

Słowa kluczowe: wziewne glikokortykosteroidy, astma dziecięca, bezpieczeństwo, leczenie, wzrastanie, wysokość ciała

Some selected aspects of safe inhalatory glucocorticosteroids treatment in children with bronchial asthma have been discussed. The second part of this paper is concerned with the effect of the treatment on children's growth. A considerable scatter of the assessed material and problems with comparing results of various authors, as well as the necessity to consider factors other than the inhalatory glucocorticosteroids treatment which may affect the analysed parameters have been indicated. Generally speaking, the results of the recent research show that low and medium doses of the medicines do not impair growth. The slower growth observed in the initial period of the treatment is transitory. The ultimate growth in the majority of the asthmatic children is normal. Growth inhibition may occur when the asthma is not suitably controlled. When high doses are necessary, patients' growth should be continuously monitored. Steps should be taken to ensure that the patient always receives the minimum effective dose of the drug. *Alergia Astma Immunologia, 2004, 9(2), 81-92*

Key words: inhaled glucocorticosteroids, childhood asthma, safety, therapy, growth, height

W odniesieniu do populacji dziecięcej szczególne znaczenie ma określenie wpływu glikokortykosteroidów (GKS) na wzrost. Prowadzenie badań na ten temat oraz interpretacja uzyskanych wyników wymagają znajomości metod oceny i przebiegu procesu wzrastania, odrębności tego przebiegu w stanach patologii, w tym u dzieci chorych na astmę oskrzelową.

Charakterystyka procesu wzrastania

Proces wzrastania nie przebiega liniowo [1] i można w nim wyróżnić trzy okresy:

1. okres szybkiego przyrostu wysokości z następowym szybkim zahamowaniem tempa wzrastania, który obejmuje pierwsze 2-3 lata życia,
2. okres równomiernego liniowego przyrostu wysokości rozpoczynający się około 3. roku życia, trwający

do około 11. roku życia; w tym okresie najbardziej widoczny jest wpływ czynników zaburzających proces wzrastania; dlatego amerykański urząd rejestracji leków (*Food and Drug Administration – FDA*) zaleca wykonywanie badań oceniających wzrastanie u dzieci między 6. a 9. rokiem życia,

3. okres skoku pokwitaniowego.

Wzrastanie w okresie niemowlęcym (1. rok życia) jest zależne prawie całkowicie od stanu odżywienia. W okresie dziecięcym na wzrost mają wpływ hormony wzrostu, hormony tarczycy i odżywianie. Między 5. a 9. rokiem życia obserwuje się łagodny skok wzrostowy (*mid-pubertal spurt*) związany z czynnością nadnerczy – warstwy siatkowatej wydzielającej hormony płciowe (androgeny). W tym czasie zaobserwować można pojawienie się owłosienia łonowego szczególnie u dziewcząt, jednakże stan taki wymaga wykluczenia później postaci wrodzonego przerostu nadnerczy czy guza wirylizującego nadnerczy bądź jajnika. Stosowane w tym okresie życia GKS mogą być odpowiedzialne za brak ww. skoku [2]. Skok pokwitaniowy zależny jest od hormonów płciowych (od estrogenów u obu płci, przy czym u chłopców estrogeny są produktem aromatyzacji testosteronu wskutek działania aromatazy). Proces wzrastania ulega zakończeniu wówczas, gdy dochodzi do fuzji nasad z trzonem kości długich, a więc zaniku płytki wzrostu (chrząstki nasadowej).

W obrębie wymienionych powyżej okresów można wykazać dużą zmienność tempa wzrastania z naprzemiennym przyspieszeniem lub zwolnieniem (obserwacja na podstawie wykresu na siatce centylowej), sezonowymi skokami wzrostu, głównie w okresie letnim i zwolnieniem tempa wzrastania w okresie jesienno-zimowym. To właśnie w tym czasie często nasilają się objawy astmy i zwiększa się zapotrzebowanie na leki, ale błędem byłoby wnioskowanie o wyłącznym wpływie choroby i leczenia na wzrost. Niekiedy powtarzające się cykle wzrastania obejmują okresy dłuższe, np. dwa lata; po okresach zwiększonego przyrostu wysokości następuje wyrównawcze zwolnienie (98). Nie ma korelacji między tempem wzrastania określonym na podstawie krótkiej obserwacji a tempem wzrastania w skali roku [3,4] oraz między tempem wzrastania w jednym roku a tempem wzrastania w kolejnych latach. Dlatego też badania powinny być prowadzone w wymienionych grupach wieku, a obserwacje poczynione w jednej grupie nie mogą być podstawą przewidywania przebiegu wzrastania u dzieci w innym wieku.

Czynniki wpływające na przebieg wzrastania

Przebieg wzrastania jest wypadkową działania wielu zmiennych i należy zachować dużą ostrożność przy ocenie wpływu pojedynczych czynników [5-9]. Chociaż na ogół pomiary wysokości interpretowane są w odniesieniu do wartości należnych w danej populacji, to nie wolno pominąć uwarunkowań genetycznych, masy urodzenio-

wej oraz wieku ciążowego, w którym nastąpił poród. Docelowy wzrost dziecka można orientacyjnie ustalić na podstawie wzoru uwzględniającego wzrost rodziców [9,10].

Tempo wzrastania zależy, jak już wspomniano, od wieku, a także płci, stanu odżywiania, czynności gruczołów wewnątrzwydzielniczych, chorób współistniejących, ich ciężkości oraz rodzaju stosowanej terapii.

Stan odżywienia ma głównie wpływ na wzrost w pierwszych dwóch latach życia. Spośród hormonów największe znaczenie w regulacji tempa wzrastania mają hormony wzrostu, hormony tarczycy i hormony płciowe. Hormon wzrostu jest wydzielany pulsacyjnie. Jego synteza i sekrecja są kontrolowane przez hormony podwzgórza: hormon uwalniający hormon wzrostu i somatostatynę. Hormon wzrostu powoduje wydłużenie przynasad kości długich. Hormony tarczycy i hormony płciowe mają wpływ na ekspresję genu hormonu wzrostu. Obniżone stężenie hormonów tarczycy jest więc przyczyną niedoboru hormonu wzrostu i zawsze konieczne jest wykluczenie ich niedoboru przed rozpoczęciem diagnostyki niedoboru hormonu wzrostu. Z kolei zaburzenie równowagi wydzielania hormonu wzrostu i hormonów płciowych prowadzi do opóźnienia skoku pokwitaniowego. Sugerowano, że wydzielanie hormonu wzrostu pod koniec pierwszej dekady życia jest podtrzymywane przez androgeny, które ponadto aktywują oś podwzgórze-przysadka-nadnercza prowadząc do rozpoczęcia dojrzewania i wystąpienia drugorzędowych cech płciowych. Zaburzenia wydzielania androgenów mogą być przyczyną zahamowania wzrostu i opóźnienia dojrzewania.

Astma oskrzelowa, podobnie jak i inne choroby przewlekłe, może być przyczyną upośledzonego wzrastania dzieci, gdyż rozwój fizyczny jest wypadkową ogólnego stanu zdrowia. U tych dzieci obserwuje się także opóźnienie wieku kostnego i procesu dojrzewania [11]. Wśród czynników wpływających na przebieg wzrastania u dzieci z astmą należy podkreślić rolę takich czynników jak: 1. czynniki hormonalne; 2. związane z odżywianiem; 3. psychologiczne (przewlekły stres); 4. socjoekonomiczne; 5. niedotlenienie, a właściwie hipoksemie; 6. nawracające zakażenia układu oddechowego [12]. Z astmą związana jest także często atopia, i ta z kolei, pod postacią nieżyty nosa czy atopowego zapalenia skóry, musi być także uwzględniona w diagnostyce niskorosłości, nawet przy braku jakichkolwiek objawów astmatycznych. Dzieci z chorobą atopową manifestują 2-5-krotnie częściej niskorosłość aniżeli dzieci zdrowe. We wszystkich tych zespołach chorobowych zaobserwowano zaburzenia wzrastania w zależności od stopnia ciężkości choroby lub sposobu jej leczenia [11,13]. U chorych na astmę zahamowania tempa wzrastania nie obserwuje się w okresie niemowlęcym, ale uwidacznia się ono w okresie dziecięcym [14,15], na ogół pod koniec pierwszej dekady życia i trwa

do połowy wieku młodzieńczego. Zwolnienie tempa wzrastania jest powiązane z opóźnieniem dojrzewania płciowego i dojrzewania kostnego, stąd ostateczny wzrost nie jest obniżony tylko osiągany z opóźnieniem. Opóźnienie okresu dojrzewania pozwala na wydłużenie okresu wzrostu i tym samym osiągnięcie wartości należnych [16,17]. Dzieci chore na astmę rosną więc dłużej niż zdrowi rówieśnicy i dlatego mogą osiągnąć prawidłowy wzrost ostateczny [16,18-21]. Opóźnienie wieku kostnego oraz dojrzewania dotyczy szczególnie chłopców, zwłaszcza z astmą ciężką. Wyżej wymienione fakty wyjaśniają rozbieżności pomiędzy krótkoterminowymi obserwacjami (do 12 miesięcy) a długofalowymi (do zakończenia wzrastania).

GKS wpływają na szereg mechanizmów regulujących proces wzrostu poprzez receptor, który ulega ekspresji we wszystkich tkankach ciała, i zarówno ich podwyższone, jak i obniżone stężenie, implikuje szereg konsekwencji w tkankach docelowych [22]. Systemowe leczenie GKS wpływa na tempo wzrostu w zależności od dawki, czasu trwania leczenia i sposobu podawania leku; nawet dawka 5 mg prednizonu obniża tempo wzrastania [18,23]. Dla kontrastu standardowe dawki wziewnie stosowanych GKS nawet przez wiele lat nie powodują ujemnych efektów na wzrost, z wyjątkiem kazuistycznych przypadków zwiększonej wrażliwości na steroidy.

Badania Rotteveel i wsp. [24] wykazały, że dzieci chore na astmę między 3 a 7,5 rokiem życia miały znaczący spadek tempa wzrastania i możliwym jest wytłumaczenie, że za ten stan rzeczy odpowiada niedostateczna kontrola choroby podstawowej i zbyt niska, a nie nadmierna dawka GKS. Tempo wzrastania u dzieci, u których astma jest dobrze kontrolowana jest na ogół prawidłowe. Niewielkie odchylenia stwierdza się w astmie z nie w pełni skuteczną kontrolą, a w astmie źle kontrolowanej krzywe wzrastania najbardziej odbiegają od prawidłowych. Wskaźnik odchylenia standardowego przyrostu wysokości koreluje z czynnością płuc [25,26] i stopniem kontroli astmy [27,28]. Martin i wsp. [29] wykazali korelację pomiędzy wysokością ciała a stopniem zaburzeń czynności płuc u dzieci nie otrzymujących steroidów, co wskazuje na wpływ ciężkości choroby na tempo wzrastania. Potwierdziły to także wyniki obserwacji McCovana i wsp. [30]. Ocenili oni 3347 dzieci w wieku 1 do 15 lat w okresie 4 lat. Dzieci, które otrzymywały ihGKS w dawce wyższej niż 400 µg na dzień i wymagały nadzoru lub leczenia szpitalnego wykazywały zahamowanie wzrostu. Autorzy wykazali, że supresyjny wpływ stopnia ciężkości astmy i warunków społeczno-ekonomicznych był większy niż leczenia. Według Russella i wsp. [17] stopień kontroli objawów astmy ma większe znaczenie dla prawidłowego tempa wzrastania niż leczenie steroidami. Ferguson i Murray zwrócili uwagę na korelację zahamowania wzrostu z wczesnym ujawnieniem się astmy tj. przed 3 rokiem życia [31]. Potwierdziło to wcześniejsze, bo po-

chodzące sprzed 100 lat spostrzeżenie Hyde'a Saltera, że jeśli astma zaczyna się wcześniej to wzrost chorych jest niższy niż należy [32]. Wśród czynników, które mogą mieć wpływ na proces wzrastania w przebiegu astmy wymienia się: przewlekłe niedotlenienie, nawracające infekcje prowadzące do upośledzenia odżywienia, zaburzenia snu i przewlekły stres [33]. Generalnie jednak większość dzieci osiąga normalny, oczekiwany wzrost końcowy, z wyjątkiem dzieci chorujących bardzo ciężko [5,27].

Bardzo ważnym zagadnieniem jest konieczność uwzględniania wpływu wcześniejszego podawania steroidów systemowych na przebieg procesu wzrastania u dzieci chorych na astmę. Jak wspomniano, podawanie prednizonu w dawce 5 mg na dobę upośledza wzrastanie [34] i dlatego trudna jest ocena wpływu leków wziewnych u dzieci, które wcześniej otrzymywały leki o działaniu systemowym [17,34,35].

Rzadko bierze się pod uwagę wpływ leczenia innymi steroidami o działaniu miejscowym (na skórę, do nosa), a także wpływ innych leków. Wykazano, że kromoglikan sodu istotnie zmniejsza produkcję hormonu wzrostu [36] i wpływa na markery metabolizmu kości [35]. Również wziewne β_2 -mimetyki upośledzają wydzielanie hormonu wzrostu [37,38].

Mechanizm wpływu glikokortykosteroidów na wzrost [39]

GKS oddziałują na proces wzrastania wielopoziomowo:

1. na oś GH/IGH-1
2. na poziomie płytki wzrostu
3. w kościach
4. w jelicie
5. w nerce
6. w nadnerczach
7. w mięśniach
8. na oś podwzgórze-przysadka-gonady
9. na oś podwzgórze-przysadka-tarczycy

Działanie na oś GH/IGH-1 (growth hormon – GH, insuline-like growth factor 1 – IGH)

Jeśli GKS zastosowane w nadmiarze osiągną krążenie systemowe to wówczas mogą oddziaływać na oś GH-IGF-1 na każdym jej poziomie [22]:

- (1) w jądrze łukowatym – odpowiadają za obniżenie wrażliwości receptora dla gerliny (*down-regulation*),
- (2) w podwzgórze – zwiększają uwalnianie i działanie somatostatyny,
- (3) w przysadce – hamują odpowiedź komórek somatotropowych na działanie GHRH,
- (4) receptora GH – hamuje jego ekspresję, odpowiadają za *splicing* receptora do jego nieaktywnej skróconej formy,

(5) IGF-1 i białek IGFBPs – hamują ekspresję i wydzielanie IGF-1, hamują ekspresję receptora dla IGF-1, zmieniają wrażliwość na IGF-1, hamują IGFBP-1 i IGFBP-2 oraz IGFBP-5, ale nie IGFBP-3.

Podobne spostrzeżenia udokumentowano u pacjentów z chorobą Cushinga, u których skutek nadmiernej dobowej produkcji kortyzolu i jego efektu hiperglikemizującego dochodzi do znaczącego spadku średniego 24-godzinnego stężenia GH [40]. W przeciwieństwie do ww. efektów długotrwałego leczenia wysokimi dawkami GKS (lub choroby Cushinga), w okresie krótkiego czasu stosowania GKS obserwuje się stymulację wydzielania zarówno GH, jak i IGF-1 [41].

Przewlekły stres związany z astmą był uważany jako wystarczający, aby zaburzyć fizjologiczny nocny rytm wydzielania GH. Oznaczenia GH u dzieci z astmą w testach stymulacyjnych wykazały zarówno obniżone, jak i podwyższone jego stężenia oraz prawidłowe stężenia IGF-1 i stąd trudno o jednoznaczne wnioski w tym zakresie [11].

Działanie na poziomie płytki wzrostu

Płytką wzrostu jest wysoce zorganizowana jednostka funkcjonalna, która odpowiada za tzw. kostnienie endochondralne warunkujące wzrost kości na długość. W procesie tym wyróżnić można dwie fazy: chondroplazję (procesy różnicowania i wzrostu chrząstki) i osteogenezę (proces kalcyfikacji i kostnienia chrząstki). Receptor GKS obecny jest zarówno w chondrocytach, jak i w pierwotnej kości gąbczastej (osteoblastach i osteocytach; 42, 43). GKS wpływają zarówno na surowicze stężenie GH, jak i na poziomie płytki wzrostu tj. hamują ekspresję receptora GH w chondrocytach, a także hamują ekspresję IGF-1 i receptora dla IGF-1 [44,45] i to potwierdza miejsce hamującego działania GKS w odniesieniu do wzrostu [22]. Udowodniono, że proliferacja chondrocytów, proces zależny od GH, GHR przez miejscową produkcję IGF-1, jest obniżona w warunkach nadmiaru GKS [46]. Także obniżona jest produkcja macierzy kolagenu oraz jej mineralizacja [22].

Działanie na poziomie kości, jelita i nerki

Obniżenie wchłaniania jelitowego wapnia niezależnie od witaminy D oraz zwiększenie wydalania wapnia z moczem niezależnie od parathormonu omówiono w części I (Alergia Astma Immunologia 2004; 9:11-23).

Działanie na poziomie nadnerczy – omówiono powyżej

Działanie na poziomie mięśni

Nadmiar GKS powoduje proteolizę białek mięśniowych z nadmiernym wydalaniem kreatyny z moczem oraz zanik włókien mięśniowych typu II, prowadząc w konsekwencji do utrudnienia prawidłowego procesu wzrastania w sąsiadującej kości [47].

Działanie na osi: podwzgórze-przysadka-gonady i podwzgórze-przysadka-tarczycy

Nadmiar GKS jest przyczyną hipogonadyzmu hipogonadotropowego i wtórnej niedoczynności tarczycy, co w efekcie wpłynąć może na zaburzenie tempa wzrastania, tak przedpokwitaniowo, jak i w trakcie procesu dojrzewania.

Metody oceny procesu wzrastania

Wśród badań oceniających tempa wzrastania wyróżnia się:

1. badania krótkoterminowe obejmujące okres nie dłuższy niż 6 miesięcy
2. badania o pośrednim czasie trwania, w których obserwacja jest dłuższa niż 6 miesięcy, ale kończy się przed osiągnięciem ostatecznego wzrostu
3. badania długofalowe – najczęściej wieloletnie, z okresem obserwacji trwającym do zakończenia okresu wzrostu
4. badania markerów biochemicznych korelujących z liniowym wzrostem.

Przyrost wysokości w krótkim okresie czasu oceniany jest metodą knemometryczną, polegającą na bardzo dokładnym pomiarze wzrostu kończyny dolnej (długości podudzia – odległości pomiędzy górną powierzchnią kolana a podstawą stopy) przy pomocy urządzenia zwanego knemometrem. W czasie trwającego dwa tygodnie leczenia prednizolonem w dawce 2,5 lub 5 mg lub beklometazonem 400 µg na dobę stwierdzano całkowite zahamowanie wzrostu, co potwierdza wysoką czułość badania, i jednocześnie brak korelacji z długoterminowymi przyrostami wysokości [23,48]. Tempo wzrastania określone na podstawie pomiarów dokonanych w krótkim okresie nie koreluje z tempem wzrostu ocenionym na podstawie obserwacji dłuższej. Natomiast można mieć pewność, że całkowicie bezpieczny jest lek (i jego określona dawka), który nie hamuje wzrastania mierzonego w badaniu knemometrycznym.

W badaniach wielomiesięcznych lub wieloletnich posługujemy się pomiarem wykonywanym za pomocą stadiometru, urządzenia określającego wysokość ciała z dokładnością do 1 mm. Badanie powtarza się co trzy miesiące. Na podstawie uzyskanych wyników wykreśla się krzywe regresji, a kąt ich nachylenia odzwierciedla tempo wzrostu.

W oparciu o pomiar wysokości ciała i znajomość wartości należnych w populacji można wyliczyć współczynnik odzwierciedlający tempo wzrostu w stosunku do normy dla wieku, określanej jako współczynnik odchylenia standardowego przyrostu wysokości (*Standard Deviation Height Velocity Score* – SDHVS). Jest to stosunek różnicy między aktualnym wzrostem a średnią wzrostu w populacji do wartości odchylenia standardowego.

Wartości ujemne odzwierciedlają zwolnienie, a dodatnie – przyspieszenie procesu wzrastania.

Badania biochemiczne wykorzystywane dla oceny wzrastania obejmują oznaczenia stężenia: hormonu wzrostu, *somatomedyny C* (insulinopodobnego czynnika wzrostu 1), IGF-BP3, GHBP, prokolagenu typu I końca karboksylowego i prokolagenu typu I końca aminowego. Kliniczne znaczenie tych oznaczeń nie jest ustalone, ale dotychczasowe badania nie potwierdzają przydatności prognostycznej tych badań. Nie wykazano korelacji między tymi badaniami a wzrastaniem w czasie dwóch lat leczenia budezonidem oraz różnic wyników u dzieci, które wykazywały zwolnienie tempa wzrostu w czasie leczenia steroidami wziewnymi i u chorych, u których tempo to było prawidłowe [49].

Wyniki badań klinicznych

Wiele badań poświęcono ocenie wpływu ihGKS na wzrost. Porównywanie wyników utrudnia fakt, że stosowano różne leki, za pomocy różnych urządzeń inhalacyjnych, w różnych dawkach. Różnice dotyczyły także stopnia ciężkości choroby, wieku, płci i stadium dojrzałości płciowej [5]. W oparciu o dostępne piśmiennictwo przeprowadzono trzy meta-analizy badań na ten temat. Pierwsza z nich dotyczyła wyłącznie leczenia beklometazonem, kolejne leczenie beklometazonem i budezonidem, w tym w jednej z nich uwzględniono jedno badanie, w którym podawano chorym flutikazon.

Badania długofalowe

Najbardziej miarodajną podstawą oceny prawidłowości przebiegu procesu wzrastania jest doprowadzenie obserwacji do jego zakończenia i osiągnięcia wzrostu końcowego. Tym samym można ustrzec się przed błędem oceny wynikającym z indywidualnych różnic tempa wzrostu w różnych okresach życia. Niestety realizacja tych badań zgodnie z wymogami metodologicznymi pozostaje nierzadko w sprzeczności z zasadami etyki lekarskiej. Prowadzenie badań krótkoterminowych kontrolowanych *placebo* nie ma prawdopodobnie istotnego wpływu na przebieg choroby, ale nie można odstąpić od leczenia o udowodnionej skuteczności przez długi okres czasu. Dlatego badań długoterminowych jest niewiele, a w stosunku do tych, które przeprowadzono istnieją pewne zastrzeżenia.

Badania retrospektywne

W ocenie Silversteina i wsp. [50], obejmującej 153 chorych na astmę i 163 osoby z grupy kontrolnej, nie stwierdzono różnicy we wzroście ostatecznym. Wzrost chorych nie różnił się także od wartości przewidywanej na podstawie wzrostu rodziców. Wzrost pacjentów, którzy otrzymywali ihGKS wziewne nie różnił się od wzrostu tych chorych, którzy takiej terapii nie otrzymywali. W badaniu tym jednak tylko 18 chorych otrzymywało wyłącznie

ihGKS wziewne, wielu natomiast było leczonych także steroidami systemowymi.

Również retrospektywny charakter miały badania Inoue i wsp. [51]. Analizowano wpływ leczenia beklometazonem w dawce od 300 do 800 µg na tempo wzrastania i ostateczny wzrost u 97 chorych z astmą umiarkowaną i ciężką. Czas leczenia wynosił od 2 do 14 lat. Opóźnienie odnotowano we wczesnym okresie dojrzewania, ale później nastąpiło wyrównanie.

Wpływ metod oceny na wnioskowanie na temat wpływu ihGKS na wzrost ujawniły badania Van Bevera i wsp. [52]. Autorzy porównywali ostateczny wzrost w dwóch grupach astmatyków otrzymujących ihGKS i nie leczonych tymi lekami. Nie stwierdzono różnic w średnim wzroście i w wartości współczynnika odchylenia standardowego przyrostu wysokości. Natomiast zahamowanie wzrostu znalazło potwierdzenie w różnicy między wzrostem aktualnym a przewidywanym. Różnica ta wynosiła (-0,003±5,9 cm) w grupie leczonej ihGKS, a w grupie leczonej bez steroidów wziewnych (2,54±4,8 cm). Ponieważ podobne różnice odnotowano także między grupą chorych hospitalizowanych i nie wymagających hospitalizacji, nie można wykluczyć wpływu ciężkości przebiegu choroby. W grupie chorych leczonych ihGKS częstsze były pobyty w szpitalu, objawy astmy wystąpiły wcześniej, nie uzyskano poprawy po leczeniu bez ihGKS.

Również badania Larssona i wsp. [53] dowodzą, że niezależnie od leczenia steroidami wziewnymi chorzy na astmę osiągają prawidłowe parametry wzrostu.

Badania prospektywne

Balfour-Lynn [16] analizował przebieg wzrastania i wzrost końcowy u 66 dzieci chorych na astmę przez okres średnio 13,1 lat. U 35 tempo wzrastania było cały czas prawidłowe, u 30 nastąpiło zwolnienie po 10. roku życia i jednocześnie stwierdzono opóźnienie dojrzewania, w 1 przypadku wystąpiła przedwczesnie miesiączka. Zwolnienie wzrastania było niezależne od stopnia ciężkości choroby i podawania GKS systemowych u 3 dzieci i wziewnych (beklometazon) u 26 chorych. Beklometazon zalecano w dawce 600 µg przed i 400 µg w okresie dojrzewania przez okres 1,1 do 12,3 lat. W badaniu tym przewidywano ostateczny wzrost na podstawie wyrażonego w centylach wzrostu przed leczeniem, a u 24 dzieci również na podstawie oceny wieku kostnego w chwili rozpoczęcia obserwacji. Ostateczny wzrost nie odbiegał od przewidywanego.

Z kolei wieloletnie doprowadzone do końca okresu wzrastania obserwacje Agertoft i Pedersena [26] nie potwierdziły istotnej różnicy między wzrostem przewidywanym a osiągniętym u chorych z astmą, leczonych budezonidem w porównaniu z grupą kontrolną. Chorzy otrzymywali budezonid przez średnio 9,2 lata w dawce 110-877 µg

na dobę (średnio 412 μg). Przejściowe zwolnienie tempa wzrastania odnotowano w pierwszym roku leczenia.

Podsumowując wszystkie długofalowe obserwacje należy stwierdzić, że podawane przewlekłe ihGKS wziewne w dawkach na ogół zalecanych mają bardzo niewielki lub nie mają w ogóle wpływu na ostateczny wzrost dzieci chorych na astmę.

Badania pośrednie

Wiele jest doniesień na temat oceny procesu wzrastania podczas podawania ihGKS wziewnych przez okres od kilku miesięcy do kilku lat [54-57]. Są to często badania nieporównywalne, prowadzone w grupach chorych o różnym stopniu ciężkości choroby, w szerokim zakresie wieku, przed i w czasie okresu dojrzewania, w wielu nie uwzględniono grupy kontrolnej. Interpretacja wyników tych badań powinna być bardzo ostrożna i stwierdzenie różnic w stosunku do grupy porównawczej nie oznacza ostatecznego zahamowania wzrostu. Poniżej omówiono niektóre z tych badań.

Pierwsze doniesienia na temat oceny tempa wzrastania w czasie podawania ihGKS dotyczyły wpływu beklometazonu (BDP). Godfrey i wsp. [58], wykazali, że podczas leczenia zmienia się dotychczasowy kanał centylowy wzrostu na kanał należy. Wyniki te były znacznie bardziej optymistyczne niż obserwacje Nassifa i wsp. [59], którzy nie stwierdzili różnic w grupach dzieci otrzymujących prednizolon i BDP przez okres 2 lat. W obu grupach średni wzrost znajdował się na poziomie 35 percentyla. Dalsze badania Crowley i wsp. [60] udowodniły, że prednizolon znacznie bardziej hamuje wzrastanie niż podawany wziewnie BDP (w dawce 560 $\mu\text{g}/\text{m}^2$), choć i w przypadku leczenia tym ostatnim współczynnik odchylenia standardowego przyrostu wysokości również wskazywał na zahamowanie tempa wzrostu (-1,04 po BDP, -1,58 po prednizolonie). Mniejszy wpływ miało leczenie budezonidem (w dawce 762 $\mu\text{g}/\text{m}^2$). Littlewood [61] stwierdził zahamowanie wzrostu u dzieci leczonych BDP w dawce 200-800 μg w porównaniu do grupy nieleczonych steroidami wziewnymi, ale grupy te były nieporównywalne pod względem wieku. Supresyjne działanie BDP u dzieci z astmą łagodną udowodnili w badaniach kontrolowanych Doull i wsp. [56], Verbrene i wsp. [62], Simons i wsp. [63] oraz Tinkelman i wsp. [54]. W badaniu Tinkelmana i wsp. BDP podawano cztery razy na dobę po 84 μg na dawkę w inhalatorze ciśnieniowym, w pozostałych BDP w dawce 200 μg dwa razy na dobę w dyskhalerze przez 7 miesięcy [56] lub 54 tygodnie [59]. Badania Doulla i wsp. [56], Simonsa i wsp. [63] oraz Tinkelmana i wsp. [54] były kontrolowane *placebo*, przy czym Tinkelman i wsp. stosowali w leczeniu BDP lub teofilinę, Simons i wsp. [63] BDP lub salmeterol. Verberne i wsp. [62] prowadzili badania w dwóch grupach porównawczych – leczonej BDP lub salmeterolem. We wszystkich badaniach stwierdzono

zahamowanie wzrostu w granicach od 1,08 cm do 1,7 cm na rok. W badaniu Simons i wsp. [63] oraz Doulla i wsp. [56] niższe przyrosty wysokości odnotowano w czasie pierwszych 3 miesięcy leczenia, następnie tempo wzrostu było takie samo jak w grupie otrzymującej *placebo*. Niestety dobór materiału w cytowanych badaniach budzi zastrzeżenia, bowiem w trzech pracach wiek badanych mieścił się w szerokich granicach od 6 do 14 lub 16 roku życia (tylko w badaniu Doulla i wsp. 7-9 lat). Ponadto w dwóch badaniach leczono dzieci z astmą lekką, w której przewlekłe podawanie ihGKS jest wprawdzie aktualnie preferowaną alternatywą leczenia, ale zaleca się dawki niskie. Działania niepożądane dawek wyższych mogą być w astmie lekkiej większe niż w cięższych postaciach choroby. W badaniu Doulla i wsp. [56] dawka BDP była stała, niezależna od nasilenia objawów. Simons i wsp. [63] ocenili dzieci w szerokim przedziale wieku do okresu dojrzewania i nie uwzględnili tempa wzrastania przed i po podaniu steroidów. W badaniu Tinkelmana i wsp. [54], w którym grupą odniesienia były dzieci leczone teofiliną, grupę badaną stanowili chorzy w wieku od 6 do 16 roku życia, którzy otrzymywali BDP w dawce 400 μg na dobę bez spejsera, a dawka leku była stała niezależna od ciężkości choroby. Przyrost wysokości był istotnie większy w grupie leczonej teofiliną (5,5 cm/rok vs. 4,2 cm/rok; $p < 0,005$). Zahamowanie wzrastania dotyczyło głównie chłopców. Inni autorzy oceniali dzieci przed okresem dojrzewania w czasie terapii BDP trwającej od 16 do 40 miesięcy w dawce początkowej 400 μg , a potem minimalnej skutecznej. Nie stwierdzili negatywnego wpływu leczenia na przebieg wzrastania, natomiast zwrócili uwagę, że jeszcze przed leczeniem wzrost dzieci był niższy, a wiek kostny nieznacznie opóźniony.

Badanie kohortowe, obejmujące ocenę 3347 dzieci leczonych steroidami wziewnymi, wykazało upośledzenie wzrastania po stosowaniu dawek przekraczających 400 μg na dobę, ale wpływ ten był mniej istotny niż ciężkość przebiegu choroby [30].

Autorzy francuscy [64] stosowali przez średnio 19 miesięcy dawki wyższe tj. 750-1500 μg u 50 dzieci i u 6 odnotowano obniżenie percentyla wysokości ciała, przy czym 4 spośród nich było w wieku 10-15 lat. U tych chorych opóźnienie tempa wzrastania mogło być wynikiem opóźnienia dojrzewania typowego dla chorych na astmę. Brak supresyjnego działania wysokich dawek BDP tj. 1600 μg opisali Ninan i Russell podkreślając, że najważniejsze znacznie ma dobra kontrola objawów choroby [27].

Pierwsze badanie na temat braku zahamowania wzrastania po budezonidzie opublikowali Kerrebijn i wsp. w 1976 roku [34]. Wśród badań oceniających wpływ BUD trzy badania były kontrolowane *placebo*. W badaniu Merkusa i wsp. chorzy [65] zostali zakwalifikowani do leczenia BUD w dawce 200 μg trzy razy na dobę lub do podawania *placebo* przez 22 miesiące. Autorzy

odnotowali zwolnienie tempa wzrostu chłopców w porównaniu z grupą kontrolną dzieci zdrowych. Przy czym wykazano, że zwolnienie tempa wzrostu było większe w grupie astmatyków nie otrzymujących steroidów wziewnych (-0,70 cm/rok) niż w grupie leczonych BUD (-0,44 cm/rok). Różnica nie była istotna statystycznie. Autorzy podkreślają, że opóźnienie wzrastania dotyczy wszystkich astmatyków, a dawka BUD 600 µg/doba nie ma istotnego wpływu. W badaniu Agertofta i Pedersena wielkość dawki BUD zmieniła się w zależności od nasilenia objawów w zakresie dawek 430 do 710 µg, a czas trwania leczenia wynosił od 3 do 6 lat. Autorzy duńscy [25] również nie stwierdzili istotnego wpływu BUD na tempo wzrastania i przyrost masy ciała. W okresie obserwacji przyrost wysokości wynosił 5,48 cm/rok w grupie BUD i 5,62 cm/rok w grupie *placebo*. W grupie wymagającej dawek wysokich powyżej 400 µg dziennie przyrosty wysokości i parametrów wentylacyjnych były niższe. Zwolnienie tempa wzrastania w czasie leczenia BUD ujawniono także w kilkuletnim badaniu nad skutecznością wczesnego leczenia steroidami wziewnymi w astmie lekkiej [66]. Największe opóźnienie wystąpiło w pierwszym roku leczenia (0,58 cm), a sumarycznie w ciągu trzech lat różnica w porównaniu z grupą kontrolną wynosiła 1,34 cm.

Tylko w 1 badaniu oceniono wpływ BUD podawanego w nebulizacji na tempo wzrostu u chorych na astmę lekką. Badanie trwało 1 rok, a dawka leku była wysoka i wynosiła od 0,5 do 2 mg. Różnica przyrostu wysokości w stosunku do grupy chorych nie leczonych steroidami wynosiła 0,8 mm [67].

Wpływ flutikazonu (FP) na wzrost był oceniany w kilku badaniach. Price i wsp. [68] w grupie 122 dzieci z astmą łagodną porównali działanie FP podawanego przez dyskhaler w dawce 50 µg dwa razy dziennie z działaniem kromoglikanu sodu stosowanego przez spinhaler w dawce 20 mg cztery razy dziennie. Więcej dzieci zakwalifikowano do grupy leczonej kromoglikanem, licząc się z wyższym odsetkiem wykluczenia z badania. Badanie trwało 12 miesięcy i w tym czasie średni przyrost wysokości w badanych grupach wynosił odpowiednio 6,0±1,0 cm na rok i 6,5±1,0 cm na rok. Różnica nie była istotna. W innym badaniu [69], również rocznym, prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym *placebo* chorzy otrzymywali losowo jedną z dwóch dawek FP (100 lub 200 µg na dobę w dwóch dawkach podzielonych przez dyskhaler) lub *placebo*. Wyniki analizowanych parametrów w badanych grupach nie różniły się istotnie. Przyrost wysokości wynosił w grupie otrzymującej *placebo* 6,15±0,17cm, u dzieci leczonych glikokortykosteroidem w mniejszej dawce 5,94±0,16cm, większej 5,73±0,13cm. Dla wytłumaczenia przyczyny pewnej tendencji do zwolnienia tempa wzrastania u dzieci otrzymujących większą dawkę FP autorzy rozważają dwie koncepcje. Z jednej strony uważają, że nie można wykluczyć niewielkiego wpływu leku na wzrost,

z drugiej, że przyrost wysokości w grupie kontrolnej był zawyżony. Z tej bowiem grupy wykluczono aż 23% chorych z uwagi na konieczność zastąpienia *placebo* odpowiednim leczeniem. Były to prawdopodobnie dzieci najciężej chorujące. Dzieci z takim nasileniem objawów nie były wykluczone z grup leczonych FP (odsetek wykluczeń wynosił tylko 2 i 4%).

Również MacKenzie i Wales [70] ocenili wpływ leczenia FP na wzrost. Lek stosowano w dawce 100-200 µg dziennie w zależności od zapotrzebowania. Obliczono wskaźnik odchylenia standardowego przyrostu wysokości na przestrzeni 1,2 roku. Uzyskane wyniki nie różniły się od grupy kontrolnej a wyliczony wskaźnik odchylenia standardowego przyrostu wysokości wynosił średnio 0 z zakresem (-2,3 do 2,8). U 30 dzieci, u których dostępne były dane na temat tempa wzrastania przed leczeniem, tempo wzrastania po leczeniu wyrażone wspomnianym wskaźnikiem nie zmieniło się. König i wsp. [71] przeprowadzili roczne badanie w grupie 352 dzieci z astmą lekką i umiarkowaną. Podstawą oceny były pomiary wysokości dokonane przy pomocy stadiometru. Flutikazon podawano w dawce 100 i 200 µg dziennie. Tempo wzrastania było we wszystkich grupach podobne. Obserwacje Whitaker i wsp. [72] sugerują, że FP jest najbezpieczniejszym wziewnym steroidem. Podany u 20 spośród 66 dzieci wykazujących w okresie przedpokwitaniowym zwolnienie tempa wzrastania podczas leczenia BUD lub BDP nie tylko nie hamował wzrastania, ale odnotowano przyspieszenie. Wskaźnik SD przyrostu wysokości zmienił się z (-1,7 na +1,6). Również Kannisto i wsp. [73] porównując tempo wzrastania podczas leczenia BUD i FP podkreślają przewagę tego ostatniego. Jednak uwzględniając wcześniejsze uwagi na temat zależności depozycji leku od rodzaju inhalatora istnieją wątpliwości, czy ustalone przez autorów dawki były równoważne. Ten sam komentarz dotyczy wcześniejszej publikacji Fergusona i wsp. [74] opartej na ocenie wpływu terapii prowadzonej przez 20 tygodni u dzieci z astmą umiarkowaną i ciężką w wieku 4 do 12 lat. Zastosowano takie same typy inhalatorów jak w badaniu Kannisto i wsp. FP podawano w dawce 400 µg na dobę, BUD w dawce dwukrotnie wyższej tj. 800 µg. Średni przyrost wysokości był o 6,2 mm mniejszy w grupie leczonej budezonidem. Bezwzględnie krytycznie należy odnieść się do spostrzeżeń Todda i wsp. [75], którzy opisali supresję wzrostu po podaniu FP. Publikacja jest często cytowana jako ostrzeżenie przed nadmierną wiarą w bezpieczeństwo ihGKS, a zwłaszcza FP. Trzeba jednak wziąć pod uwagę, że autorzy opisali kazuistyczne przypadki (w liczbie 6) dzieci z bardzo ciężką astmą, u których włączono FP w dawce od 1000 µg do 2250 µg na dobę. Te dawki w mikrogramach odpowiadały poprzednio stosowanym dawkom BUD lub BDP, czyli pod względem siły działania były to dawki 2-krotnie wyższe. Systemowe działanie tak wysokich dawek nie jest zaskoczeniem.

Brak randomizowanych kontrolowanych badań oceniających wpływ triamcinolonu i flunisolidu.

Wobec stosunkowo dużej liczby publikacji i istniejących różnic w wynikach, kilku autorów podjęło się przeprowadzenia meta-analizy dotychczasowych doniesień: trzech meta-analiz i jednego zbiorczego omówienia dostępnego piśmiennictwa. Pierwsza meta-analiza przeprowadzona przez Allena [76] wykazała, że BDP w dawce 400-600 µg na dobę nie wydaje się mieć supresyjnego wpływu na wzrost, natomiast w dawce 800 µg i wyższej jego działanie hamujące wzrost występuje częściej i jest bardziej wyrażone.

Następne badania, będące przedmiotem zbiorczej oceny Sorknessa, dostarczyły innych danych. Były to omówione powyżej badania Verberne i wsp. [62], Doulla i wsp. [56], Simons i wsp. [63] i Tilkemana i wsp. [54]. We wszystkich badaniach stwierdzono zahamowanie wzrostu w granicach od 1,08 cm do 1,7 cm na rok. Rozbieżności między wynikami analizowanych przez Allena i Sorknessa prac mogą wynikać właśnie z faktu, że analizowano dzieci w szerokim przedziale wieku, a więc znajdujące się w okresach wzrostu o różnej dynamice.

Meta-analiza dokonana przez Shareka i Bergmana opiera się na 4 badaniach z BDP i 1 z FP [77]. Wszystkie były omówione przez Sorknessa, w tym z badań dotyczących FP analizowano publikację Allena. Autorzy wnioskujeją, że FP w dawce 200 µg i BDP w dawce 300-400 µg dziennie u dzieci z astmą łagodną i umiarkowaną powodują znamienne zwolnienie tempa wzrastania, chociaż w oryginalnej publikacji na temat flutikazonu różnica przyrostu wysokości wynosząca 4,3 mm w skali roku pomiędzy grupami: otrzymująca flutikazon i kontrolną nie była istotna. Ostatnia meta-analiza bazy Cochrane tych samych autorów [78] uwzględniła tylko trzy z czterech badań analizowanych przez Sorknessa (bez badania Tinkelmana). Wyliczono, że średnie zahamowanie wzrostu po leczeniu beklometazonem wynosi 1,54 cm, co odpowiada redukcji o około 25%.

Podsumowując – we wszystkich badaniach oceniono ponad 3 500 dzieci leczonych przez okres 1-13 lat [79]. Uzyskane wyniki nie uzasadniają obaw o zahamowanie wzrostu u dzieci leczonych steroidami wziewnymi w dawkach zalecanych.

Najmniej liczne są jak dotąd obserwacje u dzieci najmłodszych w pierwszych miesiącach i latach życia. W niekontrolowanych badaniach, opartych na nielicznych grupach chorych, u których stosowano BUD w dawce 200 µg na dobę [80] przez rok, 200-1000 µg/m² przez rok [81,82] lub 200-300 µg przez okres 2 do 5 lat [55] nie ujawniono działań niepożądanych. Volovitz i wsp. [57] nie odnotowali ani zahamowania wzrostu ani opóźnienia dojrzewania kostnego. Wpływ leczenia FP na wzrost dzieci w wieku od 12 do 47 miesiąca życia porównano z efektem terapii kromoglikanem dwusodowym. Leczenie trwało 52 ty-

godnie, a przyrosty wysokości nie różniły się i wynosiły odpowiednio 84,0 mm i 86,4 mm [83].

Badania krótkoterminowe knemometryczne

Bardzo precyzyjne pomiary przyrostu długości kończyny dolnej w badaniach knemometrycznych pozwoliły ocenić krótkoterminowy wpływ różnych steroidów wziewnych i różnych ich dawek na wzrost. W licznych doniesieniach prezentowane są wyniki tych badań, jednak nie mają one znaczenia dla przewidywania ostatecznego wzrostu i tym samym praktyki. Wiele z tych badań przeprowadzono u chorych z astmą lekką, u których biodostępność leków podanych wziewnie jest większa.

W kolejnych badaniach porównywano tempo wzrastania po leczeniu różnymi dawkami BDP z grupą kontrolną nie otrzymującą steroidów wziewnych i z grupą chorych leczonych FP. Wykazano, że przy stosowaniu dawki niższej tj. 200 µg tempo wzrostu jest zbliżone do dolnej granicy stwierdzonej u zdrowej kontroli, natomiast przy dawce wyższej tj. 400 µg redukcja wynosi 0,18 mm na dzień [84]. Działanie supresyjne dawki 400 µg potwierdzili w kilkumiesięcznej obserwacji Doull i wsp. [56]. Tygodniowe przyrosty wysokości wynosiły 0,79 mm w grupie otrzymującej BDP i 1,14 mm w grupie bez GKS ($p < 0,0001$). Zahamowanie przyrostu wysokości udokumentowano po leczeniu beklometazonem podawanym w dyskhalerze w dawce 400 µg na dobę i było ono większe niż po podaniu 200 µg propionianu flutikazonu (odpowiednio 0,34 i 0,09 mm/tydz.; 85). Trzeba jeszcze zaznaczyć, że leki stosowano w astmie lekkiej, a więc u chorych, u których biodostępność leków jest największa w związku z najmniej nasiloną reakcją zapalną [86].

Budezonid podawany w dawce 400 µg na dzień przez spejser wysokoobjętościowy nie modyfikował istotnie tempa wzrostu [87,88]. Natomiast dwukrotnie wyższa dawka leku podanego w ten sam sposób lub taka sama dawka leku aplikowanego przy pomocy turbuhalera wywierała istotne działanie supresyjne. Obserwacje te jednoznacznie potwierdzają zależność efektów systemowych od dawki zdeponowanej w drogach oddechowych (większe po zastosowaniu turbuhalera [57,87,88]). W badaniu Wolthersa i Pedersena [89] wyjściowy przyrost wysokości wynoszący 0,63 mm na tydzień uległ redukcji po 400 i 800 µg BUD odpowiednio o 0,17 mm i 0,36 mm. Efekt zahamowania był jednak mniejszy niż po podaniu prednizolonu w dawce 2,5 mg [48]. W badaniu Heucka i wsp. [90] przyrosty wysokości podczas podawania 800 µg BUD wynosiły średnio 0,18 mm na tydzień, a w okresie bez steroidów 0,51 mm na tydzień.

Agertoft i Pedersen porównywali działania systemowe po podaniu dwóch różnych leków tj. flutikazonu i budezonidu w dwóch dawkach za pomocą dwóch różnych urządzeń [57]. Budezonid podawano przy pomocy turbuhalera, flutikazon z dyskhamera. Dawka 200 µg na dobę tak BUD,

jak i FP, nie miała żadnego wpływu na przyrosty długości w porównaniu z *placebo* (odpowiednio 0,26; 0,38 i 0,35 mm na tydzień). Po podaniu 400 µg dziennie stwierdzono zahamowanie istotne dla BUD w porównaniu z *placebo* (odpowiednio 0,30 mm i 0,52 mm na tydzień). Różnice między FP i *placebo* (0,37 mm i 0,52 mm na tydzień) oraz BUD i FP (0,30 mm i 0,37 mm na tydzień) nie były istotne [57].

Podobne wyniki dotyczące wpływu FP na krótkoterminowe przyrosty wysokości poczynili Visser i wsp. [91] w czasie 6 tygodniowej obserwacji dzieci leczonych dawką 200 µg na dobę.

Podobnie jak w przypadku badań o pośrednim czasie trwania, niewiele jest doniesień na temat wpływu ihGKS na krótkoterminowe przyrosty wysokości u dzieci najmłodszych. Bisgaard ocenił dzieci w wieku 13-36 mies. [92]. Dawka 200 µg BUD z inhalatora ciśnieniowego przez spejser nie miała żadnego wpływu, ale dawka 800 µg – prowadziła do redukcji przyrostu wysokości. Opublikowane ostatnio wyniki badania Anhoja i wsp. [93] wykazały, że efekt FP i BUD w dawce 400 µg dziennie na tempo wzrastania jest porównywalny, a w porównaniu z grupą otrzymującą *placebo* wykazano zahamowanie tempa wzrastania o średnio 40 µm/dobę dla budezonidu i 50 µm/dobę dla flutikazonu.

U niektórych chorych występuje osobnicza zwiększona wrażliwość na supresyjne działanie ihGKS [94,95].

Podsumowanie

Wpływ glikokortykosteroidów na proces wzrastania:

- zależy od dawki leków w ocenie krótkoterminowej i pośredniej;
- zależy do wieku dziecka, jest największy w grupie dzieci w wieku od 4 do 10 lat;
- jest widoczny głównie na początku leczenia (pierwsze 3-12 miesięcy);
- występuje przede wszystkim wtedy, gdy dawka leku jest niedostosowana do stopnia ciężkości choroby.

Krótkoterminowe obserwacje nie pozwalają na prognozowanie ostatecznego wzrostu. Większość dzieci chorych na astmę, u których leczenie pozwala na uzyskanie kon-

troli objawów osiąga prawidłowe parametry wzrostu, ale niekiedy w późniejszym czasie.

Uwagi końcowe

Ocena działań niepożądanych po leczeniu steroidami wziewnymi pokazuje, że ryzyko ich wystąpienia zależy przede wszystkim od dawki leku. Jednak, podobnie jak w przypadku skuteczności działania, o ostatecznym efekcie decyduje także osobnicza, indywidualna wrażliwość. Powodem zróżnicowania odpowiedzi na leczenie, tak w sensie uzyskania efektu korzystnego, jak i ryzyka powikłań, może być polimorfizm receptora oraz zróżnicowana aktywność enzymów uczestniczących w metabolizmie leku na poziomie tkankowym. Niezależnie od istniejącego ryzyka dotarcia leku do krążenia systemowego, podawanie steroidów drogą wziewną jest najbardziej optymalną metodą leczenia, u wielu chorych zapobiegającą wystąpieniu znacznie bardziej istotnych i niebezpiecznych powikłań, wynikających z postępu choroby lub konieczności zastosowania innych obciążonych wyższym ryzykiem powikłań leków. Szereg badań wskazuje na to, że ewentualne efekty niepożądane mają charakter przemijający, występują na początku leczenia, a następnie znikają. Ostateczna ocena tych efektów powinna być oparta na długofalowym, szczegółowym monitorowaniu chorych o określonym stopniu ciężkości, leczonych określonymi lekami. Wiele badań opiera się na ocenie biodostępności leku u chorych z astmą lekką lub nawet u zdrowych ochotników. Te dane nie korelują z wynikami leczenia chorych na astmę umiarkowaną i ciężką. Porównywanie aktywności i bezpieczeństwa stosowania różnych steroidów wziewnych oraz ich porównywanie ze steroidami systemowymi jest trudne z tego względu, że efekty ich biologicznego działania na poziomie różnych tkanek są różne.

Rozważania na temat objawów niepożądanych ihGKS nie powinny prowadzić do ograniczenia ich stosowania, chociaż należy podejmować wysiłki, aby stosować najniższą dawkę kontrolującą objawy. Szczególnej oceny wymagają dzieci, które otrzymują równocześnie preparaty steroidowe do nosa i/lub zewnętrznie na zmiany skórne.

Piśmiennictwo

1. Karlberg J i wsp. Analysis of linear growth using a mathematical model. 1. From birth to three years. Acta Paediatr Scand 1987; 76: 478-488.
2. Sizonenko PC. Effects of inhaled or nasal glucocorticosteroids on adrenal function and growth. J Pediatr Endocrinol Metab 2002; 15: 5-26.
3. Karlberg J, Gellander L, Albertsson-Wikland K. Distinctions between short- and long-term human growth studies. Acta Paediatr 1993; 82: 631-634.
4. Low L, Yeung CY. On the dynamics of the growth process. Acta Paediatr 1994; 83: 777-778.
5. Sorkness CA. Establishing a therapeutic index for inhaled corticosteroids: part II. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: S52-S64.
6. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. Pediatr Pulmonol 2002; 33: 208-220.
7. Allen DB, Bielory L, Derendorf H i wsp. Inhaled corticosteroids: Past lessons and future issues. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: S1-S40.

8. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J* 1998; 11: 1167-1177.
9. Luo ZC, Low LC, Karlberg JA. A comparison of target height estimated and final height attained between Swedish and Hong Kong Chinese children. *Acta Paediatr* 1999; 88: 248-252.
10. Luo ZC, Albertsson-Wikland K, Karlberg J. Target height as predicted by parental heights in a population-based study. *Pediatr Res* 1998; 44: 563-571.
11. Baum WF, Schneyer U, Lantzsich AM, Kloditz E. Delay of growth and development in children with bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 53-59.
12. Wolthers OD. Growth problems in children with asthma. *Horm Res* 2002; 57 (suppl.2): 83-87.
13. Massaramo AA, Hollis S, Devlin J, David TJ. Growth in atopic eczema. *Arch Dis Child* 1993; 68: 677-679.
14. Chang KC, Miklich DR, Barwise G i wsp. Linear growth of chronic asthmatic children: the effect of the disease and various forms of steroid therapy. *Clin Allergy* 1982; 12: 369-378.
15. Thomas BC, Stanhope R, Grant DB. Impaired growth in children with asthma during treatment with conventional doses of inhaled corticosteroids. *Acta Paediatr* 1994; 83: 196-199.
16. Balfour Lynn L. Growth and childhood asthma. *Arch Dis Child* 1987; 61: 1049-1055.
17. Russell G. Asthma and growth. *Arch Dis Child* 1993; 69: 695-698.
18. Oberger E, Engstrom I, Karlberg J. Long-term treatment with glucocorticoids/ACTH in asthmatic children. III. Effects on growth and adult height. *Acta Paediatr Scand* 1990; 79: 77-83.
19. Shohat M, Shohat T, Kedem R i wsp. Childhood asthma and growth outcome. *Arch Dis Child* 1987; 62: 63-65.
20. Spock A. Growth patterns in 200 children with childhood asthma. *Ann Allergy* 1965; 23: 608-615.
21. Hauspie R, Susanne C, Alexander F. Maturational delay and temporal growth retardation in asthmatic boys. *J Allergy Clin Immunol* 1977; 59: 200-206.
22. Hochberg Z. Mechanism of steroid impairment of growth. *Horm Res* 2002; 58 (suppl. 1): 33-38.
23. Wolthers O, Pedersen S. Short term linear growth in asthmatic children during treatment with prednisolone. *BMJ* 1990; 301: 145-148.
24. Rotteveel J, Potkamp J, Holl H, Delemarre-Van de Waal HA. Growth during early childhood in asthmatic children: relation to inhalation steroid dose and clinical severity score. *Horm Res* 2003; 59: 234-238.
25. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir Med* 1994; 88: 373-381.
26. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000; 343: 1064-1069.
27. Ninan T, Russell G. Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child* 1992; 67: 703-705.
28. Russel G i wsp. Effects of inhaled corticosteroids on HPA function and growth in children. *Res Clin Forums* 1989; 3: 77-86.
29. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. The effect on growth of childhood asthma. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70: 683-688.
30. McCowan C, Neville RG, Thomas GE i wsp. Effect of asthma and its treatment on growth: four year follow up of a cohort of children from general practice in Tayside, Scotland. *BMJ* 1998; 316: 668-672.
31. Fergusson AC, Murray AB, Tze WJ. Short stature and delayed skeletal maturation in children with allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 461-465.
32. Salter HH. On asthma: its pathology and treatment. 2nd Ed. London: Churchill, 1868.
33. Salvatani A, Piantanida E, Nosetti L, Zespoli L. Inhaled corticosteroids in childhood asthma. Long-term effects on growth and adrenocortical function. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 351-361.
34. Kerrebijn KF, Kroon PM. Effect on height of corticosteroid therapy in asthmatic children. *Arch Dis Child* 1968; 43: 556-561.
35. Falliers CJ, Tan SL, Szentivanyi J i wsp. Childhood asthma and steroid therapy as influence on growth. *Am J Dis Child* 1963; 105: 127-137.
36. Soferman R, Sapir N, Spirer Z, Golander A. Effect of inhaled steroids and inhaled cromolyn sodium on urinary growth hormone excretion in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 339-343.
37. Ghigo E, Valetto MR, Gaggero L i wsp. Therapeutic doses of salbutamol inhibit the somatotrophic responsiveness to growth hormone-releasing hormone in asthmatic children. *J Endocrin Invest* 1993; 16: 271-275.
38. Lanes R, Duran Z, Aguirre J i wsp. Short- and long-term effect of oral salbutamol on growth hormone secretion in prepubertal asthmatic children. *Metab Clin Exp* 1995; 44: 149-151.
39. Allen DB, Julius JR, Breen TJ i wsp. Treatment of glucocorticoid induced growth suppression with growth hormone. National Cooperative Growth study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2824-2829.
40. Magiakou MA, Mastorakos G, Gomez MT i wsp. Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's diseases before and after surgical care. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 131-137.
41. Veldhuis JD, Lizarralde G, Iranmanesh A. Divergent effects of short-term glucocorticoid excess on the gonadotropic and somatotrophic axes in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 96-102.
42. Sivestrini G, Mocetti P, Ballanti P i wsp. Cytochemical demonstration of the glucocorticoid receptor in skeletal cells of rat. *Endocr Res* 1999; 25: 117-128.
43. Abu EO, Horner A, Kosec V i wsp. The localization of the functional glucocorticoid receptor alpha in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 883-889.
44. Jux C, Leiber K, Hugel U i wsp. Dexamethasone impairs growth hormone (GH)-stimulated growth by suppression of local insulin-like growth factor (IGF)-1 production and expression of GH- and IGF-1 receptor in cultured rat chondrocytes. *Endocrinology* 1998; 139: 3296-3305.
45. Klaus G, Jux C, Fernandez P i wsp. Suppression of growth plate chondrocyte proliferation by corticosteroids. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 612-615.
46. Ohlsson C, Bengtsson BA, Isaksson OG i wsp. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998; 19: 55-79.
47. Kanda F, Okuda S, Matsushita T i wsp. Steroid myopathy pathogenesis and effects of growth hormone and insulin-like growth factor-I administration. *Horm Res* 2001; 56 (suppl.1): 24-28.
48. Karlberg J, Gelander A, Albertsson-Wikland K. Distinctions between short and long term human growth studies. *Acta Paediatr* 1993; 83: 631-634.
49. Hedlin G, Ingemansson M, Brannegorg M i wsp. A study of children with asthma treated with inhaled corticosteroids (ICS) with or without growth retardation. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S13.

50. Silverstein MD, Yunginger JW, Reed CE i wsp. Attained adult height after childhood asthma: effect of glucocorticoid therapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 466-474.
51. Innoue T, Doi S, Takamtsu I i wsp. Effect of long-term treatment with inhaled beclomethasone dipropionate on growth of asthmatic children. *J Asthma* 1999; 36: 159-164.
52. Van Bever HP, Desager KN, Lijssens N i wsp. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? *Pediatr Pulmonol* 1999; 27: 369-375.
53. Larsson L, Gergardsson de Verdier M, Linmark B, Norjavaara E. Budesonide treatment asthmatic adolescents attain target height: a population-based follow-up study from Sweden. *Pharmacoeconomol Drug Saf* 2002; 11: 715-720.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. Godfrey S, Konig P. Beclomethasone aerosol in childhood asthma. *Arch Dis Child* 1973; 48: 665-670.
59. Nassif E, Weinberger M, Sherman B, Brown K. Extrapulmonary effects of maintenance corticosteroid therapy with alternate day prednisolone and inhaled beclomethasone in children with chronic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 518-529.
60. Crowley S, Hindmarsh PC, Matthews DR i wsp. Growth and the growth hormone axis in prepubertal children with asthma. *J Pediatr* 1995; 126: 297-303.
61. Littlewood JM, Johnson AW, Edwards PA i wsp. Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 1988; 16: 115-116.
62. Verberne AAPH, Frost C, Roorda RJ i wsp. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 688-695.
63. Simons FER and the Canadian Beclomethasone Dipropionate – Salmeterol Xinafoate Study Group. A comparison of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. *N Engl J Med* 1997; 337: 1659-1665.
64. Delacourt C, Chomienne F, Debile J. Preservation of growth velocity in asthmatic children treated with high doses of beclomethasone dipropionate. *Eur Respir J* 1991; 4: 593 S.
65. Merkus PJFM, van Essen-Zandvliet EEM, Duiverman EJ i wsp. Long-term effects of inhaled corticosteroids on growth rate in adolescents with asthma. *Pediatrics* 1993; 91: 1121-1126.
66. Pauwels RA, Pedersen S, Busse W i wsp. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double – blind trial. *Lancet* 2002; 361: 1071-1076.
67. Skoner DP, Szeffler SJ, Welch M i wsp. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 259-268.
68. Price JF, Russell G, Hindmarsh BC i wsp. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 1997; 24: 178-186.
69. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF i wsp. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. *J Pediatr* 1998; 132: 472-477.
70. MacKenzie CA, Wales JKH. Clinical experience with inhaled fluticasone propionate – childhood growth. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 351.
71. Konig O, Ford L, Galant S i wsp. A 1-year comparison of the effects of inhaled fluticasone propionate and placebo on growth in prepubescent children with asthma. *Eur Respir J* 1996; 9(suppl. 23): 294s.
72. Whitaker K, Webb J, Barnes J, Barnes ND. Effect of fluticasone on growth in children with asthma. *Lancet* 1996; 348: 63-64.
73. 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.
74. Ferguson AC, Spier 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.
75. 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.
76. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 967-976.
77. Sharek PJ, Bergman DA. The effect of inhaled steroids on the linear growth of children with asthma: a meta-analysis. *Pediatrics* 2000; 106: e8.
78. Sharek PJ, Bergman DA. Beclomethasone for asthma in children: effects on linear growth. *Cochrane Library Issue* 2, 2001
79. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, NHLBI/WHO Workshop Report. NHI. NHBLI Publication No 02-3569, 2002.
80. 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.
81. Ruiz RG, Price JF. Growth and adrenal responsiveness with budesonide in young asthmatics. *Respir Med* 1994; 88: 17-20.
82. Ruiz RG, Price J. Growth and adrenal responsiveness in young asthmatic children on inhaled corticosteroids. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: A625.
83. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J i wsp. Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 2004; 113: e87-e94.
84. MacKenzie CA, Wales JKH. Knemometry and its practical application. *Eur Respir Rev* 1993; 3: 321-325.
85. Wolthers OD, Pedersen S. Short-term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 1993; 68: 673-676.
86. Barnes N. Relative safety and efficacy of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S 460-464.
87. Wolthers OD, Pedersen S. Growth of asthmatic children during treatment with budesonide: a double blind trial. *BMJ* 1991; 303: 163-165.

88. Wolthers OD, Pedersen S. Controlled study of linear growth in asthmatic children during treatment with inhaled corticosteroids. *Pediatrics* 1992; 89: 839-842.
89. 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.
90. Heuck C, Wolthers OD, Hansen M, Kollerup G. Short-term knemometry and urine cortisol excretion in children treated with inhaled glucocorticoid budesonide. *Steroids* 1997; 62: 659-664.
91. Visser MJ, van Aaldern WM, Elliott BM i wsp. Short-term growth in asthmatic children using fluticasone propionate. *Chest* 1998; 113: 584-586.
92. Bisgaard H. Systemic activity of inhaled topical steroid in toddlers studied by knemometry. *Acta Paediatr* 1993; 82: 1066-1071.
93. Anhoj J, Bisgaard AM, Bisgaard H. Systemic activity of inhaled steroids in 1- to 3-year-old children with asthma. *Pediatrics* 2001; 109: e40.
94. Barnes PJ, Pedersen S. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: S1-S26.
95. Lipworth BJ. Systemic adverse effect of inhaled corticosteroid therapy: a systemic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955.