

**Prof. dr hab. med. Andrzej Dziedziczko**

Katedra i Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Wojewódzkiego Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

# Objawy uboczne leczenia astmy kortykosteroidami

Dostępne obecnie leczenie astmy jest wysoce skuteczne i zadowalająco kontroluje chorobę u większości pacjentów. Kontrolę astmy osiąga się zwłaszcza dzięki wziewnym kortykosteroidom (WKS) i długodziałającym  $\beta_2$ -agonistom. WKS są najskuteczniejszymi z leków dostępnych klinicytom i stają się lekami pierwszego rzutu w tej chorobie niezależnie od wieku.

Rozpowszechnienie astmy na świecie rośnie o około 50% na dekadę. W ciągu lat cele leczenia astmy zmieniały się zmierną w kierunku terapii ciągłej. Pojmowanie choroby, umiejętność postępowania z nią, definiowanie celów leczenia i oceny optymalnej kontroli, stało się bardziej złożone w czasach medycyny opartej na faktach.

Z analizy piśmiennictwa tylko lat 2001-2003 wynika, że prezentowane dane dotyczące występowania objawów ubocznych kortykosteroidoterapii są często sprzeczne. Zatem, czy jest to rzeczywiste zagrożenie, czy sterydofobia? W tej pracy podjęto próbę odpowiedzi na to pytanie w oparciu o piśmiennictwo ostatnich 3 lat.

## Oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowa (PPN)

Działania niepożądane ograniczające długotrwałe korzystanie z doustnych (DKS) i wziewnych kortykosteroidów (WKS) obejmują supresję osi PPN, osteoporozę, redukcję wzrostu kości, infekcje oportunistyczne, zmiany zachowań i zaburzenia metabolizmu lipidów. Większość tych wpływów można przypisać aktywności endokrynnej KS, która jest niemal identyczna z zespołem endogennego nadmiaru kortykosteroidu (KS) – zespołu Cushinga [1].

Wszystkie aktualnie dostępne WKS osiągają krążenie układowe i mogą wywoływać objawy uboczne przy długotrwałym używaniu poprzez wpływ na oś PPN. To ryzyko jest często oceniane przy pomocy mierzenia wpływu różnych WKS na oś PPN u osób zdrowych. Z badań wynika, że absorpcja flutikazonu (FP) i jego wpływ na oś PPN są większe u zdrowych niż u chorych na umiarkowanie ciężką astmę. Wykazano, że w następstwie wziewania osoby zdrowe miały wyższe poziomy FP w surowicy niż chorzy na astmę, podczas gdy poziomy budezonidu (BUD) w surowicy były podobne w obu grupach [2]. Wyjściowe poziomy całkowite metabolitów kortyzolu w moczu u osób zdrowych były wyższe, a po 7 dniach leczenia FP (1500  $\mu\text{g}/\text{d}$  DPI) niższe niż u chorych. Nie spostrzegano tego po 7 dniach

leczenia BUD (1600  $\mu\text{g}/\text{d}$  turbuhaler). Wydaje się, że te wyniki mogą wyjaśniać częste rozbieżności w literaturze dotyczącej omawianego problemu [3].

Drastyczne i wzbudzające ostre kontrowersje były wyniki badań przeprowadzonych w Zjednoczonym Królestwie. W oparciu o kwestionariusz 2,912 badanych i testy funkcji osi PPN stwierdzono objawy zakłócenia tej funkcji u 33 pacjentów (28 dzieci i 5 dorosłych). U 23 dzieci stwierdzono ostrą hipoglikemię (u 13 z upośledzeniem świadomości lub śpiączką; u 9 ze śpiączką i drgawkami; u 1 ze śpiączką, drgawkami i zgonem), a 5 miało podstępne napady objawów. Wśród 4 dorosłych z podstępnymi napadami objawów, 1 miał hipoglikemię i drgawki. Z 33 pacjentów 30 (91%) leczono flutikazonem (500-2000  $\mu\text{g}/\text{d}$ ), 1 (3%) flutikazonem i budezonidem, a 2 (6%) beklometazonem. Większość pacjentów leczono WKS zgodnie z zaleceniami *British Guidelines on Asthma Management*. Obserwacje te, nie znalazły jak dotąd potwierdzenia w doniesieniach z innych krajów, brak również podobnych danych z badań perspektywnych. Nakazują one jednak ostrożność w stosowaniu bardzo wysokich dawek wziewnych glikokortykosteroidów. O ile leczenie niskimi i średnimi dawkami jako bezpieczne może być stosowane przez lekarzy ogólnych (pediatrów, internistów) to stosowanie dawek wysokich powinno odbywać się pod kontrolą specjalistów. Zwrócono również uwagę, że u pacjentów leczonych wysokimi dawkami WKS nie powinno się tej terapii nagle przerywać z powodu ryzyka przełomu nadnerczowego [4].

W innym doniesieniu opisano przypadek 21-miesięcznego chłopca astmatycznego, który miał atak hipoglikemiczny podczas udowodnionej ostrej kryzy nadnerczowej po leczeniu wysokimi dawkami nebulizowanego BUD [5].

Interesujące są wyniki badań przeprowadzonych u chorych na astmę nieleczonych wcześniej przez GKS, u których ustalono dawkę różnych WKS powodującą 10% supresję kortyzolu. Tylko w grupie placebo i flutikazonu DPI nie wykazano znamiennej zależności dawka-odpowiedź (tab I) [6].

Z badań nad profilem skuteczności i bezpieczeństwa preparatów zawierających WKS z nowym propelantem (hydrofluoroalkane-134a; HFA) wynika, że dawki 500  $\mu\text{g}/\text{d}$  i 1000  $\mu\text{g}/\text{d}$  beklometazonu z HFA (BEC-HFA), ale nie flutikazonu z HFA (FLU-HFA), powodowały znamienne, w porównaniu z wartością wyjściową, supresję proporcji kortyzol/kreatynina w moczu, że

**O ile leczenie niskimi i średnimi dawkami jako bezpieczne może być stosowane przez lekarzy ogólnych (pediatrów, internistów) to stosowanie dawek wysokich powinno odbywać się pod kontrolą specjalistów.**

**Tabela I**  
Dawki (w µg) WKS powodujące 10% supresję kortizolu (chorzy na astmę nieleczeni wcześniej glikokortykosteroidami, [wg 6])

WKS	Dawka [µg]
Flunizolid-CFC	936
Triamcinolon-CFC	787
Beklometazon-CFC	548
Flutikazon DPI	445
Budezonid DPI	268
Flutikazon-CFC MDI	111

Tylko placebo i flutikazon DPI nie wykazały zależności dawka-odpowiedź

znamiennie mniejszymi wartościami dla BEC-HFA vs FLU-HFA przy 1000 µg/d (tab. II) [7].

Głównymi kryteriami bezpieczeństwa długotrwałej terapii WKS w astmie dziecięcej są potencjalne wpływy na funkcję nadnerczy, wzrost i masę kostną. Działania uboczne WKS mogą tu być zależne od dawkowania, typu urządzenia inhalacyjnego i indywidualnych cech leku. Niewydolność nadnerczy występuje rzadko i jest ograniczona do dzieci otrzymujących wysokie dawki WKS [8].

Zarówno BDP-MDI jak i FP-MDI w dawkach wzrastających w 3 kolejnych interwałach powodowały zależną od dawki supresję kortizolu [9]. Leczenie BUD w zawieszynie do inhalacji (BIS, 52 tyg.) nie prowadziło jednak do klinicznie znaczącej supresji funkcji osi PPN u niemowląt i małych dzieci, w porównaniu z konwencjonalną terapią astmy [10].

Supresja kortizolu w osoczu i moczu poziomów osteokalcyny w surowicy wystąpiła przy leczeniu BDP-DPI (1000 µg 2xdz). Zmiany te ustąpiły w ciągu miesiąca podawania BDP z HFA (nowy propellant: HFA, hydrofluoroalkane 143a) w znacznie mniejszej dawce (200 µg 2xdz); lub po 100 µg flutikazonu z 50 µg salmeterolu [11].

Długotrwałe badania u dzieci (12 mies.-8 lat) wskazują, że zawieszyna BUD do inhalacji (BIS) była dobrze tolerowana i nie miała istotnego wpływu na wzrost i funkcję osi PPN. Lek ten może być wartościową alternatywą terapeutyczną u niemowląt i małych dzieci z astmą [12]. Objawowa niewydolność nadnerczy, prezentująca się jako hipoglikemia lub słaby przybór wagi, może występować po odstawieniu leczenia KS. Lekarze ogólnie praktykujący i pediatrzy muszą być świadomi tego, że to ostre i poważne powikłanie może wystąpić u pacjentów leczonych WKS [13]. Zarówno FP, jak i flunizolid, powodowały zależną od dawki supresję osi PPN. Wykazano 4,4 razy większą supresję kortizolu w surowicy na mikrogram wzrostu dawki flutikazonu niż flunizolidu. Flunizolid może zatem być bezpieczniejszą alternatywą dla pacjentów wymagających długotrwałej terapii WKS [14].

Opublikowane badania sugerują, że funkcja nadnerczy pozostaje u większości chorych nietknięta, kiedy używa się niskich lub umiarkowanych dawek GKS [15].

**Tabela II**  
Ogólnoustrojowe objawy uboczne kortykosteroidoterapii wziewnej i doustnej (doniesienia 2001-2003)

#### Supresja osi PPN [1]:

- ostra hipoglikemia, upośledzenie świadomości, śpiączka, drgawki, zgon [4]
- ostra kryza nadnerczowa [5]
- supresja kortizolu [6,9]
- supresja proporcji kortizol/kreatynina w moczu [7]
- supresja kortizolu w osoczu i moczu [11]

#### Zmiany kostne i obrotu kostnego:

- zmniejszenie mineralnej gęstości kości (BMD) [16]
- osteoporoza, złamania [1,16,20,21]
- supresja poziomów osteokalcyny [11]
- zmiany dotyczące parathormonu i biochemicznych markerów zwiększonego obrotu kostnego [17]
- redukcja szczytowej masy kostnej i zwiększone ryzyko osteoporotycznych złamań u dorosłych [20,21]
- zmniejszenie objętości kory kostnej, gęstości kości i zwiększone ryzyko złamań 5 lat po menopauzie [21]
- mineralna gęstość kości zmniejszona w związku ze zmniejszonym stężeniem markera budowy kości
  - osteokalcyny - w surowicy we wczesnym okresie po menopauzie [22]
- zasięg złamań: najczęściej złamania kręgu, biodra, żebra i mostka [27]

#### Wzrost:

- redukcja wzrostu, redukcja wzrostu kości [1,30,33]

#### Infekcje oportunistyczne [1]

#### Zaburzenia metabolizmu lipidów [1]

#### Choroba refluksowa żołądkowo-przełykowa [41]

#### Zmiany nastroju i psychozy, objawy maniakalne [42] Zmiany zachowań, lęk i zachowania agresywne [1,43]

#### Reakcja anafilaktyczna na dożylnie podanie KS zawierających bursztynian (hydrokortizon i metylprednizolon) [45]

#### Reakcje alergiczne kontaktowe na KS i chlorek propylenowy - contact dermatitis/mucositis [47]

#### Skłonność do zaćmy [27,48]

#### Jaskra (glaucoma) [49]

#### Nadkwasota, osłabienie mięśni, bóle pleców, siniaczenie i rzadsze uzębienie [27]

## Mineralna gęstość kości, osteoporoza, złamania

Wśród objawów ubocznych KS często wymienia się zmiany w kościach. Z badań wynika, że u pacjentów astmatycznych przewlekle leczonych doustnymi KS (DKS) gęstość kości zmniejszała się, u chorych w wieku  $\geq 60$  lat bardziej niż u chorych  $< 60$  lat. U starszych chorych gęstość kości zmniejszała się po 6 miesiącach wziewania FP, zwłaszcza przy jednoczesnym przyjmowaniu DKS. Ciągłe podawanie DKS pacjentom z ciężką przewlektą astmą, szczególnie starszym, może zmniejszać gęstość kości w krótkim czasie nawet przy niskich dawkach DKS [16].

Przy konwencjonalnych dawkach WKS, podawanych 2-3 lata, u pacjentów z astmą lub łagodną POChP, nie znaleziono dowodów zwiększonego ryzyka utraty mineralnej gęstości kości lub złamań, ani znamiennej zmian osteokalcyny. Znamienne zmiany, dotyczące parathormonu i biochemicznych markerów zwiększonego obrotu kostnego, spostrzegano w badaniach wykorzystujących dawki WKS przekraczające zalecane przez *British Thoracic Society* [17].

W badaniu przeprowadzonym u dzieci astmatycznych (śr. 6,4 lata), długotrwałe wziewanie budezonidu nie zagrażało gęstości kości [18]. Mineralna gęstość kości (kręgosłup i kość promieniowa) u dzieci astmatycznych leczonych umiarkowanymi do wysokich dawkami WKS w okresie przedpubertalnym, była w granicach normy [19]. U dzieci astmatycznych podawanie wysokich dawek WKS ( $> 800 \mu\text{g}/\text{d}$ ) i okresowo DKS, przed dojrzewaniem płciowym, może redukować szczytową masę kostną i zwiększać ryzyko osteoporotycznych złamań u dorosłych [20].

U kobiet z astmą stwierdzono zmniejszenie objętości kory kostnej, gęstości kości i zwiększone ryzyko złamań 5 lat po menopauzie pod wpływem wysokich dawek DKS ( $> 10$  g kumulacyjnych prednizolonu) [21]. U kobiet z astmą leczonych BDP przed menopauzą mineralna gęstość kości i biochemiczne markery metabolizmu kostnego były prawidłowe, ale we wczesnym okresie po menopauzie mineralna gęstość kości była zmniejszona i wiązała się ze zmniejszonym stężeniem markera budowy kości – osteokalcyny – w surowicy. Stężenia wolnej pirydynoliny i deoksypirydynoliny w moczu nie różniły się pomiędzy grupami. Uważa się, że przed menopauzą hormony jajnikowe mogą chronić przed niepożądanym wpływem wziewnego BDP na metabolizm kości [22].

Znamienne zmniejszenie mineralnej gęstości kości stwierdzono w grupie pacjentek z astmą, które używały WKS (BDP 750-1500  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) regularnie od przynajmniej 3 miesiące. Między trwaniem leczenia, dzienną i kumulacyjną dawką a mineralną gęstością kości wykazano ujemną korelację [23].

W badaniach przeprowadzonych w 19 ośrodkach Francji, Nowej Zelandii, Hiszpanii i Zjednoczonego Królestwa wykazano, że zmiany w mineralnej gęstości kości nie różniły się wśród leczonych (2 lata) wziewnym BUD, BDP i u nieleczonych KS, ani nie korelowały ze zmianami markerów metabolizmu kostnego. Dawka WKS była odwrotnie proporcjonalna do funkcji płuc, zatem wpływ ciężkości astmy na gęstość kości byłby również możliwy [24].

U pacjentów astmatycznych w czasie długotrwałego leczenia BDP (śr.  $7,7 \pm 2,2$  lat;  $765 \pm 389 \mu\text{g}/\text{d}$ ), częstość krótkich kursów

leczenia DKS wynosiła  $1,9 \pm 2,7/\text{rok}$  i nie wpłynęła na BMD, ale procent przewidywanej wartości BMD należnej dla wieku i płci (Z score) wzrósł znamienne. Zmiany te nie zależały od dawki BDP ( $> 1,000 \mu\text{g}/\text{d}$  vs  $\leq 1,000 \mu\text{g}/\text{d}$ ), ale pacjenci wymagający częstych kursów leczenia DKS ( $> 2,5/\text{rok}$ ) wykazywali znamienne większy ubytek BMD i Z score. Same przez się WKS nie wpływały na BMD, wpływ ten ujawniał się podczas częstych kursów leczenia DKS [25].

W okresie 6 miesięcy leczenia BUD (800  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) i FP (400  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) poziom rannego kortyzolu i markerów budowy kości (fosfataza alkaliczna w surowicy i w kości, osteokalcyna i karboksyterminalny propeptyd prokolagenu typu 1 oraz poziom wapnia i deoksypirydynoliny w moczu – markerów resorpcji kości) nie zmieniły się. Leczenie nie wpłynęło na metabolizm wapnia i fosforu oraz na stężenie parathormonu w surowicy [26].

Zasięg złamań u pacjentów ( $\geq 50$  lat) biorących ciągle lub często DKS z powodu astmy, POChP i *alveolitis* wyniósł od czasu rozpoznania 23% w porównaniu z 15% grupy kontrolnej. Najczęściej były to złamania kręgu, biodra, żebra i mostka [27].

Czy astma sama powoduje utratę masy kostnej, czy też jest to rezultat działań ubocznych KS? Badania pokazują, że redukcja mineralnej gęstości kości i zwiększone ryzyko złamań są związane zwłaszcza ze stosowaniem doustnych glikokortykosteroidów. Podkreśla się jednocześnie, że korzyści z leczenia astmy WKS pozostają daleko większe niż zagrożenia [28].

## Redukcja wzrostu

Publikacje ostatnich lat wywołały poważne zaniepokojenie licznymi doniesieniami o zdarzeniach niepożądanych wywołanych przez WKS. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że wszystkie aktualnie dostępne WKS powodują supresję wzrostu u dzieci w sposób zależny od dawki. Wpływ hamujący wzrost ma być krótkotrwały, a WKS w konwencjonalnych dawkach nie wpływają na wzrost docelowy [29].

Po 3 latach używania BUD (200  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) u dzieci poniżej 11 roku życia stwierdzono zmniejszenie wzrostu o 1,34 cm. Redukcja wzrostu była największa po pierwszym roku [30]. U dzieci (od 6 mies. do 6 lat) z ciężką astmą, nebulizacją zawiesiny BDP (800  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 14 tyg.) i BUD (750  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) nie wpływały na poziom kortyzolu w moczu, wzrost, wagę i metabolizm kości [31]. Badania porównawcze wykazały, że w zalecanych dawkach większy ubytek wzrostu występował przy leczeniu FP niż przy BDP lub BUD. Żaden z tych WKS nie wpłynął jednak na ostateczną wysokość. W tym kontekście wyniki większości publikacji należy interpretować z ostrożnością wobec ich potencjalnej podatności na różnorodne wpływy ważnych czynników mieszanych [32].

U chłopców z astmą w wieku 8-15 lat ujemne odchylenia krzywych wzrostu często są związane z opóźnieniem wzrostu i dojrzewania. Codzienne leczenie systemowymi KS hamuje tempo wzrostu tak długo, jak długo trwa leczenie. Ryzyko spowolnienia tempa wzrostu zależy od dawki, reżimu podawania i urządzenia podającego WKS i rośnie znamienne przy dawce  $\geq 800 \mu\text{g}/\text{d}$  BUD (MDI+spejser), i przy dawce  $\geq 400 \mu\text{g}/\text{d}$  BUD lub FP (DPI) [33].

Średnia dawka WKS (300  $\mu\text{g}/\text{d}$ , 9 m) nie miała istotnego wpływu na szybkość wzrostu tajskich dzieci astmatycznych

**Przy konwencjonalnych dawkach WKS, podawanych 2-3 lata, u pacjentów z astmą lub łagodną POChP, nie znaleziono dowodów zwiększonego ryzyka utraty mineralnej gęstości kości lub złamań, ani znamiennej zmian osteokalcyny.**

w okresie przedpokwitaniowym (śr. 5,9 lat) [34]. Donoszono, że wpływ wziewnych i donosowych KS na 1-roczy wzrost dzieci z astmą i alergicznym nieżytem nosa był mały (około 1 cm), a donosowe KS nie miały długotrwałego wpływu na wzrost [35]. Nie było supresji wzrostu u dzieci przy 100 µg/d donosowego furoatu mometazonu używanego raz dziennie [36].

W próbach klinicznych wziewanie BDP, BUD i FP wiązało się ze zmniejszonym wzrostem podczas pierwszych miesięcy leczenia rzędu około 0,5-1,5 cm/rok. Dzieci z astmą mają tendencję do wolniejszego wzrastania przed pokwitaniem, ponieważ dochodzą do dojrzałości w późniejszym wieku niż ich zdrowi rówieśnicy, ale osiągają prawie normalną wysokość jako dorośli. Wzrasta liczba dowodów wskazujących, że dzieci astmatyczne leczone WKS od lat osiągają normalną dorosłą wysokość. Obawa zmniejszonej szybkości wzrastania opiera się na wyjątkach, a nie na danych grupowych [37]. U dzieci (4-11 lat) wymagających regularnego leczenia WKS w okresie przedpubertalnym (*sexual maturity rating of Tanner stage 1*) podawanie FP powodowało większe tempo wzrostu niż BDP (5,01 vs 4,10 cm/r) (oba leki po 200 µg 2xdz, DPI, 12 m). Wpływ obu leków na poziom kortyzolu w moczu i surowicy nie różnił się. Wskaźnik ryzyko-korzyść sugeruje, że FP w umiarkowanych dawkach jest lepszy od BDP w długotrwałym leczeniu dzieci z astmą [38].

Hamowanie wzrostu zależne od dawki spostrzegano w krótkotrwałych badaniach. W długotrwałych badaniach nie wykazano szkodliwego wpływu na wysokość ostateczną [8]. Długotrwałe badania wzrostu u dzieci sugerują, że pomimo początkowego zmniejszenia szybkości wzrastania ostateczna dorosła wysokość nie zmienia się znamienne pod wpływem WKS. Inne powikłania KS nie są zwykle spostrzegane przy niskich i umiarkowanych dawkach. Przy właściwym monitorowaniu i bieżącej obserwacji, kontrola astmy może być osiągnięta przy pomocy tych leków w bezpieczny i skuteczny sposób [15].

Czy niemowlęta i małe dzieci są bardziej podatne niż starsze dzieci na supresję wzrostu lub inne skutki uboczne WKS? Na to pytanie na razie nie ma odpowiedzi [39].

## Inne objawy uboczne

U pacjentów astmatycznych stwierdzono ryzyko występowania zespołu jelita drażliwego (IBS) w stosunku do populacji generalnej. Ryzyko to zmniejszało się u chorych astmatycznych leczonych DKS [40].

U osób z astmą czynnikami predysponującymi do nabycia żołądkowo-przełykowej choroby refluksowej (GERD) mogą być leki astmatyczne np. prednizon, który zwiększał czas kontaktu kwasu w przełyku u osób ze stabilną astmą. Mechanizm tego zjawiska jest niejasny [41].

Prednizon i deksametazon są lekami, którym przypisuje się różne skutki uboczne m. in. psychiatryczne, w tym zmiany nastroju i psychozy. Podczas kursów krótkiego leczenia prednizonem (>40 mg/d) u chorych na astmę, osoby z przebytymi lub aktualnymi objawami depresji wykazały znamienne zmniejszenie jej objawów. Znamienne zmiany nastroju, objawy maniackalne obserwowano nawet podczas krótkich kursów terapii KS w małych dawkach [42].

Lęk i zachowania agresywne były dwukrotnie częstsze u dzieci astmatycznych (2-16 lat) otrzymujących 2 mg/kg/d niż u dzieci otrzymujących 1 mg/kg/d prednizonu lub prednizolonu. Korzyści były porównywalne w obu grupach. Aby uniknąć takich skutków ubocznych u dzieci z umiarkowaną przewlekłą astmą, prezentujących ciężkie zaostrzenia choroby, zaleca się podawanie prednizonu i prednizolonu w dawce 1 mg/kg/d [43].

Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa FP, DPB i BUD wskazuje, że pacjenci leczeni FP wykazywali większe prawdopodobieństwo zapalenia gardła (*pharyngitis*). Nie wykazano różnicy w prawdopodobieństwie nabycia kandydiazy jamy ustnej pod wpływem wymienionych leków [44].

Kliniczne cechy reakcji anafilaktycznej na dożylnie podanie KS

rozpoznano u 7 dorosłych astmatyków. We wszystkich przypadkach reakcje wywołało dożylnie podanie preparatów KS zawierających bursztynian (hydrokortizon i metylprednizon). Testy skórne wyka-

zały nadwrażliwość IgE-zależną. Podawanie KS zawierających fosforan (deksametazon i betametazon) okazało się bezpieczne i prowadziło do ustąpienia objawów anafilaksji [45].

U dzieci astmatycznych (śr. 6,5 lat), leczonych BDP (śr. 721,0±287,3 µg/d) lub BUD (śr. 835,5±684,9 µg/d) przez 1 miesiąc występowały miejscowe skutki uboczne: kaszel (39,7%), pragnienie (21,9%), chryпка (14,1%), dysfonia (11,1%), kandydiaza jamy ustnej (10,7%), zapalenie skóry wokół jamy ustnej (2,9%) i przerost języka (0,1%) (tab. III). Miejscowe skutki uboczne WKS są częste u dzieci astmatycznych w każdym wieku i zależą głównie od sposobu podawania leku [46].

U dorosłych pacjentów używających WKS lub donosowych KS, dodatkowo wyniki testów skórnych umożliwiły rozpoznanie reakcji alergicznych kontaktowych na KS i chlorek propylenowy obecny w preparatach donosowych. To sugeruje, że *contact dermatitis/mucositis* może występować pod wpływem wziewnych lub donosowych KS [47].

Do objawów ubocznych DKS należy zaliczyć: zwiększenie skłonności do zaćmy, nadkwasotę, osłabienie mięśni, bóle pleców, siniaczenie, kandydazę jamy ustnej i rzadsze uzębienie. Zwiększona skłonność do zaćmy zależała od dawki DKS [27]. Przedłużona ekspozycja na WKS wśród dorosłych (>49 lat) zwiększała ryzyko zaćmy. To ryzyko nie występowało wśród dzieci i młodych dorosłych. W Zjednoczonym Królestwie, wśród osób 40-letnich lub starszych ryzyko zaćmy wzrastało przy zwiększającej się ilości recept wystawianych na WKS. Tej skłonności nie dowiedziono u osób poniżej 40. roku życia [48]. Są dowody, że duże dawki WKS, poza skłonnością do zaćmy, prowadzą do zwiększenia ryzyka jaskry (*glaucoma*). Wyniki badań nie wskazują na zwiększone ryzyko cukrzycy wśród aktualnych użytkowników WKS [49].

Zespół Churg-Straussa (CSS) jest klasyfikowany jako zapalenie małych naczyń. Klinicznymi czynnikami ryzyka CSS są: umiarkowanie ciężka i ciężka astma, przewlekłe zapalenie oskrzeli lub redukcja leczenia systemowymi KS. Ujawnianie uprzednio hamowanego stanu patologicznego lub postępu choroby ma związek z unikaniem systemowych KS [50]. Rozpoznanie zespołu Churg-Straussa występuje wśród pacjentów biorących leki antyleukotrienowe, ale wydaje się być bardziej związane z odstawieniem KS niż z samymi antyleukotrienami [51].

**Długotrwałe badania wzrostu u dzieci sugerują, że pomimo początkowego zmniejszenia szybkości wzrastania ostateczna dorosła wysokość nie zmienia się znamienne pod wpływem WKS.**



**Tabela III**  
**Miejscowe objawy uboczne leczenia**  
**glikokortykosteroidami wziewnymi**

**Miejscowe skutki uboczne:**

- kaszel (39,7%)

- pragnienie (21,9%)

- chrypka (14,1%), dysfonia (11,1%)

- kandydiaza jamy ustnej (10,7%)

- zapalenie skóry wokół jamy ustnej (2,9%)

- przerost języka (0,1%) [46]

Inne powikłania KS nie są zwykle spostrzegane przy niskich i umiarkowanych dawkach. Przy właściwym monitorowaniu i bieżącej obserwacji, kontrola astmy może być osiągnięta przy pomocy tych leków w bezpieczny i skuteczny sposób [15].

Z tego przeglądu piśmiennictwa wynika, że liczne objawy uboczne występujące podczas przewlekłego leczenia kortykosteroidami, w tym również wziewnymi, zwłaszcza w dużych dawkach, są rzeczywistością. Wyniki prezentowanych badań nie upoważniają zatem do traktowania tego problemu jako przesadnie wyolbrzymionego. Czy są podstawy, aby mówić o sterydofobii, wyzwalającej niepokój, obawy i lęk ograniczający wykorzystywanie KS w leczeniu astmy? Dowiedziono jednoznacznie i wielokrotnie, (liczne publikacje są tego wyrazem, choć nie było to przedmiotem tej pracy), że korzyści ze stosowania WKS wyraźnie przeważają nad zagrożeniami objawami ubocznymi, a zwłaszcza nad potencjalnymi zagrożeniami związanymi ze słabo kontrolowaną astmą. Poza tym, ryzyko wystąpienia objawów ubocznych może być minimalizowane przez używanie najniższych skutecznych dawek WKS, wspieranych przez leki pomocnicze redukujące dawki WKS wymagane w kontrolowaniu astmy.

**Streszczenie**

W ciągu lat cele leczenia astmy zmieniały się zmierzając w kierunku profilaktycznej terapii ciągłej. Pojmowanie choroby, umiejętność postępowania z nią, definiowanie celów leczenia i oceny optymalnej kontroli, stało się bardziej złożone w czasach medycyny opartej na faktach. Dostępne obecnie leczenie astmy jest wysoce skuteczne i zadowalająco kontroluje chorobę u większości pacjentów. Kontrolę astmy osiąga się zwłaszcza dzięki wziewnym kortykosteroidom (WKS) i długodziałającym  $\beta_2$ -agonistom. WKS są najskuteczniejszymi z leków dostępnych klinicyście i stają się lekami pierwszego rzutu w tej chorobie, niezależnie od wieku. Jednak działania niepożądane ograniczają długotrwałe leczenie nie tylko KS doustnymi, ale także WKS. Najważniejsze objawy uboczne to supresja osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej, osteoporoza, redukcja wzrostu. Artykuł jest krótkim przeglądem piśmiennictwa dotyczącego działań ubocznych WKS.

**Przegląd Alergologiczny 2004, 1, 12-17**

**Piśmiennictwo**

1. Belvisi MG, Brown TJ, Wicks S i wsp. New Glucocorticosteroids with an improved therapeutic ratio? *Pulm-Pharmacol Ther* 2001; 14: 221-227.
2. Harrison TW, Tattersfield AE. Plasma concentrations of fluticasone propionate and budesonide following inhalation from dry powder inhalers by healthy and asthmatic subjects. *Thorax* 2003; 58: 258-260.
3. Harrison TW, Wisniewski A, Honour J i wsp. Comparison of the systemic effects of fluticasone propionate and budesonide given by dry powder inhaler in healthy and asthmatic subjects. *Thorax* 2001; 56: 186-191.
4. Todd GR, 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.
5. Dunlop KA, Carson DJ, Shields MD. Hypoglycemia due to adrenal suppression secondary to high-dose nebulized corticosteroid. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 85-86.
6. Martin RJ, Szeffler SJ, Chinchilli VM i wsp. Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1377-1383.
7. Currie GP, Fowler SJ, Wilson AM i wsp. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane fluticasone and beclomethasone in patients with asthma. *Thorax* 2002; 57: 865-868.
8. Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002 Mar; 33(3): 208-220.
9. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS i wsp. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410-418.
10. Irani AM, Cruz-Rivera M, Fitzpatrick S i wsp. Effects of budesonide inhalation suspension on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis function in infants and young children with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 306-312.
11. Fowler SJ, Currie GP, Lipworth BJ. Step-down therapy with low-dose fluticasone-salmeterol combination or medium-dose hydrofluoroalkane 134a-beclomethasone alone. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109 (6): 929-935.
12. Szeffler SJ. A review of budesonide inhalation suspension in the treatment of pediatric asthma. *Pharmacotherapy*. 2001; 21: 195-206.
13. Patel L, Wales JK, Kibirige MS i wsp. Symptomatic adrenal insufficiency during inhaled corticosteroid treatment. *Arch Dis Child* 2001; 85: 330-334.
14. Casale TB, Nelson HS, Stricker WE i wsp. Suppression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity with inhaled flunisolide and fluticasone propionate in adult asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(5): 379-385.
15. Bazy-Asaad A. Safety of inhaled corticosteroids in children with asthma. *Curr Opin Pediatr* 2001; 13(6): 523-527.
16. Ishizuka T, Yoshii A, Hisada T i wsp. Effects of fluticasone propionate on bone mineral density in patients with persistent bronchial asthma. *Intern Med* 2002; 41: 798-804.
17. Jones A, Fay JK, Burr M i wsp. Inhaled corticosteroid effects on bone metabolism in asthma and mild chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD003537.
18. Bahceciler NN, Sezgin G, Nursoy MA i wsp. Inhaled corticosteroids and bone density of children with asthma. *J Asthma* 2002; 39: 151-157.

19. Reilly SM, Hambleton G, Adams JE i wsp. Bone density in asthmatic children treated with inhaled corticosteroids. *Arch Dis Child* 2001; 84: 183-184.
20. Harris M, Hauser S, Nguyen TV i wsp. Bone mineral density in prepubertal asthmatics receiving corticosteroid treatment. *J Paediatr Child Health* 2001; 37: 67-71.
21. Tsugeno H, Tsugeno H, Fujita T i wsp. Vertebral fracture and cortical bone changes in corticosteroid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int* 2002; 13: 650-656.
22. Fujita K, Kasayama S, Hashimoto J i wsp. Inhaled corticosteroids reduce bone mineral density in early postmenopausal but not premenopausal asthmatic women. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 782-787.
23. Sivri A, Coplu L. Effect of the long-term use of inhaled corticosteroids on bone mineral density in asthmatic women. *Respirology* 2001; 6: 131-134.
24. Tattersfield AE, Town GI, Johnell O i wsp. Bone mineral density in subjects with mild asthma randomised to treatment with inhaled corticosteroids or non-corticosteroid treatment for two years. *Thorax* 2001; 56: 272-278.
25. Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T i wsp. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study. *Chest* 2001; 120: 1468-1473.
26. Harmanci E, Colak O, Metintas M i wsp. Fluticasone propionate and budesonide do not influence bone metabolism in the long term treatment of asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 22-27.
27. Walsh LJ, Wong CA, Osborne J i wsp. Adverse effects of oral corticosteroids in relation to dose in patients with lung disease. *Thorax* 2001; 56: 279-284.
28. Wong CA, Subakumar G, Casey PM. Effects of asthma and asthma therapies on bone mineral density. *Curr Opin Pulm Med* 2002; 8: 39-44.
29. Creese KH, Doull IJ. Effects of inhaled corticosteroids on growth in asthmatic children. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 122-126.
30. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW i wsp. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-1076.
31. Delacourt C, Dutau G, Lefrancois G i wsp. Comparison of the efficacy and safety of nebulized beclometasone dipropionate and budesonide in severe persistent childhood asthma. *RespirMed* 2003; 97 (Suppl. B): 27-33.
32. Price J, Hindmarsh P, Hughes S i wsp. Evaluating the effects of asthma therapy on childhood growth: what can be learnt from the published literature? *Eur Respir J* 2002; 19: 1179-1193.
33. Wolthers OD. Growth problems in children with asthma. *Horm Res* 2002; 57 (Suppl. 2): 83-87.
34. Visitsunthorn N, Mounnoi P, Saengsiriwut A i wsp. Linear growth of prepubertal asthmatic Thai children receiving long-term inhaled corticosteroids. *J Med Assoc Thai* 2002; 85 (Suppl. 2): 599-606.
35. Skoner D. Update of growth effects of inhaled and intranasal corticosteroids. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2: 7-10.
36. Pedersen S. Assessing the effect of intranasal steroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108 (Suppl. 1): S40-44.
37. Brand PL. Inhaled corticosteroids reduce growth. Or do they? *Eur Respir J* 2001; 17: 287-294.
38. de-Benedictis FM, Teper A, Green RJ i wsp. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 1248-1254.
39. Van Asperen PP. Current drug therapies: relievers and preventers. *Med J Aust* 2002; 177 (Suppl.): S64-66.
40. Huerta C, Garcia-Rodriguez LA, Wallander MA i wsp. Risk of irritable bowel syndrome among asthma patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 31-35.
41. Lazenby JP, Guzzo MR, Harding SM i wsp. Oral corticosteroids increase esophageal acid contact times in patients with stable asthma. *Chest* 2002; 121: 625-634.
42. Brown ES, Suppes T, Khan DA i wsp. Mood changes during prednisone bursts in outpatients with asthma. *J Clin Psychopharmacol* 2002; 22: 55-61.
43. Kayani S, Shannon DC. Adverse behavioral effects of treatment for acute exacerbation of asthma in children: a comparison of two doses of oral steroids. *Chest* 2002; 122: 624-628.
44. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma. *Cochrane-Database Syst Rev* 2002; 1: CD002310.
45. Nakamura H, Matsuse H, Obase Y i wsp. Clinical evaluation of anaphylactic reactions to intravenous corticosteroids in adult asthmatics. *Respiration* 2002; 69: 309-313.
46. Dubus JC, Marguet C, Deschildre A i wsp. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001; 56: 944-948.
47. Bennett ML, Fountain JM, McCarty MA i wsp. Contact allergy to corticosteroids in patients using inhaled or intranasal corticosteroids for allergic rhinitis or asthma. *Am J Contact Dermat* 2001; 12 (4): 193-196.
48. Jick SS, Vasilakis-Scaramozza C, Maier WC. The risk of cataract among users of inhaled steroids. *Epidemiology* 2001; 12: 229-234.
49. Dendukuri N, Blais L, LeLorier J. Inhaled corticosteroids and the risk of diabetes among the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 59-64.
50. Lilly CM, Churg A, Lazarovich M i wsp. Asthma therapies and Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: S1-19.
51. Garcia-Marcos L, Schuster A. Antileukotrienes in asthma: present situation. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 441-466.