



W numerze m.in.:

PRACE ORYGINALNE

- Propozycja standardu diagnostyczno-terapeutycznego dla dzieci z podejrzeniem pierwotnego lub wtórnego zespołu hemofagocytarnego w oparciu o doświadczenia Instytutu „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka” w Warszawie — *Olga Rutynowska-Pronicka, Dariusz Rokicki i wsp.*
- Stanowisko Komitetu Rozwoju Człowieka Polskiej Akademii Nauk w sprawie opieki nad pacjentami z rzadkimi chorobami w Polsce — *Ewa Pronicka, Danuta Chlebna-Sokół i wsp.*
- Nowy gen związany z astmą oskrzelową u dzieci — *Anna Rybak*
- Rituximab w podtrzymywaniu czynności komórek β trzustki u pacjentów z cukrzycą typu 1 — *Wojciech Jańczyk*
- Leczenie objawowe zakażeń układu oddechowego w świetle medycyny opartej na faktach — *Tomasz Ozorowski, Andrzej Radzikowski i wsp.*
- Bóle brzucha u dzieci – problem nie tylko gastrologiczny — *Wojciech Cichy*
- Farmakologiczne leczenie wspomagające w chorobach wątroby u dzieci — *Dariusz M. Lebensztejn*
- Informacja żywieniowa jako element edukacji konsumentów — *Hanna Kunachowicz, Beata Sińska*
- Leczenie immunomodulacyjne i biologiczne w nieswoistych zapaleniach jelit u dzieci — *Maciej Dądański, Józef Ryżko i wsp.*

Zastosowanie glikokortykoidów miejscowych w chorobach skóry, przewodu pokarmowego i układu oddechowego — *Wiesław Gliński, Piotr Albrecht i wsp.*

- Stwardnienie rozsiane u dzieci. Część 2: Diagnostyka, różnicowanie, leczenie — *Katarzyna Kotulska-Jóźwiak, Tomasz Kmiec i wsp.*
- Postępowanie z dzieckiem z alergią wziewną — *Joanna Lange, Marek Kulus i wsp.*
- Leczenie alergicznego nieżytu nosa i spojówek — *Piotr Rapiejko*
- Zaburzenia neurotransmisji – podstawowa diagnostyka — *Katarzyna Kuśmierska, Krystyna Szymańska i wsp.*
- Implikacje wybranych chorób ogólnych w jamie ustnej u dzieci i młodzieży. Część 2. Zmiany chorobowe błony śluzowej jamy ustnej i tkanek przyzębia — *Dorota Olczak-Kowalczyk, Barbara Adamowicz-Klepalska*
- Trudności diagnostyczne i terapeutyczne u dzieci z chorobą Wilsona i współistnieniem zespołu Gilberta – opis dwóch przypadków — *Anna Janowska, Maciej Dądański i wsp.*
- Zawroty głowy jako objaw padaczki u dziecka ze współistniejącym niedosłuchem – opis przypadku — *Barbara Maciejewska, Bożena Wiskirska-Woźnica*
- Metody dokarmiania dzieci karmionych piersią — *Anna Oslisło, Magdalena Nehring-Gugulska i wsp.*
- Korelacje pomiędzy liczebnością kolonii drożdży z rodzaju *Candida* oraz stężeniem interleukiny-2 w ślinie w odniesieniu do stanu dziąseł u dzieci chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną w okresie leczenia przeciwnowotworowego — *Elżbieta Pels, Maria Mielnik-Błaszczak*

■ Ocena wyników Ogólnopolskiego Programu Definiującego i Standaryzującego Istniejące Praktyki Kliniczne w obszarze Neonatologii oraz Intensywnej Terapii Dziecięcej w od. do żywienia drogą przewodu pokarmowego noworodków urodzonych przedwcześnie — *Janusz Świetliński, Grzegorz Brożek i wsp.*

■ Młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów – obraz kliniczny, przebieg i leczenie — *Anna M. Romicka*

■ Ocena wyników Ogólnopolskiego Programu Definiującego i Standaryzującego Praktyki Kliniczne w obszarze Neonatologii oraz Intensywnej Terapii Dziecięcej w odniesieniu do żywienia drogą przewodu pokarmowego noworodków urodzonych przedwcześnie. — *Janusz Świetliński, Grzegorz Brożek i wsp.*



www.standardy.pl/pediatrics

Zastosowanie glikokortykoidów miejscowych w chorobach skóry, przewodu pokarmowego i układu oddechowego

Use of topical corticosteroids in dermatology, gastroenterology and respiratory system disorders

Wiesław Gliški¹, Piotr Albrecht², Ryszard Kurzawa³

¹ Klinika Dermatologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny ² Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci, Warszawski Uniwersytet Medyczny ³ Klinika Alergologii i Pneumonologii Oddziału Terenowego Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc, Rabka Zdrój

Streszczenie

Ze względu na swoje właściwości przeciwzapalne i immunosupresyjne glikokortykosteroidy znalazły zastosowanie w leczeniu wielu schorzeń. W porównaniu do glikokortykosteroidów działających systemowo glikokortykosteroidy miejscowe wykazują mniej działań niepożądanych przy niekiedy podobnej skuteczności. Autorzy przedstawiają mechanizm działania oraz zastosowanie glikokortykosteroidów miejscowych w wybranych jednostkach chorobowych.

Abstract

Due to their anti-inflammatory and immunosuppressive properties corticosteroids are prescribed in many various disorders. Topical corticosteroids in comparison to systemic corticosteroids have less side effects and not rarely show similar efficacy. Authors present mechanism of action and indications for use of corticosteroids in selected diseases.

SŁOWA KLUCZOWE:

■ GLIKOKORTYKOSTEROIDY DZIAŁAJĄCE MIEJSCOWO ■ ALERGIA
■ PRZEWÓD POKARMOWY ■ UKŁAD ODDECHOWY

KEY WORDS:

■ TOPICAL CORTICOSTEROIDS ■ ALLERGY ■ SKIN
■ GASTROINTESTINAL TRACT ■ RESPIRATORY SYSTEM

Mechanizm działania kortykosteroidów na skórę

Wiesław Gliški

W leczeniu chorób skóry stosujemy tę grupę leków zarówno miejscowo, jak i ogólnie, wykorzystując trzy główne działania: przeciwzapalne, immunosupresyjne i antyproliferacyjne.

U podłoża działania glikokortykosteroidów leżą interakcje pomiędzy steroidami a wewnątrzkomórkowymi receptorami z nadrodziny receptorów kontrolujących proces transkrypcji genowej. Więk-

szość badaczy przyjmuje dwustopniowe działanie glikokortykosteroidów – pierwszy etap to utworzenie aktywnego kompleksu hormon–receptor cytoplazmatyczny, następny to przeniesienie powstałego kompleksu do jądra i połączenie z chromatyną jądrową, co w konsekwencji zmniejsza ekspresję cząstek adhezyjnych, blokuje napływ leukocytów do ognisk zapalenia, zmniejsza aktywność cytokin pozapalnych (IL-1, IL-2, IL-6 i TNF- α) i liczbę ich receptorów.

Glikokortykosteroidy po przeniknięciu przez błony komórkowe łączą się z receptorem, dochodzi wówczas do odłączenia protein Hsp i zmiany konformacji przestrzennej receptora, następstwem czego jest związanie białka receptorowego z DNA i indukcja głównie syntezy lipokortyny-1. Lipokortyny wiążą się z fosfolipidami błon komórkowych, uniemożliwiając fosfolipazie A uwalnianie z nich kwasu archidonowego, a w konsekwencji ulega przerwaniu szlak lipidowych mediatorów zapalenia (prostaglandyn i leukotrienów).

Działanie na granulocyty i limfocyty moduluje reakcje zapalne, prowadząc do ich zahamowania. Z tego względu kortykosteroidy znalazły zastosowanie w leczeniu wszystkich stanów zapalnych związanych z alergią wczesną, nadwrażliwością późną, w schorzeniach autoimmunologicznych, a także w zmianach pochodzenia toksycznego. W wielu przypadkach wystarcza jedynie leczenie miejscowe, w innych może być tylko leczeniem wspomagającym.

Glikokortykosteroidy hamują aktywność syntezy tlenu azotu (izoforma indukowana tlenu azotu i NOS) i w ten sposób zmniejszają syntezę tlenu azotu ważnego mediatora zapalenia. Powodują one również zmniejszenie liczby i aktywności komórek tucznych.

Działanie antyproliferacyjne związane jest z hamowaniem syntezy kwasów nukleinowych, zwłaszcza DNA, odnosi się to zarówno do komórek warstwy podstawnej naskórka, jak i fibroblastów skóry właściwej.

Siła działania kortykosteroidów

Preparaty steroidowe można podzielić na kilka grup w zależności od siły ich działania.

W chwili obecnej najbardziej uznaną metodą oceny siły miejscowego działania kortykosteroidów jest test wazokonstrykcji według McKenzie i Stoughtona. Oparty jest on na zdolności kortykosteroidów do powodowania zwężenia naczyń. Ocenia się w nim stopień zblednięcia skóry po ściśle określonym czasie

stosowania leku na skórę w wystandaryzowanych warunkach. Siła, z jaką preparat kurczy naczynia krwionośne, koresponduje z siłą działania przeciwpalnego, a tym samym kliniczną skutecznością leku.

W Europie miejscowo stosowane preparaty kortykosteroidowe podzielono na 4 grupy:

- Grupa I to łagodnie działające preparaty, do której zaliczono hydrokortizon;
- Grupa II, do której zaliczono preparaty o średniej sile działania, np. acetonid triamcinolonu (polcortolon);
- Grupa III to preparaty silnie działające, np. walerian diflucortolonu;
- Grupa IV to preparaty bardzo silnie działające, np. proponian klobetazolu.

W USA obowiązuje podział na 7 grup uszeregowanych od preparatów najsilniej do najslabiej działających.

Ogromny wpływ na siłę działania preparatu kortykosteroidowego mają właściwości fizykochemiczne, warunkujące jego biodostępność. Szybkość przenikania preparatu kortykosteroidowego przez skórę wzrasta wraz ze wzrostem jego lipofilności. Triamcinolon charakteryzuje się wprowadzie aktywnością biologiczną pięciokrotnie większą niż hydrokortizon, ale zaaplikowany na skórę wykazuje dziesięciokrotnie słabsze działanie miejscowe, ponieważ słabo wchłania się przez skórę. Dołączenie grupy acetonidowej w hydroksylowanej pozycji C16 lub C17 znacznie zwiększa lipofilność cząsteczki, co poprawia penetrację przez skórę. Również dołączenie estrów mających powinowactwo do lipidów przy węglu C16, C17 i C21 powoduje zwiększenie penetracji przez skórę, a tym samym zwiększa efektywność działania preparatów.

Rola zaróbki we wchłanianiu leku przez skórę

Siła działania preparatu kortykosteroidowego w dużej mierze zależy od rodzaju zastosowanego podłoża, ponieważ to jego charakter determinuje szybkość penetracji substancji leczniczej do warstwy rogowej, a tym samym warunkuje jej dostępność biologiczną. Proces przechodzenia substancji leczniczej z podłoża do warstwy rogowej uwarunkowany jest jej rozpuszczalnością w obu tych fazach, tzw. współczynnikiem podziału. Lipofilowa substancja lecznicza wykazuje większe powinowactwo do warstwy rogowej, jako do fazy o większej lipofilności. Podłoże hydrofobowe powoduje zwiększenie uwodnienia warstwy rogowej,

w wyniku czego absorpcja preparatu znacznie wzrasta. W środowisku hydrofobowym zwiększa się również powinowactwo kortykosteroidu do receptorów cytoplazmatycznych.

W chwili obecnej preparaty kortykosteroidowe dostępne są w formie maści, kremów, lotionów, aerozoli, roztworów i żeli. Podłoża maściowe, do których należą podłoża węglowodorowe (wazelina, parafina), glicerydowe (lanolina, smalec wieprzowy, oleje roślinne) lub oleje syntetyczne (silikon), są podłożami najbardziej tłustymi, trudno zmywalnymi i dość mocno przylegającymi do skóry. Znacznie zwiększają nawodnienie warstwy rogowej i zapewniają największą penetrację leku. Podłoża te stosuje się w przypadku skóry suchej z hiperkeratozą i mającą tendencję do lichenifikacji. Hydrofilne podłoża maściowe stanowią emulsje W/O, przez co wykazują bardzo dobre działanie nawilżające i dobrze uwalniają substancje lecznicze do warstwy rogowej. Dotyczy to zwłaszcza podłoży lipofilowych ze względu na korzystny współczynnik podziału podłoże-warstwa rogową. Podłoża kremowe pod względem fizykochemicznym stanowią emulsje typu O/W. Są one doskonale rozprowadzane na powierzchni skóry, łatwo zmywalne, ale zapewniają znacznie mniejszą wchłanianie substancji do skóry. Zewnętrzna warstwa wodna łatwo paruje, co na skórze wywołuje uczucie chłodzenia i ułatwia eliminację wysięku z zapalnie zmienionej skóry. Ze względu na możliwość wysychania podczas przechowywania oraz łatwość wzrostu różnych drobnoustrojów stosuje się do nich dodatek związków higroskopijnych (glicerol) i środków konserwujących (estrów metylowych lub etylowych). Lotiony swoimi właściwościami zbliżone są do podłoży kremowych, ale zawierają znacznie więcej wody, substancje w nich rozpuszczone działają bardziej powierzchownie, wobec czego zalecane są szczególnie na błony śluzowe lub okolice owłosione. Aerozolowa postać leku działa najbardziej powierzchownie. Preparaty kortykosteroidowe mogą być także stosowane w postaci roztworów, gdzie substancja lecznicza rozpuszczona jest w rozpuszczalniku lub w ich mieszaninie. Rozpuszczalnikami są najczęściej woda, etanol, oleje roślinne, glicerol, glikol propylenowy. Zalecane są one w dermatozach ze szczególnie nasilonym wysiękiem lub też na okolice skóry owłosionej głowy lub na błony śluzowe. Żele są roztworami zawierającymi w swym składzie żelatynę, w temperaturze pokojowej mają konsystencję półstałą, a w kontakcie

ze skórą ulegają rozpuszczeniu, są łatwo zmywalne, zmniejszają stopień nawodnienia warstwy rogowej, substancje w nich rozpuszczone działają powierzchownie. Zalecane są zwłaszcza na okolice z nasilonym łojotokiem, a szczególnie na okolice skóry owłosionej głowy.

Należy podkreślić, że identyczne stężenia miejscowo zastosowanych preparatów kortykosteroidowych mogą znacznie różnić się siłą swego działania, zależnie od rodzaju zastosowanego podłoża. Przeciwnie różne stężenia preparatu kortykosteroidowego w tym samym podłożu mogą wykazywać tę samą siłę działania.

Sposoby stosowania: terapia naprzemienna

Wybór odpowiedniej metody stosowania preparatów steroidowych powinien zapewnić optymalne działanie przeciwzapalne przy znikomym powodowaniu ubocznych działań niepożądanych. Podstawową zasadą, jaką powinien kierować się lekarz przy wyborze odpowiedniego preparatu jest przewidywana skuteczność leczenia. Dlatego coraz częściej zaleca się, aby w początkowym okresie leczenia korzystać z preparatów o silniejszym działaniu (grupa I lub II), a po uzyskaniu poprawy kontynuować leczenie słabszym preparatem. Doświadczenia kliniczne wykazały, że zarówno po jednorazowej, jak też po wielokrotnej aplikacji leku, działanie antymitotyczne jest takie samo. Jest to związane z wyczerpywaniem się zdolności wiązania kortykosteroidu ze swoistym dla niego receptorem komórkowym. Stąd też preparaty o średniej i dużej sile działania powinny być stosowane nie częściej niż raz na dobę lub nawet co drugi dzień. Natomiast preparaty o słabej sile działania, a więc o mniejszym powinowactwie do receptora nie powinny być stosowane częściej aniżeli jeden, maksimum dwa razy dziennie. Ten sposób leczenia warunkuje dobry wynik terapii, zmniejsza ilość wchłoniętego leku i redukuje ryzyko rozwoju skutków ubocznych.

W innym schemacie lek o silnym działaniu może być stosowany metodą pulsową, tj. jeden raz w tygodniu, natomiast w dni pozostałe aplikowany jest lek słabszy. W przypadkach konieczności stosowania przewlekłego leczenia zalecana jest tzw. terapia przerywana z naprzemiennym zastosowaniem samego podłoża. Istnieje wiele różnych sposobów, jednym z nich może być dwuetapowy schemat leczenia, gdzie

w pierwszej fazie stosuje się preparat steroidowy raz dziennie do momentu uzyskania remisji, średnio 7–14 dni, a w fazie drugiej trwającej różnie długo (3–6 miesięcy) preparat steroidowy stosuje się 1–2 razy w tygodniu, zaś w pozostałe dni obojętne podłoże leku. W przypadku lokalizacji zmian chorobowych w okolicach, gdzie warstwa rogowa jest cienka lub brak jej zupełnie (błony śluzowe, fałdy), od samego początku leczenia należy stosować preparaty słabo działające (grupa IV–VII).

Podstawowe znaczenie przy wyborze preparatu kortykosteroidowego do leczenia zewnętrznego oraz jego postaci galenowej (maść, krem, lotio, roztwór, aerozol) ma przede wszystkim charakter schorzenia, faza choroby, rozległość i lokalizacja zmian skórnych, wiek pacjenta oraz indywidualna wrażliwość na leki z tej grupy. Około 2,3% populacji jest relatywnie oporna na zastosowane preparaty, co manifestuje się brakiem skuteczności leczniczej miejscowo zastosowanych kortykosteroidów.

Zastosowanie glikokortykoidów miejscowych w chorobach przewodu pokarmowego

Piotr Albrecht

Glikokortykoidy miejscowe, wykazując zdecydowanie mniej liczne i słabsze działania niepożądane niż kortykoidy systemowe, znalazły zastosowanie w niektórych schorzeniach przewodu pokarmowego, a w szczególności w eozynofilowym zapaleniu przełyku, chorobie Leśniowskiego-Crohna z zajęciem *ileum terminale* i wstępnicy, a także we wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego obejmującym jego część dystalną.

Współcześnie stosowane są głównie kortykoidy o niezwykle silnym powinowactwie do receptorów glikokortykoidowych i bardzo wysokim tzw. efekcie pierwszego przejścia. Oznacza to, że ok. 90% dawki glikokortykoidu po przejściu przez wątrobę ulega przemianie w nieaktywny metabolit, a tylko pozostała niewielka część, ok. 10%, jest dostępna systemowo. Dodatkowo z tych ok. 10% blisko 90% ulega wiązaniu z albuminami i jest biologicznie nieaktywna. Z tego właśnie wynika ich znaczna siła terapeutyczna przy stosunkowo minimalnych działaniach niepożądanych. Do tego typu glikokortykoidów o szybkim klinicznie systemowym, wysokim efekcie pierwszego przejścia i dużym powinowactwie do albumin należą dwupropionian beklometazonu (biodostępność ok. 20%), budezonid (biodostępność ok. 10%) czy propionian flutikazonu (biodostępność ok. 5%). Pozwalają one na zastosowanie stosunkowo wysokich dawek bez indukowania istotnych niepożądanych działań systemowych, typowych dla klasycznych glikokortykoidów, takich jak hydrokortyzon, prednizolon, metyprednizolon, betametazon, triamcinolon czy deksametazon.

Eozynofilowe zapalenie przełyku i/lub żołądka

Od 1998 roku w szeregu prac wykazano, że miejscowe glikokortykoidy są efektywne w leczeniu objawów oraz prowadzą do normalizacji obrazu histopatologicznego błony śluzowej przełyku/żołądka, jednak objawy chorobowe nawracają po ich odstawieniu^{1,2,3}. Ostatnie z cytowanych badań z randomizacją i podwójnie ślepą próbą przeprowadzone zostało przez Konikoffa i wsp.³ Do badania włączono 36 dzieci z eozynofilowym zapaleniem przełyku. 21 chorych otrzymywało 880 µg propionianu flutikazonu na dobę w dwóch dawkach podzielonych, a 15 – placebo przez trzy miesiące. 50% chorych poddanych leczeniu uzyskało remisję histopatologiczną (≤ 1 eozynofil we wszystkich skrawkach oglądanych pod powiększeniem 400 razy, zarówno w dystalnej, jak i proksymalnej części przełyku, w porównaniu z jedynie 9% w grupie otrzymującej placebo ($p = 0,047$). Lepsze efekty uzyskano u dzieci nieobciążonych skazą atopową. Wykazano także znamienny, statystycznie lepszy efekt w redukcji wymiotów w grupie otrzymującej flutikazon niż w grupie otrzymującej placebo (67% v. 27%; $p = 0,04$).

Pacjentów przyjmujących sterydy wziewne do ustnie należy instruować, że nie powinni korzystać z tzw. spejsera. Inhalator należy objąć ustami, a uwolnioną dawkę należy połknąć. Chory nie powinien jeść i pić przez 30 min po przyjęciu leku. Czas terapii wynosi zwykle 6–8–12 tygodni. Niestety nie ma badań dotyczących długotrwałego leczenia podtrzymujące-

go. Działania niepożądane przy tym typie terapii występują zdecydowanie rzadziej niż po kortykoidach systemowych ze względu na małą dawkę i tzw. efekt pierwszego przejścia.

Choroba Leśniowskiego-Crohna

Kortykoidy działające miejscowo możemy również stosować w chorobie Leśniowskiego-Crohna o łagodnym i umiarkowanym nasileniu (PCDAI < 45, CDAI < 300) oraz lokalizacji w końcowym odcinku jelita cienkiego i/lub w kątnicy i wstępnicy.

Preferowanym sposobem leczenia choroby o łagodnym nasileniu wg ECC^{4,5} jest budezonid w dawce 9 mg/dobę, gdyż ma on przewagę zarówno nad placebo (OR 2,85, 95% CI 1,67 to 4,87^{6,7}, jak i kwasem 5-aminosalicylowym (OR 2,8, 95% CI 1,50 to 5,20⁸ i prowadzi do remisji w 51–60% przypadków^{8,9,10,11,12}. Budezonid, choć według przeglądu systematycznego Cochrane jest trochę mniej efektywny niż prednizolon, powinien być preferowany ze względu na znacznie rzadsze wywoływanie działań niepożądanych^{6,7}.

W średnio aktywnym procesie chorobowym o tej samej lokalizacji wg stanowiska ECCO, ze względu na mniej nasilone działania niepożądane, również zalecany jest budezonid, choć w tych przypadkach niekiedy uciec się trzeba do sterydoterapii systemowej, której efektywność wynosi 92%¹³.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Wg ECC^{14,15} glikokortykoidy miejscowe znajdują zastosowanie w łagodnym i umiarkowanym rzucie wrzodzącego zapalenia jelita grubego o lokalizacji lewostronnej lub ograniczonej do prostnicy. Mogą być stosowane samodzielnie lub w połączeniu z miejscową terapią mesalazyną. Wydaje się, że połączenie obu leków daje najlepsze efekty kliniczne,

endoskopowe i histologiczne^{16,17,18}. Sterydy do leczenia miejscowego (czopki, pianki, enemy jednorazowe) nie są, jak dotąd, w Polsce powszechnie dostępne. Trzeba natomiast podkreślić, że stosowane powszechnie czopki z enkortonem, wlewki z hydrokortizonu, prednizolonu nie spełniają kryterium leczenia miejscowego, gdyż te sterydy nie dają tzw. efektu pierwszego przejścia, a ich powinowactwo do receptorów glikokortykoidowych jest zdecydowanie niższe niż dla budezonidu, flutikazonu czy beklometazonu i dlatego po wchłonięciu są lekami działającymi systemowo.

Działania niepożądane po glikokortykoidach miejscowych (beklometazon, budezonid, flutikazon) występują o połowę rzadziej niż po ekwiwalentnych doustnych dawkach prednizolonu, jednak całkowicie nie da się ich wykluczyć. Zawsze pamiętać należy o następujących:

- skóra – wysypki spowodowane nadwrażliwością, rozstępy, trądzik, opóźnione gojenie ran, wyprysk kontaktowy;
- mięśnie i układ szkieletowy – miopatia, łamliwość kości, martwica jałowa kości;
- oczy – jaskra, zaćma;
- ośrodek i psychika – depresja, nerwowość, objawy euforyczne;
- przewód pokarmowy – wrzód żołądka, zapalenie trzustki;
- metabolizm – cechyushingoidalne, cukrzyca, obrzęki, nadmierna utrata potasu, niedoczynność kory nadnerczy, opóźnienie wzrastania u dzieci, zaburzenia wydzielania hormonów płciowych;
- układ krążenia – nadciśnienie;
- układ naczyniowy – zakrzepica, choroby naczyń;
- układ odpornościowy – niedobory odpornościowe.

Zastosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w chorobach układu oddechowego

Ryszard Kurzawa

Astma oskrzelowa

Astma oskrzelowa, której częstość występowania w Polsce w sposób widoczny zwiększyła się przez ostatnie kilkadziesiąt lat, stała się nie tylko proble-

mem zdrowotnym, ale także społecznym, a w wielu przypadkach również socjalnym.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat dokonał się istotny postęp w zrozumieniu patogenezy astmy jako

przewlekłej choroby zapalnej, co zaowocowało większą skutecznością jej leczenia^{19,20,22}. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, największe znaczenie ma stosowanie leków o działaniu przeciwzapalnym, wśród których wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) są uważane za najskuteczniejsze w terapii przewlekłej astmy oskrzelowej. Dostępne i zarejestrowane w Polsce wGKS to: budezonid (BUD), dwupropionian beklometazonu (DPB), ceklezonid (CIC), propionian flutikazonu (PF) i pirośluzan mometazonu (PM).

W leczeniu astmy u dzieci i młodzieży, w zależności od potrzeb, stosuje się małe, średnie lub duże dawki wGKS, a także, w przypadku braku kontroli choroby, dodaje się inne leki: przeciwleukotrieny, długodziałające β -2-mimetyki i metyloksantyny o przedłużonym działaniu.

Cechy farmakokinetyczne różnych wGKS powodują, iż krzywa obrazująca zależności reakcji organizmu od dawki po osiągnięciu określonej dla danego preparatu wartości maksymalnej, ma przebieg stosunkowo płaski, co oznacza, że dalsze zwiększanie dawki nie zwiększa istotnie efektu klinicznego, a jedynie może nasilać działania niepożądane. Wraz z wprowadzeniem do leczenia wGKS największe nadzieje wiązano z możliwością ograniczenia stosowania steroidów systemowych lub nawet całkowitego ich zastąpienia wziewnymi postaciami leku. Te oczekiwania spełniły się głównie w odniesieniu do leczenia przewlekłego.

Metaanaliza badań, w których porównywano efekt podawania wziewnych lub systemowych GKS, wiążący się z kontynuacją leczenia zaostrzenia astmy, wykazała brak różnic w zakresie wpływu metody leczenia na częstość nawrotów, nasilenie objawów i zużycie β_2 -agonistów²¹, chociaż ostateczne wnioskowanie o równoważności obu metod jest przedwczesne ze względu na wykluczenie z oceny chorych na astmę ciężką.

Glikokortykosteroidy wziewne są podstawowymi lekami przeciwzapalnymi preferowanymi w leczeniu astmy oskrzelowej przewlekłej, a efekty ich działania zostały dobrze udokumentowane^{19,20}. Leczenie należy zaczynać wyjściowo od dawki maksymalnej dla danego stopnia ciężkości, a następnie, po osiągnięciu i utrzymaniu kontroli astmy przez okres co najmniej 3 miesięcy, należy stopniowo zmniejszać intensywność leczenia podtrzymującego, dążąc do ustalenia tzw. dawki klinicznie efektywnej, czyli najmniejszej dawki zapewniającej kontrolę choroby. Jeśli istnieje

je konieczność długotrwałego podawania wysokich dawek (powyżej 400 μ g BUD i dawek równoważnych dla innych wGKS), należy rozważyć, w przypadku astmy przewlekłej umiarkowanej i ciężkiej, leczenie skojarzone.

Do najczęściej obserwowanych objawów ubocznych przy stosowaniu wGKS należą objawy miejscowe, tj. kandydiaza błon śluzowych jamy ustnej i pleśniawki, podrażnienie gardła, kaszel i chrypka (dysfonia). Objawy ogólnoustrojowe, związane z hamowaniem osi podwzgórze–przysadka–nadnercza, są zależne od dawki dobowej oraz czasu podawania leku. Większość badań wskazuje, że dawki poniżej 400 μ g/dobę BUD lub równoważne dla innych wGKS u dzieci są dawkami bezpiecznymi. W grupie dzieci w wieku 1–3 lata nie stwierdzono zaburzeń tempa wzrastania nawet po rocznym ich podawaniu (PF), a obserwacje długoterminowe wskazują, że ostateczna wysokość ciała dzieci leczonych przewlekłe wGKS nie odbiega od normy¹⁹.

Alergiczny nieżyt nosa

Nieżyt nosa definiuje się jako stan zapalny błony śluzowej nosa, w którego przebiegu występuje co najmniej jeden z następujących objawów:

- uczucie zatkania nosa (niedrożność nosa);
- wyciek (wodnisty) z nosa;
- świąd i/lub kichanie.

Alergiczny nieżyt nosa (ANN) jest nieżytem błony śluzowej nosa spowodowanym działaniem alergenów środowiskowych, najczęściej wywołanym w immunologicznym mechanizmie reakcji nadwrażliwości.

U dzieci, podobnie jak u dorosłych, ANN występuje w dwóch głównych postaciach klinicznych:

- jako okresowy alergiczny nieżyt nosa (oANN), zwany dawniej sezonowym lub pyłkowym,
- przewlekły alergiczny nieżyt nosa (pANN), dawniej nazywany całorocznym.

U chorych na oANN objawy trwają krócej niż 4 dni w tygodniu lub krócej niż 4 tygodnie w roku. Rozpoznanie pANN można postawić, gdy objawy trwają dłużej niż 4 dni w tygodniu i utrzymują się dłużej niż 4 tygodnie w roku.

Podobnie jak u dorosłych, podstawą racjonalnego leczenia ANN u dzieci stanowi znajomość patogeny tej choroby. Biorąc pod uwagę najnowsze dane o mechanizmach zapalenia alergicznego leżącego u podłoża tej choroby, można wyróżnić trzy główne kierunki terapii ANN:

- karencję alergenową;
- farmakoterapię;
- immunoterapię.

Istotną składową postępowania stanowi też edukacja chorego lub opiekunów dziecka²¹.

Stosowane w leczeniu ANN donosowo glikokortykosteroidy (nGKS), podobnie jak wGKS, wykazują silne właściwości przeciwzapalne. Leki te zmniejszają wszystkie objawy (kichanie, świąd nosa, wyciek wodnisty z nosa, upośledzenie drożności nosa) w okresowych (sezonowych) oraz przewlekłych postaciach ANN²³. Poprawiają również jakość życia chorych na ANN oraz wpływają korzystnie na obiektywne wskaźniki drożności nosa u dzieci i dorosłych (opór dróg nosowych, nosowy szczytowy przepływ wdechowy, przekrój poprzeczny nosa oceniany rymetrią akustyczną)²⁴. Po aplikacji leku na błonę śluzową nosa większa część (do 80%) jest transportowana do gardła i połknięta. Niewielka porcja leku jest absorbowana z błony śluzowej nosa do krwi. Odsetek ten jest różny dla poszczególnych nGKS. Frakcja połączona jest w dużej części wchłaniana w jelitach, ulegając potem metabolizmowi wątrobowemu. Pozostała część jest wydalana z kałem. W zależności od rodzaju nGKS metabolity wątrobowe są nieaktywne (PF) lub aktywne (DPB, PM, BUD), co łącznie z dawką wchłoniętą z nosa decyduje o systemowych efektach ubocznych danego leku.

Wskazania do stosowania nGKS obejmują: IgE-zależne i IgE-niezależne umiarkowane i ciężkie postaci ANN, niealergicznego nieżytu nosa z eozynofilią (NARES), inne przewlekłe nieżyty nosa z eozynofilią (>10% eozynofili w wymazie z nosa, bardzo rzadko u dzieci), polipy nosa, ewentualnie niektóre postaci przewlekłego zapalenia zatok²⁴⁻²⁶.

U dzieci nGKS stosuje się początkowo 64–400 ug/dobę w 1–2 dawkach, a w leczeniu podtrzymującym – 32–200 ug/dobę najlepiej w jednej porannej dawce²⁶.

Przewlekła choroba płuc u noworodków i niemowląt

Glikokortykosteroidy w leczeniu przewlekłej choroby płuc noworodków i niemowląt zaczęto powszechnie stosować w latach osiemdziesiątych ubiegłego wieku. Niestety zastosowanie systemowe GKS obarczone jest znacznym ryzykiem działań ubocznych, z których najpoważniejsze u dzieci w 1. r.ż.

obejmują: upośledzenie rozwoju psychoruchowego i somatycznego, niekorzystne zmiany w strukturze płuc, zwiększone ryzyko leukomalacji okołokomorowej, perforacji jelit, kardiomiopatii, nadciśnienie tętnicze i hiperglikemię²⁷⁻³⁰. Założono więc zatem, że wGKS powinny wywierać tak samo korzystne działanie na układ oddechowy, a jednocześnie powinny być pozbawione ogólnoustrojowych działań niepożądanych. W dotychczas przeprowadzonych badaniach nie stwierdzono, aby zwiększały one ryzyko zakażeń uogólnionych i miejscowych, krwawień i perforacji przewodu pokarmowego, krwawień wewnątrzczaszkowych, retinopatii wcześniaczej, upośledzenia wzrastania, hiperglikemii czy nadciśnienia tętniczego. wGKS podawano zarówno w nebulizacji, jak i za pomocą pMDI + KI + maska. W porównaniu z grupą kontrolną prowadziły one do zwiększenia podatności płuc, poprawy utlenowania, zmniejszenia zapotrzebowania na leki rozszerzające oskrzela i sGKS w późniejszym okresie życia oraz skrócenia okresu stosowania mechanicznej wentylacji. Nie udowodniono jednak, aby wpływały na zmniejszenie śmiertelności czy częstości występowania przewlekłej choroby płuc³¹⁻³⁶.

Amerykańska Akademia Pediatrii i Kanadyjskie Towarzystwo Pediatryczne nie zalecają obecnie stosowania wGKS w zapobieganiu i leczeniu przewlekłej choroby płuc, ponieważ nie stwierdzono krótko- ani długoterminowych korzyści z ich zastosowania. Jednak zbyt mała liczba zaplanowanych i przeprowadzonych prawidłowo badań klinicznych nie pozwala na przedstawienie ostatecznych rekomendacji.

Zapalenie oskrzelików

Wziewne GKS stosowano w celu złagodzenia przebiegu ostrej fazy choroby oraz w nadziei na zmniejszenie ryzyka jej nawrotów i rozwoju astmy. Leczenie wprowadzono od początku zachorowania lub po ustąpieniu objawów, zalecając jego kontynuowanie w warunkach domowych. Wyniki uzyskane w różnych ośrodkach są rozbieżne. Niektórzy autorzy obserwowali lepsze efekty terapii u dzieci obciążonych atopią. W związku z istniejącymi różnicami w wynikach pochodzących z różnych ośrodków problem ten wymaga dalszych badań²¹.

Mukowiscydoza

Wziewne glikokortykosteroidy mogą poprawiać drożność oskrzeli u niektórych pacjentów, a w szczegól-

ności u dzieci z objawami astmopodobnymi i poprawą drożności po β_2 -mimetykach.

Preferowaną metodą podawania glikokortykosteroidów wziewnych są nebulizacje lub podawanie leku w postaci aerozolu w inhalatorze ciśnieniowym (pMDI) przez komorę inhalacyjną (KI) + maska lub ustnik, zwłaszcza u pacjentów, u których FVC jest poniżej 2–2,5 l²¹. ■

prof. dr hab. n. med. Wiesław Gliński

Katedra i Klinika Dermatologii
Warszawski Uniwersytet Medyczny
02-008 Warszawa, ul. Koszykowa 82 A

✉ dermatologia@wum.edu.pl

dr n. med. Piotr Albrecht

Klinika Gastroenterologii i Żywienia Dzieci
Warszawski Uniwersytet Medyczny
01-184 Warszawa, ul. Działdowska 1

✉ palbrecht@klinikzny.pl

prof. dr hab. n. med. Ryszard Kurzawa

Klinika Alergologii i Pneumonologii
Oddziału Terenowego Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc
34-700 Rabka Zdrój, ul. Prof. J. Rudnika 2 B

✉ rkurzawa@zpigichp.edu.pl

Piśmiennictwo

- Liacouras CA, Wenner WJ, Brown K i wsp. Primary eosinophilic esophagitis in children: successful treatment with oral corticosteroids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:380–5.
- Noel RJ, Putnam PE, Collins MH i wsp. Clinical and immunopathologic effects of swallowed fluticasone for eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:568–75.
- Konikoff MR, Noel RJ, Blanchard C i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of fluticasone propionate for pediatric eosinophilic esophagitis. *Gastroenterology* 2006;131:1381–91.
- Travis SPL, Stange EF, Lemann M i wsp. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *Gut* 2006;55:16–35.
- Caprioli R, Gassull MA, Escher JC i wsp. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *Gut* 2006;55:36–58.
- Greenberg GR, Feagan BG, Martin F i wsp. Oral budesonide for active Crohn's disease. Canadian Inflammatory Bowel Disease Study Group. *New Engl J Med* 1994;331:836–41.
- Otley A, Steinhart AH, Otley A. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Library* 2005;4.
- Thomsen OO, Cortot A, Jewell DP i wsp. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. International Budesonide-Mesalamine Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:370–4.
- Rutgeerts P, Lofberg R, Malchow H i wsp. A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994;331:842–5.
- Gross V, Andus T, Caesar I i wsp. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide Study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:905–9.
- Campieri M, Ferguson A, Doe W i wsp. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut* 1997;41:209–14.
- Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A i wsp. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. The Israeli Budesonide Study Group. *Gastroenterology* 1998;115:835–40.
- Modigliani R, Mary JY, Simon JF i wsp. Clinical biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease. Evolution on prednisolone. Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires Digestives. *Gastroenterology* 1990;98:811–18.
- Travis SPL, Stange EF, Lemann M i wsp. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:24–62.
- Biancone L, Michetti P, Travis S i wsp. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008;2:63–92.
- Mulder CJJ, Fockens P, Meijer JWR i wsp. Beclomethasone dipropionate (3mg) vs 5-aminosalicylic acid (2g) vs the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:549–53.
- Gionchetti P, D'Arienzo A, Rizzello F i wsp. Topical treatment of distal active ulcerative colitis with beclomethasone dipropionate or mesalamine: a single-blind randomized controlled trial. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:291–7.
- Lemann M, Galian A, Rutgeerts P i wsp. Comparison of budesonide and 5-aminosalicylic acid enemas in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1995;9:557–62.
- Kurzawa R. Bezpieczna i racjonalna glikokortykosteroidoterapia wziewna u dzieci i młodzieży. Medpress. Warszawa 2005.
- Aerozoloterapia chorób układu oddechowego u dzieci red. Emeryk A, Kurzawa R, Bręborowicz A. Elsevier Urban & Partner. Wrocław 2007.
- Edmonds ML, Camargo CA, Brenner BE i wsp. Replacement of oral corticosteroids with inhaled corticosteroids in the treatment of acute asthma following emergency department discharge: a metaanalysis. *Chest* 2002;121:1798–1805.
- Laitinen LA, Laitinen A, Haahela T. *Allergy Clin Immunol* 1992;90:32–42.
- Dykiewicz MS, Fineman S, Skoner DP i wsp. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;82:478–518.
- Tarchalska-Kryńska B. Leki stosowane w chorobach alergicznych górnych dróg oddechowych W: Zawisza E, Smoliński B. Choroby alergiczne. PZW, Warszawa 1998;257–276.
- Fokkens W, Lund V, Bachert C i wsp. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps Executive summary. *Allergy* 2005;60:583–601.
- Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M. Odrębności kliniczne i terapeutyczne alergicznego nieżytu nosa u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 2003;85:107–110.
- Murphy BP, Inder TE, Huppi PS i wsp. Impaired cerebral cortical grey matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;107:217–221.
- Holliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal steroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1.

Poradnik antybiotykoterapii

**w Instytucie
„Pomnik
– Centrum
Zdrowia Dziecka”**



**pod redakcją
prof. Danuty Dzierżanowskiej**

media press

Już w sprzedaży!

Cena: 29 zł

Najważniejsze informacje:

- Najważniejsze bakterie i grzyby odpowiedzialne za zakażenia w IPCZD
- Lekooporne szczepy szpitalne
- Antybiotyki stosowane w terapii zakażeń
- Krótka charakterystyka poszczególnych antybiotyków
- Antybiotyki aktywne wobec lekoopornych szczepów szpitalnych
- Definicje zakażenia, sepsy
- Leczenie wybranych postaci zakażeń szpitalnych
- Gorączka neutropeniczna
- Profilaktyka antybiotykowa w zabiegach chirurgicznych
- Zasady antybiotykoterapii w Klinice Chirurgii i Transplantacji Narządów IPCZD



**Zamówienie można
składać faksem:**

22 642 19 96

(oferta ważna do wyczerpania zapasu)

- ²⁹ Stark AR, Carlo WA, Tyson JE i wsp. Adverse effects of early dexamethasone in extremely-low-birth-weight infants. NICHD neonatal research network. *N Engl J Med* 2001;344:95-101.
- ³⁰ American Academy of Pediatrics & Canadian Paediatric Society. Postnatal Corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330-338.
- ³¹ Jonsson B, Eriksson M, Soder O i wsp. Budesonide delivered by dosimetric jet nebulization to preterm very low birthweight infants at highrisk for development of chronic lung disease. *Acta Paediatr* 2000;89:1449-1455.
- ³² Cole CH, Shah B, Abbasi S i wsp. Adrenal function in premature infants during inhaled beclomethasone therapy. *J Pediatr* 1999;135:65-70.
- ³³ Ng PC, Fok TE, Wong GWK i wsp. Pituitary – adrenal suppression in preterm, very low birthweight infants after inhaled fluticasone propionate treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2390-2393.
- ³⁴ Pokriefka EM, Mehdizadeh B, Rabbani A. Inhaled flunisolide in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1993;33:341A.
- ³⁵ König P, Shatley M, Levine C i wsp. Clinical observations of nebulised flunisolide in infants and young children with asthma and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1992;13:209-214.
- ³⁶ LaForce WR, Brudno DS. Controlled trial of beclomethasone dipropionate by nebulization in oxygen- and ventilator-dependent infants. *J Pediatr* 1993;122:285-288.