

# Stosowanie steroidów wziewnych w terapii dróg oddechowych - powikłania i metody diagnozowania

Prof. dr hab. n. med.  
**Ewa Sewerynek**

Kierownik Zakładu Zaburzeń  
Endokrynnych i Metabolizmu  
Kostnego, Katedra  
Endokrynologii Ogólnej UM  
w Łodzi  
Instytut Centrum Zdrowia Matki  
Polki w Łodzi.

## T E R A P I A

### Application of inhalatory steroids in the therapy of asthma – side effects and methods of diagnosis

#### S U M M A R Y

**Asthma is a frequent inflammatory disease of the respiratory tract. Inhalatory steroids, being the turning point in its treatment, have become a golden standard in the therapeutic management of asthmatic patients, both adult and children. Their long-term administration is, however, limited by the risk of occurrence of local and systemic adverse effects. Therefore, newer and newer forms are searched for to obtain an equally effective therapeutic product but with better tolerance. The paper summarises the participation of known inhalatory steroids in systemic activity with consideration of their effect on drug-induced hypocorticism, while also taking into account the effects of asthma itself and of inhalatory steroids on growth, the bone tissue, skin and the eyes.**

**Astma jest częstą chorobą zapalną układu oddechowego. Przełomem w jej leczeniu okazały się wziewne steroidy, które są złotym standardem w terapii zarówno u dorosłych, jak i u dzieci. Ograniczeniem ich przewlekłego stosowania jest możliwość lokalnych i systemowych objawów niepożądanych. Stąd poszukiwanie coraz nowszych form o lepszej tolerancji z zachowaniem dobrej efektywności. Praca podsumowuje udział znanych steroidów wziewnych w działaniu systemowym z uwzględnieniem wpływu na polekową niedoczynność kory nadnerczy; wpływie samej astmy i steroidów wziewnych na wzrost na tkankę kostną, skórę i oczy**

Sewerynek E.: Stosowanie steroidów wziewnych w terapii dróg oddechowych - powikłania i metody diagnozowania. *Alergia*, 2008, 4: 5-11

Astma jest częstą przewlekłą zapalną chorobą układu oddechowego a wziewne steroidy odgrywają istotną rolę w jej leczeniu. Fakt, iż choroba ta dotyczy populacji w różnym wieku a zarówno czasokres przyjmowania leków, jak i ich dawki są zróżnicowane skłania do zwrócenia uwagi na działania niepożądane (1,2) Ostatnio wiele się mówi o działaniu systemowym steroidów: polekowej niedoczynności nadnerczy; wpływie samej astmy i steroidów wziewnych na wzrost; wpływie steroidów wziewnych na tkankę kostną, skórę i oczy oraz objawach metabolicznych. Objawy uboczne zależą od dawki, długości przyjmowania oraz innych czynników endogennych.

**Należy pamiętać, iż pacjenci leczeni steroidami wziewnymi z powodu astmy czy przewlekłego zapalenia oskrzeli mogą cierpieć z powodu innych ciężkich chorób wymagających dodatkowego leczenia glukokortykoidami, a droga podawania może być zróżnicowana (donosowo, dospojówkowo, przezskórną, doustnie, dożylnie).**

Działanie systemowe uzależnione jest od zaabsorbowanej dawki. O tym jak ważna jest optymalizacja leczenia w celu unikanie działania systemowego steroidów może świadczyć fakt, iż zaobserwowano cechy cushingoidalne u pacjenta leczonego kroplami steroidowymi przewlekłe przez długi okres czasu (3).

Działanie steroidów wziewnych jest uzależnione od ich zdolności do wiązania z receptorem dla glukokortykosteroidów. Porównując można stwierdzić, iż najlepiej wiąże flutikazon (FP), nieco gorzej budezonid (BUD) i beklometazon (BDP), a najslabiej triamcinolon (TA) (Tabl. 1). Wielkość absorpcji systemowej zależy nie tylko od aktualnej stosowanej dawki ale także od formy podawania. Ta ostatnia ma wpływ na odkładanie depozytów na błonie śluzowej nosogardzieli czy krtani i finalnie wchłaniania leku do krążenia systemowego.

**Idealny steroid wziewny powinien charakteryzować się dużą zdolnością wiązania z białkami aby minimalizować interakcję z receptorami narządowymi co ograniczałoby działania uboczne po absorpcji leku w płucach (4,5).**

Beklometazon, BUD i FP mają podobną zdolność wiązania z białkami (ok. 10% formy wolnej). Wydaje się, że stosowanie preparatów o charakterze pro-leku może zwiększyć efekt terapeutyczny w stosunku do działań systemowych (6). Nowy steroid wziewny Cyklezonid jest prolekiem o działaniu glukokortykoidowym zalecanym w prewencyjnym leczeniu astmy u dorosłych i w niektórych krajach u dzieci (6). Dopiero w płucach jest metabolizowany do aktywnej postaci, która wywiera korzystne działanie u pacjentów z astmą.

**Aktywny metabolit cyklezonidu (des-CIC) w więcej niż 99% związany jest z białkami co powoduje, iż istnieje przeszło 10-krotna różnica w krążeniu formy wolnej w porównaniu do innych leków.**

Przy tym generalnie nie jest mniej efektywny w porównaniu do innych steroidów wziewnych. Wykazano ponadto, że wprowadzenie leku, którego metabolity wykazują aktywność biologiczną redukuje dostęp czynnego biologicznie związku do błony śluzowej nosogardzieli, spojówek oczu i zmniejsza dostęp do krążenia systemowego. Konsekwencją takiego działania jest zmniejszenie objawów niepożądanych, w tym hamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (PPN) (7). A poprzez mniej nasilone lub nieobecne działania niepożądane poprawia się przestrzeganie zasad terapii (compliance) co przekłada się na lepszy efekt terapeutyczny.

Porównując dane farmakokinetyczne wziewnych steroidów można podkreślić, iż:

- największą depozycję płucną ma CIC i BDP (odpowiednio CIC 52%, FP 16%, BUD 28%, BDP 51%)
- najmniejszą frakcję wolną która mogłaby odpowiadać za działania systemowe charakteryzuje się preparat CIC (CIC 1%, FP 10%, BUD 12% i BDP 13%).
- klirens kreatyniny dla steroidów wziewnych jest następujący: CIC 228 l/h , FP 69 l/h , BUD 84 l/h, BDP 15 l/h
- biodostępność doustną najmniejszą mają CIC i FP (CIC <1% , FP <1%, BUD 11%, BDP 26%)(4,5,8).

# Wpływ wziewnych glukokortykoidów na niewydolność kory nadnerczy

Wiadomo, że doustne lub dożylnie egzogenne steroidy redukują endogenną produkcję kortyzolu, zwłaszcza podawane w porze wieczornej zaburzając fizjologiczny rytm wydzielania. W przypadku steroidów wziewnych ten efekt nie jest łatwy do prześledzenia. W badaniu *The Dose of Inhaled Corticosteroids with Equisystemic Effects* ustalając dla 6 znanych steroidów wziewnych dawkę działającą narządowo określano pole pod krzywą stężenia kortyzolu we krwi badanego co godzinę w nocy (analysis of area under the curve – AUC<sub>0-12</sub> godz.) oraz dobowe wydalanie wolnego kortyzolu (9). Są to najbardziej czułe parametry określające biodostępność systemową wziewnych steroidów i wykorzystywane są do porównania funkcji osi PPN w przypadku tych preparatów (1,2). Badając wydalanie kortyzolu z moczem dobowym należy korygować wynik uwzględniając wydalanie kreatyniny. Pojedyncze oznaczenie porannego stężenia kortyzolu może być badaniem przesiewowym ze względu na indywidualne różnice. Mimo to niektórzy uważają, iż wynik powyżej 7 µg/dL wyklucza niedoczynność kory nadnerczy (10,11). Test stymulacyjny małą dawką ACTH (0,5–1,0 µg) naśladuje normalną fizjologiczną odpowiedź na stres i jest bardziej czuły w porównaniu do konwencjonalnego testu stymulacyjnego dużą dawką ACTH (250 µg) w wykryciu rozpoczynającej się lub częściowej supresji kortyzolu (Tabl. 2.). Ponadto, przy wykonywaniu testu z małą dawką ACTH obserwowano mniej fałszywie negatywnych wyników w porównaniu do testu konwencjonalnego (10).

Wykazano, iż różnice działania narządowego są uzależnione od sposobu podawania. Flutikazon mający wystarczające powinowactwo do receptorów minimalnie hamuje kortyzol nawet w dużych stężeniach podawany w postaci DPI (dry powder inhalers), podczas gdy podawany w postaci MDI (metered dose inhalers) wykazuje znaczną supresję tego endogenne steroidu (9).

**Ponieważ FP absorbowany jest do krwi przez płuca nasuwa się wniosek że w adekwatnej dawce FP-MDI dostarczany jest do płuc w znacznie większym stężeniu niż FP-DPI. Lepsze dostarczanie leku kompensuje zmniejszoną potencję działania.**

Flutikazon jest dostępny w formie MDI i DPI. Jego biodostępność przez błonę śluzową jamy ustnej jest nieistotna (<1%) ale biodostępność ogólna uzależniona jest od formy podawania (ok. 26%). Jest jednym z najsilniejszych steroidów (1800 razy silniejszy w porównaniu do deksametazonu), wiąże się z białkami w 90-99% i proporcjonalnie do dawki terapeutycznej hamuje oś PPN.

Beklometazon jest dostępny w leczeniu astmy od 30 lat. Jest aktywny zarówno w postaci macierzystej, jak i bardziej aktywnego metabolitu BDP-17 monopropionate uzyskanego po konwersji wskutek hydrolizy. Jego bioaktywność zarówno przy podawaniu doustnym, jak i wziewnym jest duża, charakteryzuje go duża zdolność wiązania z receptorem.

W dużych dawkach hamuje produkcję kortyzolu. Porównując preparaty wziewne stwierdzono, iż FP-MDI wywołuje 10% supresję kortyzolu w najmniejszej dawce (111 µg), następnie BUD-DPI (268 µg), FP-DPI (445 µg) oraz BDP, TA (787 µg) (9).

Depozyty nowego steroidu wziewnego CIC w płucach po podaniu postaci MDI są duże i wynoszą ok. 52% przy mniejszym gromadzeniu na błonie śluzowej nosogardzieli w porównaniu do FP-MDI i BUD-MDI (6). Po inhalacji biodostępność doustna zarówno CIC, jak i jego metabolitu des-CIC jest nieistotna a zdolność wiązania z białkami niska (ok. 1-2%). Porównując CIC w dwóch dawkach 320 µg/d i 640 µg/d z FP w dawce 880 µg/d stwierdzono znamiennej redukcję stężenia kortyzolu po FP vs placebo w teście stymulacji wysoką dawką ACTH i w 24 godz. wydalaniu wolnego kortyzolu. Ten efekt był słabo zauważalny po CIC w dwóch badanych dawkach. Także zmiany grzybicze jamy ustnej były dużo rzadsze po CIC w porównaniu do FP (CIC 320 µg/d – 2,5%; CIC 640 µg/d - 2,4%; FP 880 µg/d – 22%)(12,13).

Intensywne prace kliniczne prowadzone w ciągu ostatnich 20 lat sugerują, iż prawdopodobieństwo niedoczynności kory nadnerczy po wziewnych steroidach jest małe. Jednakże, w Anglii opisano nieliczne przypadki przełomu nadnerczowego u dzieci leczonych steroidami wziewnymi w dużych dawkach od 500 do 2000 µg/dobę; w około 90% otrzymujących FP (14). Prawdopodobnie powikłanie to było związane ze zbyt dużą dawką leku w stosunku do rekomendowanej, brakiem kontrolnych wizyt w celu redukcji dawki terapeutycznej co wiązało się z niewłaściwym przestrzeganiem schematu wizyt konsultacyjnych w gabinetach specjalistycznych.

Ograniczeniem oceny osi PPN jest fakt małej ilości badań prospektywnych, długoterminowych z obecnością grupy kontrolnej. U dzieci w trakcie 12 miesięcznej terapii preparatem BUD (400 µg/dobę) nie stwierdzono zmian funkcji w zakresie osi PPN (15). Jednakże, w badaniu randomizowanym z placebo jako grupą kontrolną sugerowano, iż sumaryczna dawka BDP (336 µg/dobę) po roku stosowania może wywierać działanie supresyjne (16). Podsumowując dostępną literaturę stwierdzono, iż w standardowej dawce BUD (400 µg/dobę) nie wpływa na oś PPN co potwierdzono oceniając stężenie kortyzolu w teście stymulacyjnym z użyciem kortykotropiny oraz określając wydzielanie kortyzolu w moczu (17).

**Wyniki te potwierdzają wcześniej opracowane rekomendacje według których ostra niedoczynność kory nadnerczy u dzieci po przerwaniu leczenia wziewnymi steroidami w małych lub średnich dawkach jest rzadka [gdy <400 µg/d BDP lub TA lub ≤200 µg/d FP lub BUD] i nie wymaga rutynowego monitorowania osi PPN chyba że równocześnie stwierdza się supresję wzrastania (1).**

**Z kolei, dzieci otrzymujące przewlekłe duże dawki steroidów wziewnych, steroidy doustnie, transdermalne czy donosowe należą do grupy wysokiego ryzyka supresji osi PPN.**

W tych przypadkach celowe jest monitorowanie porannego pomiaru stężenia kortyzolu. W przypadku gdy stężenie kortyzolu osiąga wartość poniżej 10 µg/dL, należy wykonać test stymulacyjny z małą dawką kortykotropiny (1 µg). W przypadku małej rezerwy nadnerczowej (słabej odpowiedzi na kortykotropinę), w celu unikania przełomu nadnerczowego bezpośrednio zagrażającego życiu, należy rozważyć w przypadku ciężkich chorób czy urazów podanie dodatkowo preparatu Hydrokortyzon w najwyższej dawce porannej naśladując fizjologiczny rytm wydzielania (18). Zwłaszcza należy o tym pamiętać u pacjentów leczonych przed wdrożeniem wziewnych steroidów preparatami doustnymi w większych dawkach przez dłuższy okres czasu.

W ciągu ostatnich kilku lat wykazano, iż CIC jest steroidem bezpiecznym, bez klinicznych zaburzeń osi PPN oraz objawów ubocznych ze strony nosogardzieli, co przynosi znaczne korzyści w leczeniu astmy i poprawia wytrwanie w terapii przewlekłej (adherence) (19). Porównując zróżnicowane dawki od 160 do 640 µg podawane przez rok nie stwierdzono hamowania osi PPN u pacjentów zarówno z łagodną, umiarkowaną, jak i ciężką postacią astmy (20). Nie zaobserwowano zmian stężenia kortyzolu (AUC<sub>0-24</sub> godz), 24 godz. wydalania kortyzolu z moczem z uwzględnieniem kreatyniny, czy zmian stężenia kortyzolu w teście stymulacji małą dawką kortykotropiny (1 µg ACTH) (19). Podobne wyniki uzyskano także u dzieci (21).

## **Wpływ wziewnych glukokortykoidów na wzrost**

Glukokortykosteroidy są potencjalnymi inhibitorami wzrastania (22-24). Mechanizm upośledzenia linearnego wzrostu jest znany. Istotną rolę odgrywa hamowanie pulsacyjnego wydzielania hormonu wzrostu, zmiana ekspresji receptorów hormonu wzrostu (down regulation), hamowanie bioaktywności insulinowego czynnika wzrostowego I (IGF-I), supresja syntezy kolagenu i nadnerczowej produkcji androgenów.

Ponadto, steroidy hamują resorpcję wapnia w przewodzie pokarmowym, zwiększają wydalanie wapnia z moczem, a także nasilają resorpcję kości równocześnie hamując kościotworzenie (25).

Wiadomo, że wiele przewlekłych chorób, w tym astma, może hamować wzrost niezależnie od przyjmowanych leków. W wieloośrodkowym badaniu CAMP (Childhood Asthma Management Program) badano przyrosty wzrostu u dzieci w wieku 5 do 12 lat (40% kobiet) chorujących na łagodną i umiarkowaną postać astmy (26). Średni wzrost mieścił się w zakresie  $56 \pm 28,5$  percentyla. Stwierdzono, iż podawanie steroidów doustnie przez okres 6 miesięcy nie wpłynęło niekorzystnie na wzrost. Podsumowując Autorzy podkreślili iż łagodna i umiarkowana zaawansowana astma leczona przez okres 4 do 7 lat nie hamuje linearnego wzrostu, w przeciwieństwie do procesu przewlekłego wymagającego ciągłej terapii o co najmniej umiarkowanej ciężkości.

W latach 1992-2002 badania kliniczne populacji dzieci w wieku przedpokwitaniowym wykazały:

1. zwolnienie wzrastania w obserwacji rocznej przy podawaniu ciągłym 2 razy dziennie steroidów wziewnych [400  $\mu\text{g/d}$  BDP lub BUD lub 200  $\mu\text{g/d}$  FP];
2. długotrwałe podawanie steroidów wziewnych nie miało wpływu na wzrost i finalnie uzyskiwaną wysokość w wieku dorosłym w przeciwieństwie do preparatów doustnych, które redukowały wysokość oczekiwaną w wieku dorosłym;
3. preparaty doustne które wykazują lepszą inaktywację podczas pierwszego pasażu wątrobowego redukują ryzyko supresji wzrostu;
4. ryzyko hamowania wzrostu jest większe przy równoczesnym stosowaniu preparatów wziewnych z preparatami doustnymi czy transdermalnymi;
5. podawanie preparatów steroidów w wielu dawkach podzielonych w jak najmniejszej efektywnej dawce jednorazowej zmniejsza ryzyko supresji wzrostu (1).

**Wykazano, iż dzieci w wieku poniżej 3 lat odpowiadają na steroidy wziewne nieco odmiennie w porównaniu do populacji dzieci w wieku przedpokwitaniowym. Na podstawie obserwacji dużej populacji dzieci w wieku 1-3 lata stosując te same dawki preparatu FP stwierdzono mniejszą wrażliwość na supresję wzrostu w porównaniu do dzieci starszych (27). Ten efekt był zauważalny zwłaszcza dla formy MDI preparatów FP i BUD (28).**

Z kolei, na podstawie meta-analizy stwierdzono, iż BDP w dawce 200  $\mu\text{g}$  podawany 2 razy dziennie u dzieci z łagodną lub średnio zaawansowaną astmą obniża przyrost wzrostu o 1,5 cm rocznie. Nie można jednoznacznie stwierdzić czy po odstawieniu leczenia dochodzi do przywrócenia prawidłowego tempa wzrastania (29). Wykazano, iż u dzieci z astmą nie otrzymujących steroidów wziewnych ani doustnych ciężkość choroby może wpływać na uzyskany wzrost.(30). Przy podawaniu steroidów wziewnych opóźnienie wzrastania występuje w ciągu pierwszych 1-2 lat leczenia ale finalnie wzrost spodziewany nie odbiega od normy (31). Wykazano, iż wzrost wraca do normy w czasie gdy compliance spada do 50-60% (26). A nieprzestrzeganie zasad terapii w astmie nie jest rzadkością. W badaniach brytyjskich wykazano, iż 1 na 3 pacjentów leczonych przewlekłe na astmę przyjmuje steroidy wziewne systematycznie. Z tych pacjentów 1 na 3 otrzymuje ich wysokie dawki: 800  $\mu\text{g/d}$  BUD, 800  $\mu\text{g/d}$  BMP, 500  $\mu\text{g/d}$  i więcej FP (32). Potwierdzają to badania skandynawskie podczas, których stwierdzono tylko w 50% przestrzeganie zasad terapii po 12-15 miesiącach (33). Fakt ten może wpływać na trudności w ocenie wzrastania w trakcie stosowania wziewnych steroidów.

**Należy dążyć do stosowania leków w jak najmniejszej dawce działającej, o jak najmniejszych działaniach ubocznych, co powinno poprawić systematyczność i ciągłość terapii a finalnie powinno się przekładać na lepszy efekt leczenia.**

Po podaniu nowego preparatu CIC w małych dawkach (40-160 µg/d) u dzieci w wieku przedpokwitaniowym nie stwierdzono zaburzeń linearnego wzrastania (34). Natomiast porównując dzieci leczone preparatem CIC w dawce 160 µg/d wykazano większy przyrost wzrostu w porównaniu do BUD 400 µg/d (35).

## **Wpływ wziewnych glukokortykoidów na gęstość mineralną kości i ryzyko złamań**

Tkanka kostna w ciągu życia ulega przemianom, początkowo związanym z przyrostem na długość i grubość, następnie maksymalną mineralizacją w celu uzyskania optymalnej szczytowej masy kostnej. W późniejszym okresie życia kość ulega ciągłemu remodelingowi. Tempo przemian kostnych jest największe w ciągu pierwszych lat życia, zwalnia w okresie dzieciństwa by ponownie przyspieszyć w okresie pomenopauzalnym u kobiet i w okresie starzenia u obu płci. Zwolnienie metabolizmu tkanki kostnej w dzieciństwie i u ludzi w starszym wieku może mieć poważne konsekwencje. Steroidy wpływają na metabolizm tkanki kostnej wielokierunkowo (Tabl. 3) (25).

Meta-analizy wskazują na prawidłową gęstość i masę kości oraz prawidłowe stężenia markerów obrotu kostnego u dzieci chorych na astmę leczonych steroidami wziewnymi (36,37). Potwierdziły to badania na dużej populacji dzieci w wieku od 5 do 12 lat w ramach programu CAMP (26). Steroidy doustne podawane przez okres 6 miesięcy przed wziewnymi nie miały niekorzystnego działania na masę kostną. Podsumowując stwierdzono, iż łagodna i umiarkowana astma leczona u dzieci przez okres od 4 do 7 lat nie obniża gęstości mineralnej kości (38). Podobnie nie uzyskano różnic znamienych statystycznie w przypadku choroby przewlekłej i wymagającej ciągłej terapii preparatem FP (200 µg/d). Jednym ze sposobów tłumaczenia jest fakt większej aktywności dzieci i mniejszej potrzeby podawania doustnych preparatów co korzystnie wpływa na tkankę kostną (39).

Z kolei, w dużym badaniu kohortowym u dzieci w Anglii w wieku od 4 do 17 lat przyjmujących wziewne steroidy same lub tylko β2-mimetyki wykazano zwiększone ryzyko złamań (40), uzależnione od dawki preparatu BDP

Względne ryzyko złamań wynosiło:

- 1,1 dla dawki ≤ 200 µg;
- 1,23 dla dawki 201-400 µg;
- 1,36 dla dawki powyżej 400 µg.

Warto jednak podkreślić, iż po skorygowaniu wskaźników ciężkości astmy ta różnica nie była wyraźna. Na podstawie uzyskanych wyników Autorzy wysunęli wniosek, że ryzyko złamań bardziej zależy od zaawansowania samej choroby niż podawania preparatów wziewnych (40).

U ludzi dorosłych nie wykazano zmian markerów obrotu kostnego ani BMD (gęstość mineralna kości) w trakcie leczenia FP (powder) w dawce 1000 µg/dobę przez okres 2 lat. Stwierdzono, iż małe dawki przez okres 2 lat nie nasiliły ubytku masy kostnej nawet u kobiet z osteopenią w okresie menopauzy. Z kolei, duże dawki BDP (≥1000 µg/dobę) ujemnie korelują z BMD (41). Wykazano, iż wysokie dawki (BDP 2000 µg/dobę, BDP 1000 µg/dobę oraz BUD 1800 µg/dobę) przez okres 7 dni podwyższyły markery resorpcji (hydroksyprolina) oraz obniżyły marker kościotworzenia (osteokalcyna) (42). Z kolei, analizując wpływ na BMD wykazano, iż duże dawki BDP (≥1000 µg/dobę) ujemnie korelują z tym parametrem. Nie zaobserwowano różnic w BMD porównując wysokie

dawki FP (1000 µg/dobę) i BDP (2000 µg/dobę) podczas 2 lat obserwacji. Natomiast grupa leczona BDP charakteryzowała się gorszą jakością tkanki kostnej oraz niższym BMD w porównaniu do grupy FP (41). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w BMD u pacjentów leczonych wysokimi (> 1000 µg/dobę) oraz niskimi (<1000 µg/dobę) dawkami BDP podczas 4 lat obserwacji.

**Podczas gdy u pacjentów przyjmujących incydentalnie doustne glukokortykosteroidy odnotowano istotny spadek BMD (43,44).**

Okresem krytycznym dla tkanki kostnej u kobiet jest ubytek stężenia estrogenów w okresie okołomenopauzalnym, choć niektórzy uważają iż czynnikiem inicjującym obniżenie BMD jest już poprzedzający utratę miesiączki wzrost FSH (45). Kobiety w wieku okołomenopauzalnym leczone wziewnymi steroidami z powodu astmy charakteryzuje znamienne niższa BMD w porównaniu z grupą kobiet zdrowych. Jak wiadomo, doustne stosowanie kortykosteroidów związane jest z większym ryzykiem rozwoju osteopenii i osteoporozy, a stosowanie HTZ wpływa korzystnie na BMD (46).

**U pacjentów z ciężką redukcją funkcji układu oddechowego w przebiegu choroby obturacyjnej płuc wykazano, iż obniżenie masy kostnej oraz zwiększone ryzyko złamań zależy przede wszystkim od ciężkości choroby podstawowej. Dodatkowo wiek powyżej 65 rż. może być również niezależnym od leków wziewnych czynnikiem ryzyka złamań (47-51).**

Leczenie wysokimi dawkami steroidów wziewnych ( $\geq 800$  µg/d BDP) związane jest ze zwiększonym ryzykiem złamań z powodu osteoporozy w zakresie zarówno kręgow, jak i pozakręgowych, szczególnie u pacjentów powyżej 65 rż. (52,51,53). Wyniki oceny działania steroidów wziewnych na ryzyko złamań nie zawsze są jednoznaczne. Z jednej strony, na podstawie meta-analizy stwierdzono, iż wziewne steroidy zwiększają ryzyko złamań kręgow 1,2-1,8 razy, a ryzyko złamania szyjki kości udowej 1,6 razy (54,55). Z drugiej strony, na podstawie meta-analizy badań w populacji ludzi dorosłych opracowanej w 2008 r. stwierdzono, iż przy stosowaniu wziewnych steroidów z powodu astmy nie istnieje większe ryzyko złamań, niewielka tendencja zarysowuje się u pacjentów leczonych dużymi dawkami (56).

**Dodatkowymi czynnikami ryzyka złamań jest stosowanie równocześnie ze steroidami wziewnymi wstawek preparatów glukokortykosteroidów doustnych, BMI poniżej 20 kg/m<sup>2</sup> i palenie powyżej 20 papierosów dziennie (40).**

**Podsumowując, w przypadku astmy o łagodnym lub umiarkowanym zaawansowaniu ryzyko zmian BMD przy stosowaniu wziewnych steroidów u dzieci jest niewielkie. Ryzyko złamań ulega wzrostowi podczas stosowania doustnych i donosowych steroidów zarówno u dzieci, jak i dorosłych (25).**

Niemniej jednak wydaje się celowe kontrolowanie parametrów wapniowo-fosforanowych i ocena gęstości mineralnej kości przed rozpoczęciem leczenia. Wiadomo bowiem że współistnienie innych znanych czynników ryzyka osteoporozy i złamań w znaczny sposób może upośledzać masę kostną, zwłaszcza u kobiet po menopauzie. Według obecnie obowiązujących standardów (57) w każdym przypadku gdy planujemy podawać steroidy w dawce odpowiadającej powyżej 5 mg Encortonu przez okres co najmniej 3 miesiące pacjent powinien być monitorowany i zaleca się stosowanie prewencji w postaci preparatów wapnia i witaminy D3, a w przypadku ucieczki wapnia z moczem stosowanie leków tiazydowych (Tabl. 4) (25,57-59).

Analizując pacjentów przyjmujących wziewne steroidy wyodrębniono 3 grupy ryzyka rozwoju osteoporozy w zależności od dawki glukokortykosteroidu wziewnego i wcześniejszego okresu stosowania steroidów doustne (60).

- Niskie ryzyko: dawka steroidu wziewnego w przeliczeniu na BUD < 800 µg/24 h < 400 µg dla dzieci
- Umiarkowane ryzyko: dawka steroidu wziewnego w przeliczeniu na BUD > 800 µg /24 h dla dorosłych i > 400 µg dla dzieci
- Wysokie ryzyko: przewlekła systemowa (lekami doustnymi) terapia steroidami, pacjenci leczeni systemowymi glukokortykosteroidami dłużej niż 4 tygodnie lub leczenie uderzeniowe bardzo dużymi dawkami leków przez 4 – 7 dni w roku

**Reasumując: Stosowanie wziewnych steroidów może nasilać ubytek masy kostnej i zwiększać ryzyko złamań osteoporotycznych. Obniżenie BMD dotyczy przede wszystkim kręgosłupa lędźwiowego, zależy od dawki skumulowanej preparatów wziewnych oraz płci i wieku pacjentów. Obecnie podkreśla się rolę oceny 10-letniego ryzyka złamań osteoporotycznych, z uwzględnieniem także przyjmowania steroidów. Opracowano formę kwestionariusza (FRAX) dostępnego na stronie internetowej do szybkiej oceny 10-letniego ryzyka złamań osteoporotycznych w ogóle (wartość powyżej 20%) oraz ryzyka złamania szyjki kości udowej (powyżej 3%) (61). To upoważnia do wdrożenia leczenia bez względu na cechy densytometryczne wykluczające osteoporozę.**

## Zmiany skórne po steroidach

Glukokortykosteroidy mogą powodować atrofię skóry i w konsekwencji rozstępy skórne oraz być powodem zwiększonej skłonności do wylewów i krwiaków (62). Zcieńczenie skóry jest związane z redukcją produkcji białek przez fibroblasty, redukcją mitozy keratynocytów. Zmiany endotelium skóry nasilają pojawienie się teleangiektazji. Zaburzenia elastyczności skóry pod wpływem steroidów podobne są do zmian towarzyszących starzeniu, zaburzeniom hormonalnym czy ekspozycji na słońce. W pracy Capewell i wsp. (63) porównano z osobami zdrowymi działanie steroidów doustnych i wziewnych u astmatyków oceniając zmiany grubości skóry mierzone metodą USG i oceniano skłonność do wylewów. U 68 osób przewlekłe przyjmujących doustnie Encorton (5-20mg/d), wysokie dawki BDP (1000-2250 µg/d), małe dawki BDP (200-800 µg/d). stwierdzono w porównaniu do kontroli redukcję grubości skóry po stosowaniu doustnych steroidów i wziewnych w dużej dawce. Skłonność do wylewów obserwowano u 12% w grupie kontrolnej, 33% po małej dawce BDP, w 48% po dużej dawce BDP i w 80% po preparacie doustnym. Późniejsze prace wykazały redukcję prokolagenu u astmatyków przyjmujących wziewne steroidy już po 3-6 miesiącach, zcieńczenie skóry po 1-2 latach (64)

Z kolei, Mak i wsp. (65) u pacjentów biorących steroidy wziewne stwierdzili obecność wynaczynień u 47% w porównaniu do 22% w grupie kontrolnej. Na podstawie analizy wysnuli wniosek, iż zwiększona łatwość pojawiania się zmian naczyniowych obserwowana jest częściej u kobiet, wzrasta z wiekiem, dawką dzienną i długością przyjmowania. Potwierdzono to w następnych badaniach wykazując korelację ilości wybroczyn z supresją nadnerczy co świadczy o obecności objawów ubocznych przy systemowej ekspozycji na wziewne steroidy (66).

U dzieci objawy uboczne pod postacią zmian skórnych nie są dobrze udokumentowane. Wydaje się, że przy stosowaniu umiarkowanych dawek (BUD 500 µg/d) nawet przez okres 3-6 lat nie ma różnicy w pojawieniu zmian skórnych i ocznych w porównaniu z dziećmi astmatycznymi poddanymi standardowej opiece (36).

## Zmiany oczne po steroidach wziewnych



Zaćma i jaskra należą do znanych powikłań steroidoterapii systemowej (62). Wykazano, iż ryzyko zaćmy wzrasta z wiekiem, paleniem tytoniu, osłabieniem mięśniowym, cukrzycą czy po stosowaniu steroidów. Mechanizm zaćmy posteroidej nie do końca jest poznany.

W etiopatogenezie istotną rolę odgrywają prawdopodobnie depozyty steroidowo-białkowe, które przeszkadzając czynnikom wzrostowym i cytokinom, zaburzają migrację i różnicowanie komórek endotelialnych soczewki prowadząc do jej zmętnienia (67).

Z kolei, ryzyko jaskry wzrasta w starszym wieku, u ludzi z obciążeniem rodzinnym, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, osłabieniem mięśni, migreną i chorobami naczynioruchowymi (2).

### **Wykazano, iż istnieje genetycznie uwarunkowana predyspozycja do nadciśnienia śródgałkowego w odpowiedzi na steroidy (68).**

W przypadku steroidów wziewnych wysnuto wnioski, iż ryzyko podtorebkowej i jądrowej zaćmy jest nieistotne u młodych astmatyków, jednakże może wzrastać u ludzi starszych (69). Także ryzyko jaskry w przebiegu terapii wziewnymi steroidami jest małe (69).

Na podstawie dużych badań (CAMP; START – Steroid Treatment As Regular Therapy) u dzieci w wieku 4-6 i 5-10 lat nie stwierdzono większego ryzyka podtorebkowej zaćmy czy nadciśnienia śródgałkowego po steroidach wziewnych w porównaniu do rutynowej opieki.

## **Podsumowując**

Istnieją różnice pomiędzy stosowanymi obecnie steroidami wziewnymi. Mimo wszystko mają one przewagę nad formą doustną. Ryzyko objawów ubocznych jest niewielkie przy zachowaniu zasady stosowania jak najmniejszej efektywnej dawki działającej przeciwzapalnie na tkankę płucną (12,43). Aby zminimalizować dostępność do krążenia systemowego należy brać pod uwagę rodzaj przyjmowanych preparatów i formę ich podawania. Czułą metodą kontroli objawów niepożądanych u dzieci jest monitorowanie przyrostu wzrastania. Podczas konieczności stosowania długiej terapii steroidami wziewnymi w dużych dawkach należy okresowo kontrolować funkcje nadnerczy i masę kostną. Nowe generacje leków zwłaszcza o charakterze pro-leku, które wykazują dużo mniejsze działania uboczne przy zachowanej dużej efektywności działania przeciwzapalnego stanowią alternatywę w stosunku do konwencjonalnej formy terapii.

Piśmiennictwo: 1. Allen DB: Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 33:208-220, 2002 2. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szefer SJ: Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol* 112:S1-40, 2003 3. Afandi B, Toumeh MS, Saadi HF: Cushing's syndrome caused by unsupervised use of ocular glucocorticoids. *Endocr Pract* 9:526-529, 2003 4. Derendorf H, ey-Yates PT, Pierre LN, Efthimiou J: Systemic bioavailability of inhaled steroids: the importance of appropriate and comparable methodology. *Eur Respir J* 17:157-158, 2001 5. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W: Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 28:1042-1050, 2006 6. Deeks ED, Perry CM: Ciclesonide: a review of its use in the management of asthma. *Drugs* 68:1741-1770, 2008 7. Weinbrenner A, Huneke D, Zschiesche M, Engel G, Timmer W, Steinjans VW, Bethke T, Wurst W, Drollmann A, Kaatz HJ, Siegmund W: Circadian rhythm of serum cortisol after repeated inhalation of the new topical steroid ciclesonide. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2160-2163, 2002 8. Cerasoli F, Jr.: Developing the ideal inhaled corticosteroid. *Chest* 130:54S-64S, 2006 9. Martin RJ, Szefer SJ, Chinchilli VM, Kraft M, Dolovich M, Boushey HA, Cherniack RM, Craig TJ, Drazen JM, Fagan JK, Fahy JV, Fish JE, Ford JG, Israel E, Kunselman SJ, Lazarus SC, Lemanske RF, Jr., Peters SP, Sorkness CA: Systemic effect comparisons of six inhaled corticosteroid preparations. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1377-1383, 2002 10. Bernstein DI, Allen DB: Evaluation of tests of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function used to measure effects of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 98:118-127, 2007 11. Wolthers OD, Honour JW: Measures of hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with asthma treated with inhaled glucocorticoids: clinical and research implications. *J Asthma* 36:477-486, 1999 12. Lipworth BJ: Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 159:941-955, 1999 13. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, Kundu S, Williams JE, Engelstaetter R, Banerji DD: Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 94:465-472, 2005 14. Todd GR, Acerini CL, Buck JJ, Murphy NP, Ross-Russell R, Warner JT, McCance DR: Acute adrenal crisis in asthmatics treated with high-dose fluticasone propionate. *Eur Respir J* 19:1207-1209, 2002 15. Ribeiro LB: Budesonide: safety and efficacy aspects of its long-term use in children. *Pediatr Allergy Immunol* 4:73-78, 1993 16. Reed CE, Offord KP, Nelson HS, Li JT, Tinkelman DG: Aerosol beclomethasone dipropionate spray compared with theophylline as primary treatment for chronic mild-to-moderate asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology Beclomethasone Dipropionate-Theophylline Study Group. *J Allergy Clin Immunol* 101:14-23, 1998 17. Bacharier LB, Raissy HH, Wilson L, McWilliams B, Strunk RC, Kelly HW: Long-term effect of budesonide on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in children with mild to moderate asthma. *Pediatrics* 113:1693-1699, 2004 18. Kannisto S, Korppi M, Remes K, Voutilainen R: Adrenal suppression, evaluated by a low dose adrenocorticotropin test, and growth in asthmatic children treated with inhaled steroids. *J Clin Endocrinol Metab* 85:652-657, 2000 19. Berger WE: Ciclesonide: a closer look at its systemic and oropharyngeal safety profile. *Curr Drug Saf* 1:265-270, 2006 20. Chapman KR, Patel P, D'Urzo AD, Alexander M, Mehra S, Oedekoven C, Engelstaetter R, Boulet LP: Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy* 60:330-337, 2005 21. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME: Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 148:377-383, 2006 22. Allen DB: Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 25:699-717, 1996 23. Allen DB, Bronsky EA, LaForce CF, Nathan RA, Tinkelman DG, Vandewalker ML, Konig P: Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. Fluticasone Propionate Asthma Study Group. *J Pediatr* 132:472-477, 1998 24. Allen DB: Inhaled steroids for

children: effects on growth, bone, and adrenal function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34:555-64, viii, 2005 25. Sewerynek E, Bajon K Stuss M. Osteoporoza wtórna w przebiegu przewlekłej steroidoterapii. 6(*Przegląd Menopauzalny*), 336-344. 2007. 26. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 343:1054-1063, 2000 27. Bisgaard H, Allen D, Milanowski J, Kalev I, Willits L, Davies P: Twelve-month safety and efficacy of inhaled fluticasone propionate in children aged 1 to 3 years with recurrent wheezing. *Pediatrics* 113:e87-e94, 2004 28. Anhoj J, Bisgaard AM, Bisgaard H: Systemic activity of inhaled steroids in 1- to 3-year-old children with asthma. *Pediatrics* 109:E40, 2002 29. Sharek PJ, Parast LM, Leong K, Coombs J, Earnest K, Sullivan J, Frankel LR, Roth SJ: Effect of a rapid response team on hospital-wide mortality and code rates outside the ICU in a Children's Hospital. *JAMA* 298:2267-2274, 2007 30. Ninan TK, Russell G: Asthma, inhaled corticosteroid treatment, and growth. *Arch Dis Child* 67:703-705, 1992 31. Cave A, Arlett P, Lee E: Inhaled and nasal corticosteroids: factors affecting the risks of systemic adverse effects. *Pharmacol Ther* 83:153-179, 1999 32. Walsh LJ, Wong CA, Cooper S, Guhan AR, Pringle M, Tattersfield AE: Morbidity from asthma in relation to regular treatment: a community based study. *Thorax* 54:296-300, 1999 33. Jonasson G, Carlsen KH, Mowinckel P: Asthma drug adherence in a long term clinical trial. *Arch Dis Child* 83:330-333, 2000 34. Skoner DP, Maspero J, Banerji D: Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics* 121:e1-14, 2008 35. von BA, Engelstatter R, Minic P, Sreckovic M, Garcia Garcia ML, Latos T, Vermeulen JH, Leichtl S, Hellbardt S, Bethke TD: Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 18:391-400, 2007 36. Agertoft L, Pedersen S: Bone mineral density in children with asthma receiving long-term treatment with inhaled budesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 157:178-183, 1998 37. Konig P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney C, Douglass B, Johnson L, Allen S: Bone metabolism in children with asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 122:219-226, 1993 38. Kelly HW, Strunk RC, Donithan M, Bloomberg GR, McWilliams BC, Szeffler S: Growth and bone density in children with mild-moderate asthma: a cross-sectional study in children entering the Childhood Asthma Management Program (CAMP). *J Pediatr* 142:286-291, 2003 39. Roux C, Kolta S, Desfougeres JL, Minini P, Bidat E: Long-term safety of fluticasone propionate and nedocromil sodium on bone in children with asthma. *Pediatrics* 111:e706-e713, 2003 40. van Staa TP, Cooper C, Leufkens HG, Bishop N: Children and the risk of fractures caused by oral corticosteroids. *J Bone Miner Res* 18:913-918, 2003 41. Boulet LP, Milot J, Gagnon L, Poubelle PE, Brown J: Long-term influence of inhaled corticosteroids on bone metabolism and density. Are biological markers predictors of bone loss? *Am J Respir Crit Care Med* 159:838-844, 1999 42. Ali NJ, Capewell S, Ward MJ: Bone turnover during high dose inhaled corticosteroid treatment. *Thorax* 46:160-164, 1991 43. Egan JJ, Maden C, Kalra S, Adams JE, Eastell R, Woodcock AA: A randomized, double-blind study comparing the effects of beclomethasone and fluticasone on bone density over two years. *Eur Respir J* 13:1267-1275, 1999 44. Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino M: Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study. *Chest* 120:1468-1473, 2001 45. Zaidi M: Skeletal remodeling in health and disease. *Nat Med* 13:791-801, 2007 46. Laatikainen AK, Kröger HP, Tukiainen HO, Honkanen RJ, Saarikoski SV: Bone mineral density in perimenopausal women with asthma: a population-based cross-sectional study. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1179-1185, 1999 47. de VF, van Staa TP, Bracke MS, Cooper C, Leufkens HG, Lammers JW: Severity of obstructive airway disease and risk of osteoporotic fracture. *Eur Respir J* 25:879-884, 2005 48. Lekamwasam S, Trivedi DP, Khaw KT: An association between respiratory function and bone mineral density in women from the general community: a cross sectional study. *Osteoporos Int* 13:710-715, 2002 49. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM, Niewoehner DE: Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 157:704-709, 1998 50. Sin DD, Man JP, Man SF: The risk of osteoporosis in Caucasian men and women with obstructive airways disease. *Am J Med* 114:10-14, 2003 51. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C: Inhaled corticosteroids and hip fracture: disease or drugs? *Am J Respir Crit Care Med* 168:128, 2003 52. Sosa M, Saavedra P, Valero C, Guanabens N, Nogues X, del Pino-Montes J, Mosquera J, Alegre J, Gomez-Alonso C, Munoz-Torres M, Quesada M, Perez-Cano R, Jodar E, Torrijos A, Lozano-Tonkin C, az-Curiel M, GIUMO Study Group: Inhaled steroids do not decrease bone mineral density but increase risk of fractures: data from the GIUMO Study Group. *J Clin Densitom* 9:154-158, 2006 53. Hubbard RB, Smith CJ, Smeeth L, Harrison TW, Tattersfield AE: Inhaled corticosteroids and hip fracture: a population-based case-control study. *Lim1Am J Respir Crit Care Med* 166:1563-1566, 2002 54. Aris R, Donohue JF, Ontjes D: Inhaled corticosteroids and fracture risk: having our cake and eating it too. *Chest* 2005 127:5-7, 2005 55. Richy F, Bousquet J, Ehrlich GE, Meunier PJ, Israel E, Morii H, Devogelaer JP, Peel N, Haim M, Bruyere O, Reginster JY: Inhaled corticosteroids effects on bone in asthmatic and COPD patients: a quantitative systematic review. *Lim0Lim1Osteoporos Int* 179-190, 2003 56. Etminan M, Sadatsafavi M, Ganjizadeh ZS, Takkouche B, FitzGerald JM: Inhaled corticosteroids and the risk of fractures in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf* 31:409-414, 2008 57. Lorenc RS, Gluszek P, Karczmarewicz E i wsp. Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Obniżenie częstości złamań poprzez efektywną profilaktykę i leczenie. 9(Terapia), 11-39. 2007. 58. Czerwiński E, Badurski JE, Marcinkowska-Suchowierska i wsp. Współczesne rozumienie osteoporozy w świetle stanowiska World Health Organization (WHO) i International Osteoporosis Foundation (IOF). 4(Ortop Traumat Rehab), 337-356. 2007. 59. Sewerynek E, Stuss M. Farmakologiczna prewencja osteoporozy. 5(Terapia), 1-9. 2008. 60. Ledford D, Apter A, Brenner AM, Rubin K, Prestwood K, Frieri M, Lukert B: Osteoporosis in the corticosteroid-treated patient with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 102:353-362, 1998 61. Delmas PD, Siris ES: NICE recommendations for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Bone* 42:16-18, 2008 62. Geller DE: Clinical side effects during aerosol therapy: cutaneous and ocular effects. *J Aerosol Med* 20 Suppl 1:S100-S108, 2007 63. Capewell S, Reynolds S, Shuttleworth D, Edwards C, Finlay AY: Purpura and dermal thinning associated with high dose inhaled corticosteroids. *BMJ* 300:1548-1551, 1990 64. Haapasaari K, Rossi O, Risteli J, Oikarinen A: Effects of long-term inhaled corticosteroids on skin collagen synthesis and thickness in asthmatic patients. *Eur Respir J* 11:139-143, 1998 65. Mak VH, Melchor R, Spiro SG: Easy bruising as a side-effect of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 5:1068-1074, 1992 66. Roy A, Leblanc C, Paquette L, Ghezzi H, Cote J, Cartier A, Malo JL: Skin bruising in asthmatic subjects treated with high doses of inhaled steroids: frequency and association with adrenal function. *Eur Respir J* 9:226-231, 1996 67. Jobling AI, Augusteyn RC: What causes steroid cataracts? A review of steroid-induced posterior subcapsular cataracts. *Clin Exp Optom* 85:61-75, 2002 68. Carnahan MC, Goldstein DA: Ocular complications of topical, peri-ocular, and systemic corticosteroids. *Curr Opin Ophthalmol* 11:478-483, 2000 69. Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ, West SL: Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. *Chest* 124:2329-2340, 2003

Zamknij

Drukuj