

# SPIS TREŚCI

|                                                                                         |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Przedmowa .....                                                                         | 9  |
| 1. Mechanizm działania glikokortykosteroidów wziewnych (GKSw) .....                     | 11 |
| 1.1. Wprowadzenie .....                                                                 | 11 |
| 1.2. Rola GKS w organizmie .....                                                        | 12 |
| 1.3. Mechanizmy komórkowe i działanie przeciwzapalne GKS .....                          | 13 |
| 1.4. Właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne GKSw .....                       | 18 |
| 1.5. W poszukiwaniu „miękkich” kortykosteroidów .....                                   | 23 |
| Piśmiennictwo .....                                                                     | 23 |
| 2. Skuteczność glikokortykosteroidów wziewnych w leczeniu astmy oskrzelowej u dzieci .. | 24 |
| 2.1. Wprowadzenie .....                                                                 | 24 |
| 2.2. GKSw jako leki zastępujące steroidy systemowe .....                                | 24 |
| 2.2.1. Leczenie długotrwałe .....                                                       | 24 |
| 2.2.2. Leczenie zaostrzeń .....                                                         | 25 |
| 2.3. GKSw a objawy kliniczne i przebieg astmy .....                                     | 25 |
| 2.3.1. Nasilenie objawów i częstość zaostrzeń .....                                     | 25 |
| 2.3.2. Badania u niemowląt i małych dzieci .....                                        | 26 |
| 2.3.2.1. Przegląd piśmiennictwa .....                                                   | 27 |
| 2.3.3. Wczesne wprowadzenie do leczenia GKSw a przebieg choroby .....                   | 27 |
| 2.4. GKSw a wyniki badań czynnościowych .....                                           | 28 |
| 2.4.1. Wpływ na wartość PEF .....                                                       | 28 |
| 2.4.2. Wpływ na zmienności PEF .....                                                    | 29 |
| 2.4.3. Wpływ na wyniki badań spirometrycznych .....                                     | 29 |
| 2.4.4. Wpływ na nadreaktywność oskrzeli .....                                           | 29 |
| 2.5. Wpływ GKSw na zużycie leków .....                                                  | 30 |
| 2.6. GKSw a kontrola zapalenia .....                                                    | 30 |
| 2.6.1. Badania histopatologiczne .....                                                  | 30 |
| 2.6.2. Badania indukowanej płwociny .....                                               | 31 |
| 2.6.2.1. Wpływ na eozynofilię płwociny .....                                            | 31 |
| 2.6.2.2. Wpływ na eozynowe białko kationowe w płwocinie .....                           | 32 |
| 2.6.3. Ocena markerów zapalenia w powietrzu wydychanym .....                            | 32 |
| 2.6.3.1. Wpływ na tlenek azotu w powietrzu wydechowym (eNO) .....                       | 32 |
| 2.6.4. Ocena markerów zapalenia we krwi .....                                           | 33 |
| 2.6.4.1. Wpływ na eozynofilię .....                                                     | 33 |
| 2.6.4.2. Wpływ na stężenie eozynofilowego białka kationowego .....                      | 33 |

|                                                                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.6.4.3. Wpływ na stężenie innych wskaźników stanu zapalnego .....                                                  | 34 |
| 2.7. GKS a konieczność hospitalizacji i liczba zgonów z powodu astmy .....                                          | 34 |
| 2.7.1. Hospitalizacje z powodu astmy .....                                                                          | 34 |
| 2.7.2. Zgony z powodu astmy .....                                                                                   | 34 |
| 2.8. GKS w leczeniu stanów obturacji u niemowląt i małych dzieci .....                                              | 35 |
| 2.8.1. Wpływ GKS na przebieg i rozwój astmy .....                                                                   | 35 |
| 2.8.2. Wpływ GKS na nasilenie i częstość zaostrzeń .....                                                            | 35 |
| 2.8.3. Wpływ GKS na nawroty obturacji w przebiegu zakażeń wirusowych .....                                          | 35 |
| Piśmiennictwo .....                                                                                                 | 35 |
| 3. Zasady stosowania glikokortykosteroidów wziewnych w leczeniu astmy oskrzelowej u dzieci i młodzieży .....        | 40 |
| 3.1. Podstawowe zasady stosowania GKSw w astmie oskrzelowej u dzieci .....                                          | 40 |
| 3.2. Porównywalne (równoważne) dawki GKSw .....                                                                     | 40 |
| 3.3. Miejsce GKSw w aktualnych algorytmach długotwałej terapii astmy u dzieci i młodzieży wg GINA 2003 i 2004 ..... | 42 |
| Piśmiennictwo .....                                                                                                 | 42 |
| 4. Wpływ glikokortykosteroidów wziewnych na oś podwzgórze – przysadka – nadnercza ...                               | 45 |
| 4.1. Fizjologia osi podwzgórze–przysadka–nadnercza .....                                                            | 45 |
| 4.2. Zaburzenia regulacji przez GKSw .....                                                                          | 47 |
| 4.3. Objawy zaburzenia funkcjonowania kory nadnerczy przez GKSw .....                                               | 50 |
| 4.4. Ocena stanu osi podwzgórze–przysadka–nadnercza .....                                                           | 51 |
| 4.5. Prace eksperymentalne .....                                                                                    | 53 |
| 4.5.1. Czas podawania GKSw .....                                                                                    | 53 |
| 4.5.2. Dawka i czas podawania GKSw .....                                                                            | 53 |
| 4.5.3. Rodzaj inhalatora .....                                                                                      | 54 |
| 4.5.4. Rola drożności oskrzeli .....                                                                                | 54 |
| 4.5.5. Rodzaj nośnika .....                                                                                         | 54 |
| 4.5.6. Wpływ rodzaju steroidu .....                                                                                 | 55 |
| 4.6. Prace obserwacyjne wykonane u dzieci leczonych GKSw .....                                                      | 57 |
| 4.7. Możliwości zmniejszenia wpływu GKSw na oś podwzgórze – przysadka – nadnercza .....                             | 58 |
| Piśmiennictwo .....                                                                                                 | 59 |
| 5. Wpływ glikokortykosteroidów wziewnych na wzrost .....                                                            | 62 |
| 5.1. Charakterystyka procesu wzrastania .....                                                                       | 62 |
| 5.2. Czynniki wpływające na przebieg wzrastania .....                                                               | 62 |
| 5.3. Mechanizm wpływu GKS na wzrost .....                                                                           | 65 |
| 5.3.1. Działanie na oś GH/IGF-1 .....                                                                               | 65 |

|                                                                                                                           |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 5.3.2. Działanie na poziomie płytki wzrostu .....                                                                         | 65 |
| 5.3.3. Działanie na poziomie kości, jelita, nerki, nadnerczy i mięśni .....                                               | 66 |
| 5.4. Metody oceny procesu wzrastania .....                                                                                | 66 |
| 5.4.1. Knemometria .....                                                                                                  | 66 |
| 5.4.2. Stadiometria .....                                                                                                 | 66 |
| 5.4.3. Markery biochemiczne .....                                                                                         | 67 |
| 5.5. Wyniki badań klinicznych .....                                                                                       | 67 |
| 5.5.1. Badania długofalowe .....                                                                                          | 67 |
| 5.5.2. Badania retrospektywne .....                                                                                       | 67 |
| 5.5.3. Badania prospektywne .....                                                                                         | 68 |
| 5.5.4. Badania pośrednie .....                                                                                            | 68 |
| 5.5.4.1. Beklometazon .....                                                                                               | 69 |
| 5.5.4.2. Budezonid .....                                                                                                  | 70 |
| 5.5.4.3. Flutikazon .....                                                                                                 | 70 |
| 5.5.4.4. Metaanalizy .....                                                                                                | 72 |
| 5.5.4.5. Badania w grupie dzieci młodszych .....                                                                          | 72 |
| 5.5.5. krótkoterminowe badania knemometryczne .....                                                                       | 73 |
| 5.6. Podsumowanie .....                                                                                                   | 74 |
| Piśmiennictwo .....                                                                                                       | 74 |
| 6. Wpływ glikokortykosteroidów wziewnych na gęstość i metabolizm kości u dzieci<br>chorych na astmę oskrzelową .....      | 78 |
| 6.1. Potencjalne czynniki ryzyka wystąpienia skutków ubocznych podawania<br>GKSw .....                                    | 78 |
| 6.2. Astma a układ kostny .....                                                                                           | 79 |
| 6.3. Patomechanizm wpływu GKS na układ kostny .....                                                                       | 80 |
| 6.4. Jak oceniać działanie GKSw na układ kostny? .....                                                                    | 81 |
| 6.5. Wpływ GKSw na metabolizm kostny .....                                                                                | 83 |
| 6.6. Wpływ GKSw na gęstość mineralną kości .....                                                                          | 86 |
| 6.7. Wpływ GKSw na gospodarkę wapniowo-fosforanową .....                                                                  | 89 |
| 6.8. Metaanalizy .....                                                                                                    | 89 |
| Piśmiennictwo .....                                                                                                       | 91 |
| 7. Glikokortykosteroidy wziewne a nerwowa i hormonalna regulacja homeostazy<br>u dzieci chorych na astmę oskrzelową ..... | 94 |
| 7.1. Mechanizmy regulacji homeostazy .....                                                                                | 94 |
| 7.2. GKS a stres .....                                                                                                    | 95 |
| 7.3. GKS a regulacja metabolizmu .....                                                                                    | 96 |
| 7.4. GKS a peptydy opioidowe .....                                                                                        | 98 |

|                                                                                                                                    |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.5. GKSw a peptydy opioidowe i wybrane hormony regulujące metabolizm.<br>Badania doświadczalne i kliniczne .....                  | 100 |
| Piśmiennictwo .....                                                                                                                | 103 |
| 8. Alergiczny nieżyt nosa (ANN) a astma oskrzelowa .....                                                                           | 106 |
| 8.1. Wprowadzenie.....                                                                                                             | 106 |
| 8.2. Związki epidemiologiczne między ANN a astmą .....                                                                             | 107 |
| 8.3. Podobieństwa i związki patofizjologiczne między ANN a astmą .....                                                             | 109 |
| 8.3.1. Hipoteza anatomicznego sąsiedztwa nosa i oskrzeli .....                                                                     | 110 |
| 8.3.2. Hipoteza zapalenia neurogennego .....                                                                                       | 111 |
| 8.3.3. Hipoteza ciągłości błony śluzowej górnych i dolnych dróg oddechowych jako<br>podstawy do wspólnej odpowiedzi zapalnej ..... | 111 |
| 8.4. Wpływ leczenia ANN i zapalenia zatok na astmę .....                                                                           | 111 |
| 8.5. Podsumowanie .....                                                                                                            | 113 |
| Piśmiennictwo .....                                                                                                                | 113 |
| 9. Zasady terapii alergicznych nieżytów nosa u dzieci .....                                                                        | 117 |
| 9.1. Epidemiologia i symptomatologia .....                                                                                         | 117 |
| 9.2. Zasady postępowania terapeutycznego .....                                                                                     | 119 |
| Piśmiennictwo .....                                                                                                                | 123 |