

Strokovni prispevek/Professional article

VPLIV DALJŠEGA ZDRAVLJENJA Z INHALACIJSKIMI GLUKOKORTIKOIDI NA RAST IN TELESNO TEŽO OTROK, STARIH 6 DO 24 MESECEV

ASSESSMENT OF INFLUENCE OF THE LONG-TERM TREATMENT WITH INHALED GLUCOCORTICOID ON GROWTH AND BODY WEIGHT IN ASTHMATIC CHILDREN AGED 6 TO 24 MONTH

Lilijana Besednjak-Kocijančič

Zdravstveni dom Nova Gorica, Rejčeva 4, 5000 Nova Gorica

Prispelo 2005-01-24, sprejeto 2005-03-11; ZDRAV VESTN 2005; 74: 289-91

Ključne besede: inhalacijski glukokortikoidi; astma; rast; otrok

Izvleček – Izhodišča. Inhalacijski glukokortikoidi (IGK) so izbirno zdravilo za zdravljenje astme pri otroku. Znan je njihov zaviralni vpliv na rast, ki pa naj bi ob daljšem zdravljenju z nizkimi odmerki IGK povsem izzvenel. Otroci z astmo so debelejši od sovrstnikov, kar je lahko tudi posledica zdravljenja. S prospektivno raziskavo smo želeli ovrednotiti vpliv dolgotrajnega zdravljenja s flutikazon propionatom (FP) na rast in telesno težo otrok, starih 6–24 mesecev.

Metode. V raziskavo je bilo vključenih 26 parov otrok iste starosti, ki so ob rojstvu tehtali 3000 g ali več. V skupini A so bili otroci, ki so se prvič zdravili zaradi astme. Dvakrat dnevno so vdihovali po 100 µg FP. V skupini B so bili zdravi otroci. V vsaki skupini je bilo 17 dečkov in 9 deklic. Podatki o spreminjanju telesne teže in višine v 6-mesečnem obdobju pred raziskavo smo povzeli iz zdravstvene dokumentacije. Meritve teže in višine pri obeh otrocih iz para so bile opravljene hkrati in na isti merilni napravi vsake tri mesece.

Za potrditev razlik med skupinama je bil uporabljen t-parni test. Podatki so bili obdelani v programski aplikaciji SPSS 10.0.

Rezultati. Povprečna telesna teža otrok z astmo je bila za 156 g večja od teže zdravih ($t = 0,29$; $p = 0,77$; $DF: 24$), medtem ko je bila povprečna telesna višina za 0,72 cm nižja od telesne višine zdravih otrok ($t = -1,06$; $p = 0,30$; $DF: 24$). Razlike med skupinama nista statistično značilni. Opazno je bilo zmanjšanje razlike v višini s 0,26 cm v prvem četrtletju na 0,09 cm v zadnjem četrtletju.

Zaključki. Zdravljenje otrok z nizkim odmerkom IGK (100 µg FP dvakrat dnevno) je varno kljub vplivu na rast. Zavora rasti se zmanjšuje ob daljšem zdravljenju. Zdravilo zanemarljivo vpliva na pridobivanje telesne teže.

Key words: inhaled glucocorticoid; asthma; growth; child

Abstract – Background. Inhaled glucocorticoids are drugs of the first choice for the asthma treatment. Their growth suppressive potential is well known. It has been suggested that it may wane off during the first year of treatment. It has been also suspected that asthmatic children might become overweight/obese after asthma therapy. The aim of this prospective study was to assess the influence of long-term treatment with fluticasone propionate (FP) on body weight and growth in asthmatic children aged 6 to 24 months.

Methods. 26 pairs of children of the same age with birth weight > 3000 g took part in 12-month parallel group trial. Group A consisted of children with mild persistent asthma treated for the first time. Inhaled FP 100 µg twice daily was used. Group B consisted of healthy children. In each group there were 17 males and 9 females. Weight and height data during 6-month prior to enrolment in the trial were retrospectively collected from the notes. Length and weight of both children from a pair were measured on the same day from day 1 every 3 month up to a year on the same measuring instrument.

SPSS software 10.0 was used for statistical analyses. t-tests were employed for between-group analyses.

Results. Mean weight was greater for 156 g in group A ($t = 0,29$, $p = 0,77$, $DF: 24$), and the mean length increase was greater for 0.72 cm in group B ($t = -1,06$, $p = 0,30$, $DF: 24$). The differences between group A and B were not statistically significant. A marked decrease in mean length difference from 0.26 in the first to 0.09 cm in the last quarter of the study was observed.

Conclusions. Long-term treatment with inhaled glucocorticoids (100 µg FP twice daily) is safe in spite to their suppressive effect on growth. The growth suppressive potential of inhaled glucocorticoids is decreasing during the treatment. There is a no significant influence on body weight.

Uvod

Astma je najpogostejša kronična bolezen v otroštvu (1). Je obstruktivna pljučna bolezen s spremenljivo zaporo dihalne poti. Poteka z značilnimi občasnimi poslabšanji. Za bolezen je značilno vnetje dihalne poti, ki je specifično in se razlikuje od vsakega vnetja zaradi drugega vzroka (2, 3). Vnetje dihalnih poti je neenakomerno in kronično. Dokažemo ga tudi takrat, ko otrok nima težav. V steni dihalne poti se kopičijo mastociti, limfociti, makrofagi in eozinofili. Slednji so aktivirani. Ležijo tik pod bazalno membrano in so prisotni ne glede na klinično obliko bolezni. Število eozinofilcev in stopnja njihove aktivacije korelirata z resnostjo bolezni (4). Vnetje je povezano z nastankom strukturnih sprememb stene dihalne poti. Preprečevanje preoblikovanja stene dihalne poti je možno s pravočasno diagnozo in zdravljenjem, ki pa je dolgotrajno. Za preventivno zdravljenje astme pri otroku izbiramo med inhalacijskimi glukokortikoidi (IGK), zaviralci levkotrienov in kromolini. Zdravila, ki bi astmo pozdravilo, še ne poznamo. Izbirno zdravilo so še vedno IGK (5). Znano je, da se kot stranski učinek IGK lahko pojavi zavora rasti. Odmerek zdravila, pri katerem nastopi zavora rasti, je odvisen od vrste zdravila in njegove biorazpoložljivosti. Uporaba nizkih odmerkov IGK je varna. Le izjemoma se zavora rasti pojavi že ob običajnem odmerku. Morda sta posledica zdravljenja z IGK tudi čezmerna prehranjenost in debelost, ki ju zasledimo zlasti pri deklicah in ženah z astmo (6, 7). Namen predstavljene raziskave je bil ugotoviti, kakšen je vpliv daljšega zdravljenja z nizkim odmerkom flutikazon propionata (FP) na rast in telesno težo otrok, starih 6–24 mesecev.

Preiskovanci in metode

Prospektivno 12-mesečno raziskavo je zaključilo 26 parov dojenih otrok, ki so ob rojstvu tehtali vsaj 3000 g. Ob vključitvi v raziskavo so bili stari od 6 do 24 mesecev. Vsi so bili izključno dojeni 6 mesecev. V skupini A so bili otroci z blago persistentno astmo, ki so se prvič zdravili z IGK. Blagi znaki astme so se pojavljali več kot enkrat tedensko, a ne vsak dan; nočna poslabšanja pa so starši opazili manj kot dvakrat mesečno. Spremljali so jih s pomočjo merjenja frekvence dihanja v spanju. Kot blago poslabšanje so ocenili do 50-odstotno povečanje otrokove normalne frekvence dihanja. V dispanzerju smo diagnozo potrdili s pomočjo poskusa z bronhodilatatorjem, akutna poslabšanja pa smo spremljali s pomočjo merjenja nasičenosti hemoglobina s kisikom (SpO_2) s pulznim oksimetrom. Vsi otroci iz skupine A so redno dvakrat dnevno vdihovali 100 μ g FP. Skupino B smo sestavili tako, da smo vsakemu otroku iz skupine A izbrali par: to je zdravega otroka istega spola, rojenega največ sedem dni pred ali za otrokom iz skupine A. V vsaki skupini je bilo 17 dečkov in 9 deklic. Otroci iz skupine A so poleg FP po potrebi vdihovali olajševalac. Vsake tri mesece od prvega dne raziskave dalje smo v dispanzerju preverjali telesno težo in telesno višino. Meritve je opravljal vedno isti preiskovalec in na isti merilni napravi. Otroka iz para sta meritve vedno opravila istega dne. Spremljali smo tudi spreminjanje telesne teže in višine v šestmesečnem obdobju pred raziskavo. Podatke smo pridobili iz otrokove dokumentacije.

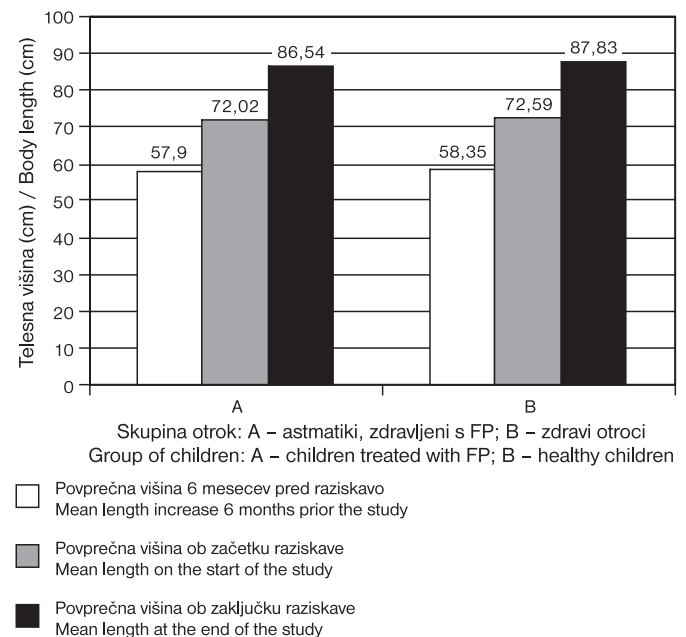
Za potrditev razlik med skupinama je bil uporabljen parni t-test. Za statistično značilno je bila določena vrednost $p < 0,05$. Podatki so bili obdelani na osebem računalniku v programski aplikaciji SPSS 10.0.

Rezultati in razpravljanje

V prospektivno raziskavo je bilo vključenih 30 parov otrok. Zaključilo jo je 26 parov. Pri treh parih (10%) je bila raziskava

prekinjena, ker je bila diagnoza astme ovržena in zdravljenje ni bilo potrebno. Starši otroka iz četrtega para so sodelovanje odpovedali. V dveh po spolu in starosti enakih skupinah so prevladovali dečki (65,4%), ki običajno za astmo obolevajo dvakrat pogosteje kot deklice (8). Preiskovanci so bili stari 6 do 24 mesecev (povprečna starost 9 mesecev). Za spremljanje rasti in telesne teže otrok te starosti, zdravljenih z IGK-FP, smo se odločili zato, ker je znan neugoden vpliv IGK na rast. Večina dosedanjih raziskav o zavori rasti pa je bila opravljena pri otrocih, starih 5 in več let (5, 9). Znano je tudi, da je tako pri dečkih kot tudi pri dekletih incidenca astme najvišja prav v prvem letu življenja (10). Prevalenca bolezni pa je največja v predšolskem obdobju (11).

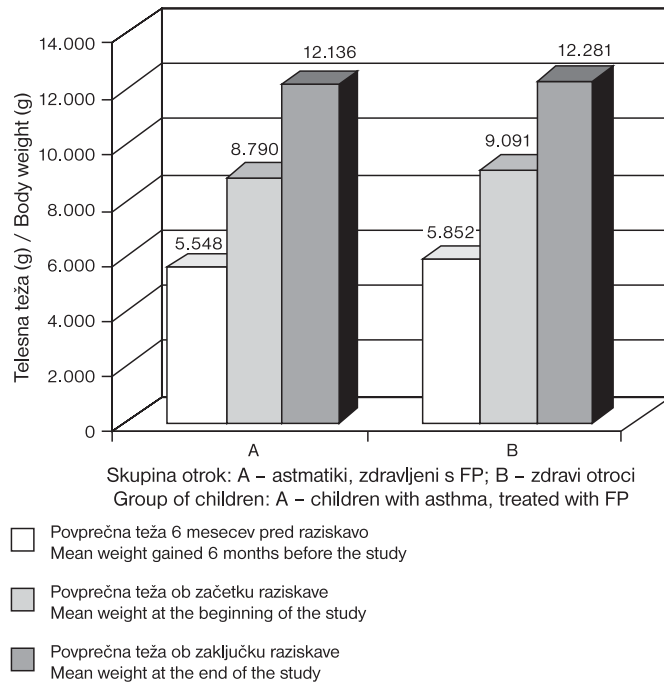
Retrospektivna analiza spremljanja rasti v šestmesečnem obdobju pred samo raziskavo je pokazala, da se je v tem obdobju višina otrok iz skupine A zvečala povprečno za 14,12 cm, medtem ko se je višina otrok iz skupine B zvečala povprečno za 14,24 cm. Razlika med skupinama v povprečnem zvišanju telesne višine (0,12 cm) v tem obdobju ni statistično pomembna ($p > 0,05$) (sl. 1). Telesno težo so v tem obdobju hitreje pridobivali otroci iz skupine A, saj je bil povprečni porast telesne teže v tej skupini za 3 g večji kot v skupini B ($p > 0,05$) (sl. 2).



Sl. 1. Povprečno zvečanje telesne višine v šestmesečnem obdobju pred raziskavo in med raziskavo.

Figure 1. Mean length increase in 6-months period prior to the study and during the 12-months period parallel group trial.

V obdobju 12-mesečne raziskave se je višina otrok iz skupine A, ki so bili zdravljeni z nizkim odmerkom FP, zvečala povprečno za $14,52 \pm 2,1$ cm, višina otrok iz skupine B pa se je zvečala za $15,24 \pm 2,2$ cm. V prvem letu zdravljenja je bila dosežena višina otrok, zdravljenih s FP, za $0,72 \pm 0,1$ cm manjša od višine zdravih otrok. Razlika med skupinama ni statistično značilna ($t = -1,06$; $p = 0,30$; DF: 24) (sl. 1). Podobni so rezultati raziskav, opravljenih pri otrocih, starih 5 in več let, pri katerih je bila razlika v srednji višini med skupinama od 0,7 do 1,4 cm (12, 13). Vpliv IGK na rast naj bi bil največji prav v prvem letu zdravljenja, kasneje naj bi izzvenel, saj otroci, zdravljeni več let, dosežejo normalno telesno višino za odrasle (9, 14). Naša raziskava je pokazala, da je bila razlika med skupinama v srednji višini največja v prvem četrletju, ko je znašala 0,26 cm,



Sl. 2. Povprečni porast telesne teže v šestmesečnem obdobju pred raziskavo in v obdobju raziskave.

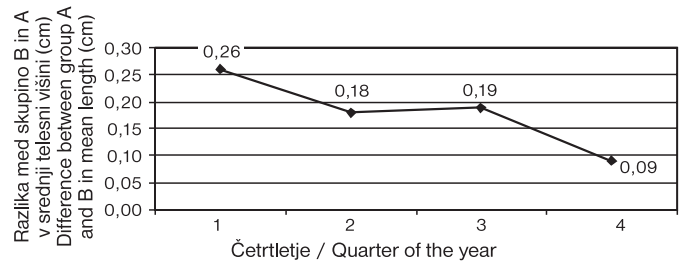
Figure 2. Mean weight gained in 6-months period before the study and during the study.

najmanjša pa v zadnjem četrletju, ko je znašala 0,09 cm (sl. 3). Lahko torej sklepamo, da je daljše neprekinjeno zdravljenje z IGK za otroka varnejše, saj se vpliv na rast s časom zmanjšuje. Zavora rasti je poleg trajanja zdravljenja odvisna tudi od višine odmerka in števila odmerkov. Pri zelo redkih otrocih se lahko zavora rasti pojavi že pri običajnem odmerku IGK (5, 15). Raziskava je potrdila, da je neugoden vpliv nizkega odmerka zdravila na rast v prvem letu zdravljenja nepomemben. Nizki odmerki IGK so torej varni, kljub temu pa je nujno potrebno spremljati rast pri vsakem otroku, ki ga zdravimo z IGK.

Povezava med astmo in debelostjo je bila predmet številnih raziskav. Večina jih je dokazala, da sta boleznini povezani zlasti pri deklicah in odraslih ženah (6, 16). Ali je astma vzročna ali posledično povezana s čezmerno prehranjenostjo in debelostjo, ostaja nepojasnjeno. Kot enega možnih vzrokov navajajo tudi zdravljenje z IGK (17). Statistično pomembnega vpliva zdravljenja z nizkimi odmerki IGK na pridobivanje telesne teže s predstavljenimi raziskavo nismo uspeli potrditi, saj je bil povprečni porast telesne teže po enem letu zdravljenja v skupini A le za 156 g večji kot v skupini B ($t = 0,29$; $p = 0,77$; $DF: 24$) (sl. 2). Na podlagi tega lahko sklepamo, da obstajajo drugi, pomembnejši vzroki za čezmerno prehranjenost otrok z astmo.

Zaključki

Daljšo, neprekinjeno zdravljenje astme z nizkim odmerkom IGK (100 µg FP dvakrat dnevno) je za otroke varno kljub vplivu zdravila na rast. Zavora rasti je največja na začetku zdravljenja in se ob daljšem zdravljenju zmanjšuje. Prav zato je pomembno, da zdravljenje poteka brez prekinitev, kajti vsak po-



Sl. 3. Spreminjanje razlike v srednji višini med skupino A in B v obdobju raziskave.

Figure 3. Changes of mean height difference during the study.

noven začetek zdravljenja zveča stopnjo zavore rasti. Zdravilo zanemarljivo vpliva na pridobivanje telesne teže.

Zahvala

Avtorica se zahvaljuje Sonji Valič, dr. med., za statistično analizo in Alenki Bratina, dipl. med. sestri, za izvajanje meritev.

Literatura

- Kopriva S, Maček V, Župevc M, Kos M, Kopriva-Pirtovšek K. Epidemiologija astme pri otrocih v Sloveniji. Astma pri otroku. Ljubljana: Klinični center, Pediatrična klinika, Služba za pulmologijo; 2003. p. 7-17.
- Maček V. Diagnoza in diferencialna diagnoza astme. Astma pri otroku. Ljubljana: Klinični center, Pediatrična klinika, Služba za pulmologijo; 2003. p. 39-45.
- Sly M. Allergic disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 16th ed. Vol. 1. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. p. 664-80.
- Kern I. Patologija astme. Astma. Golnik: Klinika za pljučne bolezni in alergijo; 2000.
- Černelč M. Preventivna zdravila za zdravljenje astme pri otroku. Astma pri otroku. Ljubljana: Klinični center, Pediatrična klinika, Služba za pulmologijo; 2003. p. 95-101.
- Camargo CA Jr, Weiss ST, Zhang S, Willett WC, Speizer FE. Prospective study of body mass index, weight change, and risk of adult-onset asthma in women. Arch Intern Med 1999; 159: 2582-8.
- Von Kries R, Hermann M, Grunert VP, von Mutius E. Is obesity a risk factor for childhood asthma? Allergy 2001; 56: 318-22.
- Accetto M. Alergijska astma: patogeneza, klinična slika in diagnostika. Pediatrična alergologija. Ljubljana: Klinični center, Pediatrična klinika, Služba za alergologijo in revmatske bolezni; 2002. p. 93-101.
- The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide and nedocromil in children with asthma. N Engl J Med 2000; 347: 1054-63.
- Černelč M. Razvoj obstruktivnega sindroma v astmo. Astma pri otroku. Ljubljana: Pediatrična klinika; 1999.
- Knorr B, Franchi LM, Bizgaard F, Vermeulen JH, LeSovess P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. Pediatrics (serial on line) 2001 (citirano 21. februarja 2002); 108(3): (10 screens). Dosegljivo na: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/108/3/e48>.
- Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1715-9.
- Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. J Allergy Clin Immunol 1994; 93: 967-76.
- Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. N Engl J Med 2000; 343: 1064-9.
- Heuck C, Wolters OD, Kollerup G, Hansen M, Teisner B. Adverse effects of inhaled budesonide (800 µg) on growth and collagen turnover in children with asthma: a double-blind comparison of once-daily versus twice-daily administration. J Pediatr 1998; 133: 608-12.
- Shaheen SO, Sterne JA, Montgomery SM, Azima H. Birth weight, body mass index and asthma in young adults. Thorax 1999; 55: 396-402.
- Gennuso J, Epstein LH, Paluch RA, Cerny F. The relationship between asthma and obesity in urban minority children and adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med 1998; 152: 1197-200.