

# БЕЗОПАСНОСТЬ ИНГАЛЯЦИОННЫХ КОРТИКОСТЕРОИДОВ: НОВЫЕ ОТВЕТЫ НА СТАРЫЕ ВОПРОСЫ

*И.В. Смоленое*

*Кафедра клинической фармакологии Волгоградской медицинской академии*

Ингаляционные кортикостероиды (ИГК) используются в лечении бронхиальной астмы уже около 30 лет и составляют основу долговременной терапии этого заболевания [1, 2, 3]. ИГК способны уменьшать выраженность симптомов астмы [4], подавлять активность аллергического воспаления [5], снижать бронхиальную гиперреактивность [6], увеличивать показатели легочной функции [7], восстанавливать нормальную переносимость физических нагрузок [8], улучшать качество жизни больных и членов их семей [9], уменьшать число пропусков школы и работы [10]. Показано, что увеличение объема потребления ИГК пациентами с астмой приводит к значительному снижению числа обострений заболевания и госпитализаций [11].

Превосходство ИГК в клинической эффективности над другими группами противовоспалительных средств в настоящее время не вызывает сомнения. Однако сохраняются дискуссии относительно того, насколько рано необходимо начинать терапию этими препаратами. В значительной степени ответ на этот вопрос следует из наших сегодняшних представлений о безопасности ингаляционных кортикостероидов.

Изучению безопасности ИГК в последние годы были посвящены сотни исследований. При этом основное внимание уделялось возможным системным побочным эффектам препаратов - угнетению функционального состояния надпочечников [12, 13], снижению скорости линейного роста детей [14], влиянию на структуру костной ткани и маркеры остеогенеза [15], воздействию на метаболизм липидов [16], риску развития синдрома Кушинга [17]. Местные побочные эффекты, обусловленные влиянием ИГК на кожу и слизистые дыхательных путей (периоральный дерматит, кандидоз полости рта, дисфония, першение в горле и кашель после ингаляции), также привлекали внимание исследователей [18].

Убедительно доказано, что долговременная терапия ИГК не приводит к значимому изменению структуры костной ткани, не влияет на липидный обмен, состояние иммунной системы, не повышает риск развития субкапсулярной катаракты. Однако сохраняются вопросы, касающиеся потенциального воздействия ИГК на скорость линейного роста детей и состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

## **Влияние ИГК на скорость линейного роста детей**

Несмотря на большое количество публикаций, касающихся влияния ИГК на скорость линейного роста, до сих пор не существует едино-

го мнения относительно методологии проведения подобных исследований. Опубликованные работы сильно различаются по дизайну, выбору препаратов и режимов их дозирования, длительности наблюдения, способам изменения роста детей. Кроме того, достаточно широко варьируют и критерии отбора пациентов - их возраст, пол, тяжесть астмы, наличие сопутствующих заболеваний, иная одновременно проводимая терапия, в том числе прием системных кортикостероидов. Очевидно, что при наличии такого числа факторов неопределенности делать однозначные заключения о влиянии лекарственных средств на рост детей достаточно сложно.

В одном из недавних номеров *European Respiratory Journal* J. Price и соавт. [19] впервые был представлен полный перечень факторов, которые могут оказывать непосредственное влияние на скорость линейного роста ребенка и неизбежно должны учитываться при проведении подобных исследований. К числу таких факторов относят возраст ребенка, пол, вес при рождении, этническую группу, характер питания, социально-экономический статус, наличие ряда врожденных заболеваний, психосоциальных деприваций, экспозиции табачного дыма, а также прием системных и использование топических кортикостероидов. Важным является учет сезонных и циркадианных колебаний роста, ростовых скачков, возникающих в определенные возрастные периоды (особенно в пубертате). У больных с астмой существенное влияние на скорость роста оказывают такие факторы, как возраст возникновения первого эпизода свистящего дыхания, тяжесть симптомов астмы и степень контроля над заболеванием.

J. Price и соавт. [19] сформулирован также минимальный перечень требований к исследованиям, оценивающим влияние лекарственных средств на скорость линейного роста у детей. Эти требования включают:

- минимальная продолжительность исследования > 12 месяцев с 6-месячными периодами наблюдения до начала (run-in) и после завершения (follow up) терапии изучаемым препаратом, что позволяет избежать влияния ростовых скачков и сезонных колебаний роста у детей на получаемые результаты;
- измерение роста подготовленным исследователем с использованием метода стадиометрии (stadiometry);
- обязательный учет факторов, оказывающих влияние на скорость роста;
- наличие контрольной группы.

При этом в зависимости от характера контрольной группы все исследования могут быть классифицированы на 4 типа:

1-й тип - сравнение с плацебо (данный дизайн исследования рекомендован FDA). При этом существуют этические и статистические ограничения для подобных исследований, поскольку они могут включать только больных с легкой или среднетяжелой астмой. Выбывание больных из группы плацебо вследствие развития обострений приводит к нарушению сопоставимости групп по тяжести заболевания.

2-й тип - сравнение с нестероидными средствами для одновременной терапии астмы (кромонами или  $\beta_2$ -агонистами длительного действия), не оказывающими прямого влияния на скорость линейного роста. Данный тип исследований также применим только для больных с легкой/среднетяжелой астмой. Кроме того, в группе пациентов, получающих нестероидные препараты, чаще развиваются обострения астмы, что требует более частого назначения курсов системных кортикостероидов.

3-й тип - сравнение нескольких ингаляционных кортикостероидов между собой. Данный дизайн может применяться у пациентов с тяжелой астмой. Он позволяет выбрать из нескольких ИГК тот, который обладает наименьшим влиянием на скорость роста. Однако данный дизайн не позволяет оценить абсолютное влияние конкретного препарата на линейный рост пациента.

К недостатку всех этих типов исследований относится тот факт, что дети на протяжении не менее 12 месяцев должны получать фиксированную дозу ИГК. В реальной практике доза препаратов титруется в зависимости от достигнутого эффекта. Это может привести к тому, что часть больных будет получать неадекватную, часто более высокую, чем необходимо, дозу топического стероида. Этот факт сам по себе может приводить к повышению риска развития системных эффектов препаратов и их более существенному влиянию на скорость линейного роста детей. Для того чтобы избежать данной проблемы, был предложен 4-й тип исследований - наблюдательные исследования "реальной жизни". Доза ИГК в рамках этих исследований может изменяться в зависимости от клинической ситуации. В подобных исследованиях в качестве конечных точек рассматриваются не только скорость линейного роста ребенка, но и конечный рост, которого достигает пациент.

Той же группой авторов [20] был проведен критический обзор публикаций, посвященных влиянию ИГК на показатели линейного роста детей. В 4 базах данных (Medline, Embase, Derwent Drug File и Biosis Previews) за период с 1966 по 2001 г. было найдено 362 публикации по данной тематике. При этом 344 исследования (95%) было исключено из дальнейшего анализа, поскольку они не удовлетворяли минимальным критериям качества (длительность не менее 12 месяцев, использование стадиометрии,

наличие контрольной группы). При этом три исследования были классифицированы как относящиеся к 1-му типу, пять - к 2-му, три - к 3-му и девять - к 4-му типу (два исследования соответствовали критериям 2 различных типов).

В одном [21] из трех отобранных плацебо контролируемых исследований (тип 1) было показано, что скорость роста детей с легкой астмой была сходной при назначении плацебо и ИГК (табл. 1). Напротив, в двух других исследованиях [22,23] были выявлены существенные различия между группами, при этом дети, получающие плацебо, росли быстрее, чем дети, которым были назначены ИГК. Интересным представляется факт, что флутиказона пропионат (ФП) - препарат, обладающий наименьшей биодоступностью и наилучшим соотношением эффективность/безопасность, в дозах 100 и 200 мкг/сутки продемонстрировал отсутствие влияния на линейный рост детей.

Результаты трех [23, 26, 27] из пяти исследований, отнесенных к типу 2 (табл. 3), свидетельствуют, что дети, получавшие терапию ингаляционными кортико стероидами, росли чуть медленнее, чем те, которым были назначены нестероидные противовоспалительные препараты (различия 1,3 - 1,4 см в год). В двух других исследованиях [24, 25] не было установлено достоверных различий в скорости роста между детьми, лечившимися флутиказона пропионатом в дозе <200 мкг/сут и кромогликатом натрия. При этом будесонид оказывал более выраженное влияние на линейный рост детей, чем флутиказона пропионат. Снижение роста детей было также отмечено во всех исследованиях, включавших беклометазона дипропионат (БДП).

Изучению влияния различных ИГК на рост детей (тип 3) посвящено три исследования [24, 28, 29]. Несомненным недостатком двух из них является то, что они включали детей, находящихся в пубертатном периоде, что могло оказать определенное влияние на получаемые результаты (табл. 2). В этих работах проводилось сравнение флутиказона пропионата с будесонидом и БДП. Во всех исследованиях показано, что ФП оказывает меньшее влияние на линейный рост пациентов, хотя различия не достигали порога, свидетельствующего о существенной клинической значимости (1 см в год).

При анализе исследований "реальной жизни", отнесенных к 4-му типу, было установлено, что ни один из ингаляционных кортикостероидов не оказывает влияния на конечный рост пациентов [30-38].

Таким образом, можно сделать вывод о том, что ИГК при назначении в средних и высоких дозах способны уменьшать скорость линейного роста детей с астмой в среднем на 0,8-1,3 см в год. Данный феномен проявляется преимущественно в первые два года лечения [20]. Существуют достоверные различия между ингаляционными кортикостероидами по способности влиять на линейный рост детей, при этом флутика-

зона пропионат в дозах 100 и 200 мкг/сутки оказывает наименьшее воздействие на величину данного показателя. Долговременная и краткосрочная терапия ингаляционными кортикостероидами не оказывает влияния на конечный рост пациентов.

### **Влияние ИГК на функциональное состояние надпочечников**

Уровень кортизола в плазме поддерживается секрецией надпочечников и регулируется адренкортикотропным гормоном (АКТГ). В течение дня уровень кортизола колеблется в диапазоне 100-300 нмоль/л. Ночью происходит выброс АКТГ, приводящий к утреннему возрастанию плазменной концентрации кортизола до 1000 нмоль/л. Существуют индивидуальные различия во времени, когда отмечается максимальная активность надпочечников, но обычно пик концентрации кортизола приходится между 6 и 10 часами утра.

Для оценки функции надпочечников используются различные методы. Однократное определение уровня сывороточного кортизола в утренние часы традиционно используется в качестве скрининга для выявления угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Однако существует вероятность, что утренний подъем концентрации кортизола может быть пропущен, особенно если он возникает после 8 часов утра. Измерение уровня кортизола в сыворотке в ночное время позволяет оценить базальную секрецию надпочечников, однако физиологическое значение этого показателя не вполне ясно [39].

Наиболее удобным и информативным тестом, применяемым для определения функции надпочечников, считается проба с кортикотропином [40]; при этом результат теста считается нормальным, если отмечается возрастание уровня кортизола в плазме на 220 нмоль/л или регистрируется пик кортизола > 500 нмоль/л.

Многочисленными исследованиями показано, что назначение ингаляционных кортикостероидов в низких и средних дозах не оказывает влияния на уровень кортизола в утренние часы [41-44]. При использовании высоких доз ИГК показано умеренное снижение кортизола, которое менее выражено при применении флутиказона пропионата, чем беклометазона [45].

В ряде исследований показано статистически достоверное снижение ночного уровня кортизола в моче или крови при назначении 400 мкг/сут беклометазона [46], однако клиническое значение этих находок неясно.

В июне 2002 года впервые было описано 4 случая развития острого надпочечникового криза у больных астмой [47], длительно получавших высокие дозы ингаляционных кортикостероидов (1 взрослый и 3 детей 7-9 лет).

Клинические случаи, описывающие развитие надпочечникового криза у детей, достаточно похожи. Трое детей со среднетяжелой астмой в течение длительного времени (от 5 месяцев до 5 лет) получали новые лекарства и новости фармакотерапии, 2/2002

чали высокие дозы ингаляционных кортикостероидов (беклометазона дипропионат 2000 мкг/сут, флутиказона пропионат 500-2000 мкг/сут). Основанием для назначения ИГК явился вариант заболевания, охарактеризованный как "сложная для контроля астма" (difficult-to-control asthma). Во всех случаях больные обратились за медицинской помощью в связи с развитием судорог на фоне гипогликемии (уровень глюкозы в крови составлял 1,3-1,8 ммоль/л). Один из этих пациентов поступал в коме. Внутривенное введение глюкозы и системных кортикостероидов во всех случаях привело к быстрому улучшению состояния детей. Исследование на уровень кортизола выявило низкий для подобного критического состояния уровень, при этом содержание в крови инсулина, лактата, мочевины и аминокислот было нормальным. Проведение пробы с кортикотропином позволило сделать заключение о наличии вторичной супрессии надпочечников. При этом двое детей не получали системных кортикостероидов до обращения к врачу в течение предшествующего года, один пациент принимал преднизолон в дозе 20 мг в сутки на протяжении 15 дней за последний год.

Авторами [47] делается вывод о возможной связи между приемом высоких доз ИГК и развитием надпочечникового криза. Развитие гипогликемии объясняется снижением запасов гликогена в печени, а также усилением гипогликемического эффекта инсулина в условиях дефицита кортизола.

Из представленных клинических случаев не вполне понятно, что послужило основанием для назначения столь высоких доз ИГК детям со среднетяжелой астмой, которые на протяжении предшествующего года не отмечали развития тяжелых обострений заболевания (короткий курс преднизолона потребовался лишь 1 пациенту). При этом предписанная доза флутиказона пропионата существенно превышала не только официальные рекомендации компании-производителя (до 400 мкг/сут), но и рекомендации международных согласительных документов [1,3].

Клинические проявления острого надпочечникового криза, описанного у 33-летнего мужчины, были иными, чем у детей [47]. Он обратился с жалобами на повышенную утомляемость, потливость, снижение переносимости физических нагрузок. Мужчина также страдал "сложной для контроля" (difficult-to-control) астмой и на протяжении предшествующих 3 лет получал флутиказона пропионат в дозе 1000-2000 мкг/сут. За это время он не принимал системных кортикостероидов. Пиковая скорость выдоха (ПСВ) находилась в диапазоне 500-720 л/мин. Пациент являлся спортсменом и не мог тренироваться и выступать при более низких значениях ПСВ. При выполнении пробы с кортикотропином были выявлены низкий уровень базального кортизола (69 нмоль/л при норме > 200 нмоль/л) и недостаточное возрастание его уровня после стимуляции (до 256 нмоль/л при норме > 500 нмоль/л).

У больного произведена замена ингаляционного кортикостероида на будесонид и снижение дозы препарата до 800 мкг/сут. Спустя 3 недели он обратился к врачу с остро возникшими жалобами на тошноту, рвоту, боли в животе, утомляемость, головокружение. Его артериальное давление было 90/50 мм рт. ст. После введения гидрокортизона (20 мг/сут) самочувствие больного улучшилось, давление возросло до 120/80 мм рт. ст. Спустя 15 месяцев, при выполнении пробы с кортикотропином, у пациента было выявлено угнетение надпочечника вследствие применения экзогенных кортикостероидов.

Также не вполне понятно, для чего были назначены столь высокие дозы ИГК этому больному (у него отсутствовали обострения, требующие системной стероидной терапии, отмечались высокие показатели легочной функции). Вероятно, основанием для назначения ФП в дозе 1000-2000 мкг/сут явился аргумент, что пациент не может достаточно тренироваться и выступать при более низких значениях ПСВ. То есть ФП использовался не столько для контроля над астмой, сколько для улучшения спортивных достижений. Не совсем ясно, принимал ли больной какие-либо еще препараты (помимо системных стероидов), которые могли повлиять на функциональное состояние надпочечников.

Несмотря на возникающие вопросы, представленные клинические случаи заставляют задуматься о безопасности долговременной терапии высокими дозами ИГК. Вероятно, существуют пациенты, высокочувствительные к стероидной терапии. Назначение высоких доз ИГК таким лицам может обуславливать большую частоту развития системных побочных эффектов. До настоящего времени неизвестны признаки, на основании которых можно прогнозировать высокую чувствительность конкретного пациента к стероидам. Можно лишь заметить, что число таких больных крайне невелико (4 описанных случая на 16 миллионов пациенто-лет примене-

ния одного только флутиказона пропионата, начиная с 1993 года).

Ингаляционные кортикостероиды были и остаются краеугольной терапией персистирующей астмы у детей и взрослых. Безопасность долговременного применения низких и средних доз этих препаратов не вызывает сомнения. Длительное назначение высоких доз препаратов может приводить к системным эффектам, наиболее значимыми из которых являются замедление скорости линейного роста детей и угнетение функции надпочечников. Последние международные рекомендации по лечению бронхиальной астмы у взрослых и детей [1,2] предполагают назначение комбинированной терапии ингаляционными кортикостероидами и  $\beta_2$ -агонистами длительного действия во всех случаях, когда использование низких доз топических кортикостероидов не позволяет достигнуть эффекта. Целесообразность этого подхода подтверждается не только его более высокой эффективностью, но и лучшим профилем безопасности. Назначение высоких доз ингаляционных кортикостероидов (более 400 мкг/сут по ФП для детей и более 1000 мкг/сут для взрослых) целесообразно только при неэффективности комбинированной терапии. Вероятно, в этом случае решение об использовании высоких доз ИГК должно быть принято врачом-специалистом (пульмонологом или аллергологом). Целесообразно титрование дозы до наименьшей эффективной при достижении клинического эффекта. В случае долговременной терапии бронхиальной астмы высокими дозами ИГК необходимо проведение периодического мониторинга безопасности, который может включать измерение скорости линейного роста детей, а также определение уровня кортизола в утренние часы. В случае, если есть основания подозревать угнетение надпочечников, целесообразно проведение фармакологической пробы с кортикотропином.

## Литература

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. - Revised 2002.
2. Guidelines for Diagnosis and Management of Asthma -Update on Selected Topics 2002 // Public Health Service National Institute of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. - NIH Publication No. 02-5075. - June 2002.
3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. National Heart, Lung and Blood Institute. National Asthma Education Program. Expert Panel Report. // J. Allergy Clin Immunol. - 1991. - 88. - P. 425-534.
4. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. // N. Engl J. Med. - 2000. - 343. - P. 1054-1063.
5. Kristjansson S., Strannegard I.L., Peterson C, Enander I., Wennergren G. Urinary eosinophil protein X in children with atopic asthma: a useful marker of anti-inflammatory treatment. *Hi. Allergy Clin. Immunol.*- 1996,- 97. - P. 1179-1187.
6. Van Essen-Zandvliet E.E., Hughes M.D., Waalkens H.J. et al. Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. // *Am. Rev. Respir. Dis.* - 1992. - 146. - P. 547-554.
7. 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. - P.1064-1069.
8. Jonasson G., Carlscn K.H., Hultquist C Low-dose budesonide improves exercise-induced bronchospasm in school children. // *Pediatr Allergy Immunol.* - 2000. - 11. - P. 120-125.
9. Mahajan P., Pearlman D., Okamoto L. The effect of fluticasone propionate on functional status and sleep in children with asthma and on the quality of life of their parents. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1998. - 102. - P. 19-23.
10. Weiss K. The impact of pharmacologic therapy on the costs of asthma. // *Allergy Proc.* - 1994. - 15. - P. 189-192.
11. Wennergren G., Kristjansson S., Strannegard I.L. Decrease in hospitalization for treatment of childhood asthma with increased use of anti-inflammatory treatment, despite an increase in the prevalence of asthma. // *J. Allergy Clin. Immunol.* - 1996. - 97. - P. 742-748.

12. Yiallourous P.K., Milner A.D., Conway E., Honour J.W. Adrenal function and high dose inhaled corticosteroids for asthma. // Arch. Dis Child. - 1997. - 76. - P. 405. - 410.
13. Hedlin G., Svedmyr J., Ryden A.C. Systemic effects of a short course of betamethasone compared with high-dose inhaled budesonide in early childhood asthma. // Acta Paediatr. - 1999. - 88. - P. 48 - 51.
14. Doull I.J.M., Freezer N.J., Holgate S.T., Doull I.J. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1995. - 151. - P. 1715-1719.
15. Martinati L.C., Bertoldo F., Gasperi E., Micclli S., Boner A.L. Effect on cortical and trabecular bone mass of different anti-inflammatory treatments in preadolescent children with chronic asthma. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1996. - 153. - P. 232 - 236.
16. Turpeinen M., Sorva R., Juntunen-Backman K. Changes in carbohydrate and lipid metabolism in children with asthma inhaling budesonide // J. Allergy Clin. Immunology. - 1991. - 88. - P. 384 - 389.
17. Priftis K., Everard M.L., Milner A.D. Unexpected side-effects of inhaled steroids: a case report. // Eur. J. Paediatr. - 1991. - 150. - P. 448 - 449.
18. Dubus J.C., Marguet C., Deschildre A. Et al. Local side effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age and device. // Allergy. - 2001. - 56. - P. 944 - 948.
19. Price J., Hindmarch P., Hughes S., Efthimiou J. Evaluating the effects of asthma therapy on childhood growth: principles of study design. // Eur Respir. J. - 2002. - 19. - P. 1167-1178.
20. Price J., Hindmarch P., Hughes S., Efthimiou J. Evaluating the effects of asthma therapy on childhood growth: what can be learnt from the published literature. // Eur Respir. J. - 2002. - 19. - P. 1179 - 1193.
21. Allen D.B., Bronsky E.A., LaForce C.F., Nathan R.A., Tinkelman D.G., Vandewalker M.C. Growth in asthmatic children treated with fluticasone propionate. // J. Paediatr. - 1998. - 132. - P. 472 - 477.
22. Jonasson G., Garlsen K-H., Jonasson C, Mowinckel P. Low-dose inhaled budesonide once or twice daily for 27 months in children with mild asthma. // Allergy. - 2000. - 55. - P. 740 - 748.
23. Simons E.R. and Canadian Beclomethasone Dipropionate-Salmeterol Xinafoate Study Group. A comparison study of beclomethasone, salmeterol, and placebo in children with asthma. // N. Engl. J. Med. - 1997. - 337. - P. 1659 - 1665.
24. 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. - 2000. - 85. - P. 652 - 657.
25. Price J.F., Russell G., Hindmarsh P.C., Weller P., Heaf D.P., Williams J. Growth during one year of treatment with fluticasone propionate or sodium cromoglycate in children with asthma // Paediatr Pulmonol. - 1997. - 24. - P. 178 - 186.
26. Tinkelman D.G., Reed C.E., Nelson H.S., Offord K.P. Aerosol beclomethasone dipropionate compared with theophylline as primary treatment of chronic, mild to moderate severe asthma in children // Pediatrics. - 1993. - 92. - P. 64 - 77.
27. Verberne A., Frost C, Roorda R.J., Kerrebijn K.F. One year treatment with salmeterol compared with beclomethasone in children with asthma. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 1997. - 156. - P. 688 - 695.
28. De Benedictis F.M., Medley H.V., Williams L. Long term study to compare safety and efficacy of fluticasone propionate (FP) with beclomethasone dipropionate (BDP) in asthmatic children. // Eur. Respir. J. - 1998. - 12. - Suppl. 28. - 142S.
29. Rao R., Gregson R.K., Jones A.C., Miles E.A., Campbell M.J., Warner J.O. Systemic effects of inhaled corticosteroids on growth and bone turnover in childhood asthma: a comparison of fluticasone with beclomethasone. // Eur. Respir. J. - 1999. - 12. - P. 87 - 94.
30. 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. - P. 1064 - 1069.
31. Silverstein M.D., Yundinger J.W., Reed C.E. et al. Attained adult height after childhood asthma: Effect of glucocorticoid therapy. // J. Allergy Clin. Immunol. - 1997. - 99. - P. 466 - 474.
32. Inoue T., Doi S., Takamatsu I., Murayana N., Kameda M., Toyashima K. Effect of long-term treatment with inhaled beclomethasone dipropionate on growth of asthmatic children. // J. Asthma. - 1999. - 36. - P. 159 - 164.
33. Larsson L., Norjavaara E., Gerhardsson de Verdier M., Lindmark B. Asthma, steroids and adult height. // Am. J. Respir. Crit Care Med. - 2000. - 161. - A774.
34. Van Bever H.P., Desager K.N., Lijssens N., Weyler J.J., Du Caju M.V.L. Does treatment of asthmatic children with inhaled corticosteroids affect their adult height? // Paediatr Pulmonol. - 1999. - 27. - P. 369 - 375.
35. Agertoft L., Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. // Resp. Med. - 1994. - 88. - P. 373 - 381.
36. Skoner D.P., Welch M., Tinkleman D., Bagchi P., Raudenbush M.A., Banerji D. Inhaled corticosteroid-induced growth retardation in asthmatic children in a real world setting. // J. Allergy Clin Immunol. - 1999. - 103. - S. 61.
37. Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma // N. Engl. J. Med. - 2000. - 343. - P. 1054 - 1063.
38. Skoner D.P., Szefer S.J., Welch M., Walton-Bowen K., Cruz-Rivera M., Smith J.A. Longitudinal growth in infants and young children treated with budesonide inhalation suspension for persistent asthma. // J. Allergy Clin. Immunol. - 2000. - 105. - P. 259 - 268.
39. Konig P. Evidence for Benefits of Early Intervention With Non-Steroidal Drugs in Asthma. // Ped. Pulm. - 1997. - S. 15.-34-39.
40. Crowley S., Hindmarsh P.C., Holownia P. et al. The use of low doses of ACTH in the investigation of adrenal function in man. // J. Endocrinol. - 1991. - 130. - 425 - 429.

Таблица 1

Краткая характеристика и основные результаты исследований, посвященных влиянию ингаляционных кортикостероидов на рост детей (сравнение с плацебо)

Автор	Режим терапии / число пациентов	Тяжесть астмы	Возраст и пол пациентов	Критерии отбора по росту	Допускаемая терапия	Основные результаты
Allen [21]	ФП 100 мкг/сут (n=85); ФП 200 мкг/сут (n=96), плацебо (n=87)	Легкая - среднетяжелая (ОФВ <sub>1</sub> >60%)	Мальчики 4-11 лет, девочки 4-9 лет (до пубертата)	Перцентильный коридор 5-95%	До 2 курсов системных стероидов, сальбутамол по необходимости	Нет достоверных межгрупповых различий в скорости роста. Различия в скорости роста составили - 0,21 и - 0,42 см для ФП в дозах 100 и 200 мкг/сут соответственно по сравнению с плацебо
Jonasson [22]	Будесонид 100 или 200 мкг/сут (n=68) и плацебо (n=21)	Легкая	7-16 лет	Не определено	Тербуталин по необходимости, до 2 курсов системных стероидов за 6 месяцев	Достоверное снижение скорости линейного роста при назначении будесонида по сравнению с плацебо у детей 7-11 лет (различия между группами на 1,09-1,49 см в год, p<0,001)
Simons [23]	БДП 400 мкг/сут (n=67), сальметерол 100 мкг/сут (n=58) и плацебо (n=55)	Легкая - среднетяжелая (ОФВ <sub>1</sub> >70%)	6-14 лет	Не определено	Кромоны, теофиллины, сальбутамол по необходимости	Достоверное снижение линейного роста при назначении БДП (3,96 см в год) по сравнению с плацебо (5,04 см в год, p=0,018)

Таблица 2.

Краткая характеристика и основные результаты исследований, посвященных влиянию ингаляционных кортикостероидов на рост детей (сравнение различных ингаляционных кортикостероидов)

Автор	Режим терапии / число пациентов	Длительность исследования	Тяжесть астмы	Возраст и пол пациентов	Допускаемая терапия	Основные результаты
DE BENEDICTIS [28]	ФП 200 мкг/сут (n= 137); БДП 200 мкг/сут (n= 140)	12 месяцев	Среднетяжелая (требующая терапии ФП 100-200 мкг/сут)	Мальчики 4-11 лет, девочки 4-9 лет, до наступления пубертата	Кромоны, ксантины и бета-агонисты; системные стероиды по необходимости	Скорость роста на фоне ФП достоверно выше, чем на фоне БДП (5,01 и 4,10 см в год, p<0,001)
KANNISTO [24]	ФП 200 мкг/сут (n=11); будесонид 400 мкг/сут (n= 12); кромоны (n=9)	12 месяцев (плюс предшествующие 12 месяцев)	Больные не требовали системной или ингаляционной стероидной терапии за последние 12 месяцев	5,5-14,7 лет	Не указаны	Скорость роста достоверно снижается при назначении будесонида (-0,23, p<0,01), но не изменяется на фоне терапии ФП (-0,03) или кромоном (-0,09). Будесонид оказывает большее влияние на рост, чем ФП (p<0,05)
RAO [29]	ФП 200 мкг/сут (n=15); БДП 400 мкг/сут (n=8)	20 месяцев	Среднетяжелая	5-10 лет, до пубертатного периода	Кромогликат натрия	Значимые различия в скорости роста на фоне БДП и ФП (4,94 и 5,75 см в год)

Краткая характеристика и основные результаты исследований, посвященных влиянию ингаляционных кортикостероидов на рост детей (сравнение с нестероидными средствами для долговременной терапии астмы)

Автор	Режим терапии / число пациентов	Тяжесть астмы	Возраст и пол пациентов	Допускаемая терапия	Основные результаты
KANNISTO [24]	ФП200мкг/сут(n=11); будесонид 400 мкг/сут (n=12); кромоны (n=9)	Пациенты не требовали назначения системных и ингаляционных кортикостероидов за последние 12 месяцев	5,5 - 14,7 лет	Не указана	Скорость роста снижается достоверно при назначении будесонида (SDS -0,23, p<0,01) по сравнению с исходным значением, но не изменяется на фоне терапии ФП (-0,03) или кромонами (-0,09). Будесонид оказывает большее влияние на рост, чем ФП (p<0,05)
PRICE [25]	ФП 100 мкг/сут (n=34); кромогликат натрия (n=26)	Персистирующая астма, недостаточно контролируемая применением сальбутамола по необходимости	4-10 лет, до пубертата	Используются только контролирующие препараты	Скорость роста на 0,5 см в год ниже при использовании ФП. Нет достоверных различий в скорости роста. Перцентильное распределение по росту пациентов в начале и по завершении исследования не изменилось
SIMONS [23]	БДП 400 мкг/сут (n=67); сальметерол 100 мкг/сут (n=58); плацебо (n=55)	Легкая - среднетяжелая (ОФВ <sub>1</sub> >70%)	6-14 лет	Кромоны, теофиллин, сальбутамол по необходимости	Достоверное снижение скорости роста на фоне БДП (3,96 см в год) по сравнению с сальметеролом (5,40 см в год, p=0,004)
TINKELMAN [26]	БДП 336 мкг/сут (n=77); теофиллин (n=68)	Легкая - среднетяжелая (ОФВ <sub>1</sub> >50%)	6-17 лет	Бета-агонисты по необходимости, пероральные кортикостероиды (до 10 дней за любой 90-дневный период)	Более низкая скорость роста при использовании БДП по сравнению с теофиллином (4,2 и 5,5 см в год соответственно, p=0,005)
VERVERNE [27]	БДП 400 мкг/сут (n=32); сальметерол 100 мкг/сут (n=25)	Легкая - среднетяжелая (ОФВ <sub>1</sub> 55-90%)	6-16 лет	Сальбутамол по необходимости, пероральные кортикостероиды (< 3 курсов за 3-месячный период)	Более низкая скорость роста при использовании БДП по сравнению с сальметеролом (4,7 и 6,1 см соответственно, p=0,007)