

تأثیر مصرف کورتیکواستروئیدهای استنشاقی بر روی رشد قدی کودکان ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به آسم

دکتر کوروش محمدی^۱، دکتر محمدحسن کشاورز^۲، دکتر شهرام زارع^۳

^۱ استادیار گروه اطفال، ^۲ متخصص کودکان و نوزادان، ^۳ دانشیار گروه پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان

مجله پزشکی هرمزگان سال پانزدهم شماره اول بهار ۹۰ صفحات ۲۵-۱۶

چکیده

مقدمه: کورتیکواستروئیدهای استنشاقی به عنوان مؤثرترین داروهای ضد التهابی در درمان آسم مورد استفاده قرار می‌گیرند. لازم است از نظر عوارض بالقوه احتمالی آنها روی رشد قدی کودکان مبتلا به آسم تحقیقات لازم بعمل آید. هدف از این مطالعه ارزیابی اثر درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICSs) بر سرعت رشد قدی کودکان ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به آسم بود.

روش کار: در این کارآزمایی بالینی، ۷۰ کودک بیمار ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به آسم با شدت مداوم خفیف یا متوسط به عنوان گروه مورد و ۷۰ کودک سالم در همان مقطع سنی به عنوان گروه شاهد به صورت تصادفی انتخاب شدند. بیماران نیازمند به دریافت ICS به صورت کاملاً تصادفی در دو گروه ۳۵ نفری یکی دریافت‌کننده ۴۵۰ میکروگرم روزانه بکلومتازون و دیگری دریافت‌کننده ۲۵۰ میکروگرم روزانه فلوتیکازون قرار گرفتند. در طول ۱۸ ماه مطالعه از کودکان حاضر در مطالعه طی سه مرحله، اندازه‌گیری قد به صورت استاندارد بعمل آمد و نهایتاً اطلاعات حاصله با نرم افزار SPSS و آزمونهای T مستقل و کای اسکور و آنالیز واریانس برای داروهای تکراری مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: در این مطالعه، ۱۰۶ نفر پسر (۷۵٪) و ۳۴ نفر دختر (۲۴٪) شرکت کردند. میانگین سن کودکان 10.9 ± 1.35 سال بود که تفاوت معنی‌داری از لحاظ سن بین افراد سه گروه مشاهده نشد. میانگین رشد قد در ۶ ماه پس از مصرف ICSs در گروه بکلومتازون ۲/۲۶ سانتی‌متر و در گروه فلوتیکازون ۲/۹ سانتی‌متر و گروه کنترل ۲/۰۱ سانتی‌متر بود که تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. میانگین رشد قد پس از یک سال از مصرف ICS در گروه بکلومتازون ۶/۲۱ سانتی‌متر و در گروه فلوتیکازون ۶/۰۷ سانتی‌متر و در گروه کنترل ۵/۹۲ سانتی‌متر بود که اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد مصرف ممتد ۳ تا ۶ ماهه کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (بکلومتازون ۴۵۰ میکروگرم و فلوتیکازون ۲۵۰ میکروگرم روزانه) در درمان کودکان ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به آسم تأثیری منفی روی رشد قدی یک سال زمان مصرف ندارد.

کلیدواژه‌ها: آسم - بکلومتازون - فلوتیکازون - رشد

نویسنده مسئول:

دکتر محمدحسن کشاورز
بیمارستان کودکان - دانشگاه علوم

پزشکی هرمزگان

بندرعباس - ایران

تلفن: ۹۸۹۱۷۳۶۳۱۹۵+

پست الکترونیکی:

Soheil178@yahoo.com

دریافت مقاله: ۸۹/۳/۱۰ اصلاح نهایی: ۸۹/۷/۸ پذیرش مقاله: ۸۹/۶/۱۳

مقدمه:

می‌باشد که خود را به صورت حملات مکرر و متناوب سرفه، تنگی نفس، سنگینی قفسه سینه و ویژگی نشان می‌دهد (۱). آسم شایعترین بیماری مزمن کودکان بوده و بیش از ده درصد از جمعیت کودکان را مبتلا می‌سازد و از علل اصلی مراجعه کودکان به اورژانس، بستری در بیمارستان و غیبت از

آسم انسداد برگشت‌پذیر مجاری کوچک و بزرگ هوایی به علت افزایش حساسیت (airway hyper-responsiveness) به محرک‌های ایمنونولوژیک و غیرایمنونولوژیک مختلف

بیماران مبتلا به آسم مداوم خفیف یا متوسط که شرایط مطالعه را داشتند، در دو گروه مورد قرار گرفتند. در پایان ۶ ماه انتخاب بیماران ۶۳ نفر در گروه دریافت‌کننده بکلومتازون استنشاقی و ۵۵ نفر در گروه دریافت‌کننده فلوتیکازون استنشاقی به صورت کاملاً تصادفی قرار گرفتند.

به گروه اول بکلومتازون با دوز ۴۵۰ میکروگرم در روز و به دیگری فلوتیکازون با دوز ۲۵۰ میکروگرم در روز تجویز شد. بیماران دو گروه برای مدت ۲ تا ۶ ماه متوالی ICS دریافت کردند. علاوه بر آن بیماران مبتلا به آسم متوسط مداوم بتا آگونیست طولانی اثر (اسپری سالمترول دو پاف هر ۱۲ ساعت) و مبتلایان به آسم خفیف مداوم بتا آگونیست کوتاه اثر (اسپری سالبوتامول در مواقع نیاز) دریافت نمودند. مصرف همه انواع اسپری در بیماران با آسمیاری انجام پذیرفت. داروهای مورد استفاده: Beclomethason dipropionate (Clenile Spray) ۵۰ میکروگرم ساخته شده توسط شرکت سینا دارو (تحت لیسانس Chiesi Farmaceutica SPA ایتالیا) سه مرتبه در روز هر بار سه پاف جمعاً ۴۵۰ میکروگرم در روز و نیز داروی Fluticasone propionate (Flixotide Evohaler) ۱۲۵ میکروگرم ساخته شرکت GlaxoWellcome فرانسه دو مرتبه در روز هر بار دو پاف جمعاً ۲۵۰ میکروگرم در روز.

برای گروه شاهد، ۱۰۰ کودک ۶ تا ۱۲ ساله سالم از میان دانش‌آموزان دختر و پسر مقطع ابتدایی چهار منطقه مختلف شهر بندرعباس به صورت کاملاً تصادفی، انتخاب شدند.

حداقل حجم نمونه با رعایت معیارهای خروج از مطالعه و همکاری بیماران برای هر سه گروه ۳۵ نفر در نظر گرفته شد. از کودکان در گروههای مورد، برای هر مورد در دو نوبت اسپیرومتری (در ابتدا و ۶ تا ۸ هفته پس از شروع مطالعه) بعمل آمد. در طول مطالعه، به دلایل مختلف از جمله عدم مراجعه جهت پایش قد، عدم استفاده مداوم از دارو یا استفاده کمتر از ۳ ماه و یا تشدید بیماری و نیاز به ICS با دوز بالا و یا عدم کنترل آسم، بسیاری از بیماران از مطالعه خارج شدند و نهایتاً از نظر میزان افزایش رشد قد در یک سال ۷۰ بیمار در دو گروه مورد با ۷۰ نفر از گروه شاهد مورد مقایسه قرار گرفتند.

مدرسه است (۱). رویکرد اساسی در درمان آسم معطوف به کاهش التهاب مجاری هوایی با به حداقل رساندن مواجهه با محرک‌های محیطی التهاب‌زا، استفاده روزانه از داروهای ضدالتهابی کنترل‌کننده (controller) و کنترل شرایطی است که آسم را بدتر می‌کنند (۲). کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICSs) استاندارد طلایی و اولین خط درمان آسم با مهار التهاب مجاری هوایی از بروز تغییرات پاتولوژیک مضر غیرقابل بازگشت بیماری جلوگیری می‌کنند (۳).

تجویز کورتیکواستروئید اگزوزن بیش از نیاز طبیعی بدن می‌تواند با مهار هورمون رشد و تداخل در متابولیسم کلسیم منجر به سرکوب رشد شود (۳).

در برخی مطالعات مصرف ICSs همراه با اثر اولیه در کاهش رشد قد گزارش شده که با گذشت زمان این اثر کم می‌شود. با توجه به اینکه رشد طبیعی یک نشانه اساسی از سلامتی کلی کودک و قد یک شاخص مهم و قابل مشاهده از رشد است، عارضه بالقوه ناخواسته ICSs بر روی رشد بیشترین توجه پزشکان و والدین را به خود جلب کرده و ترس از توقف یا کاهش رشد منجر به بی‌توجهی به درمان آسم می‌گردد. بنابراین مناسب است مطالعاتی دقیق از اثرات بالقوه ICSs روی رشد کودکان صورت گیرد.

هدف این تحقیق ارزیابی اثرات استروئیدهای استنشاقی رایج در ایران بر میزان رشد طولی کودکان مبتلا به آسم بود.

روش کار:

در این مطالعه آینده‌نگر با روش کارآزمایی بالینی تصادفی در ابتدا ۱۱۸ کودک مبتلا به آسم ۶ تا ۱۲ ساله که از مهر لغایت اسفند ۱۳۸۷ به کلینیک آلرژی مراجعه کردند و تا آن زمان تحت درمان با ICSs نبودند و سایر شرایط حضور در مطالعه را داشتند، انتخاب شدند. مدت مطالعه بر روی هر بیمار ۱۲ ماه و کل زمان مطالعه ۱۸ ماه بود. کودکان مبتلا به آسم مراجعه‌کننده در ابتدای مطالعه توسط پزشک فوق‌تخصص آلرژی و ایمونولوژی مورد معاینه قرار گرفته و افراد مبتلا به هر گونه بیماری دیگر مؤثر بر رشد مشخص و از مطالعه خارج شدند.

توضیح داده شد و با رضایت کامل در مطالعه مشارکت نمودند.

اطلاعات بدست آمده در یک فرم ثبت گردید و تجزیه و تحلیل اطلاعات بوسیله نرم‌افزار آماری SPSS و آزمون‌های آماری t ، آنالیز واریانس و تجزیه و تحلیل داده‌های تکراری و کای اسکور صورت گرفت و $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج:

از مجموع ۱۴۰ نفر مورد مطالعه در سه گروه، ۱۰۶ نفر پسر (۷۵/۷٪) و ۳۴ نفر دختر (۲۴/۳٪) بودند، به تفکیک گروهها پسر ۲۷ نفر در گروه بکلومتازون، ۲۸ نفر در گروه فلوتیکازون و ۵۱ نفر در گروه کنترل و دختر ۸ نفر در گروه بکلومتازون، ۷ نفر در گروه فلوتیکازون و ۱۹ نفر در گروه کنترل حضور داشتند (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- مقایسه جنسیت در سه گروه بکلومتازون،

فلوتیکازون و گروه کنترل

جنسیت	بکلومتازون	فلوتیکازون	کنترل	کل
پسر	۲۷ (۷۷/۱٪)	۲۸ (۸۰٪)	۵۱ (۷۲/۹٪)	۱۰۶ (۷۵/۷٪)
دختر	۸ (۲۲/۹٪)	۷ (۲۰٪)	۱۹ (۲۷/۱٪)	۳۴ (۲۴/۳٪)
کل	۳۵ (۲۵٪)	۳۵ (۲۵٪)	۷۰ (۵۰٪)	۱۴۰ (۱۰۰٪)

تفاوت معنی‌دار آماری از لحاظ جنسیت افراد در بین سه گروه دیده نشد. میانگین سن افراد مورد مطالعه $7/30 \pm 1/09$ سال بود. میانگین سن بیماران در گروههای بکلومتازون، فلوتیکازون و گروه کنترل به ترتیب $7/20 \pm 1/16$ سال، $7/25 \pm 1/35$ سال و $7/48 \pm 0/89$ سال بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین سه گروه از نظر سن مشاهده نگردید. میانگین طول مصرف دارو در گروه بکلومتازون $4/84 \pm 1/12$ ماه و گروه فلوتیکازون $4/64 \pm 1/12$ ماه بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر طول مصرف دارو وجود نداشت. میانگین اندازه قد در ابتدای مطالعه در گروه بکلومتازون $123/66$ سانتیمتر، در گروه فلوتیکازون $124/51$ سانتیمتر و در گروه کنترل $124/54$ سانتیمتر است که تفاوت معنی‌داری در سه گروه وجود ندارد. میانگین اندازه قد ۶ ماه پس از شروع ICS در

قد کودکان مورد مطالعه در گروههای مورد و شاهد بوسیله قدسنج (استادیومتر) ثابت با دقت ۰/۱ سانتیمتر به روش استاندارد برای سه بار در طول مطالعه (شروع مطالعه، ۶ ماه و ۱۲ ماه پس از شروع مطالعه) اندازه‌گیری شد.

قد هر کودک به طور ایستاده و بدون کفش در حالی که پاشنه‌ها به هم چسبیده و پاشنه‌های پا، سرین، قسمت فوقانی پشت و ناحیه پس سری کاملاً مماس با سطح میله مدرج و بازوها به طور طبیعی در کنار بدن آویزان باشند، از فرق سر تا کف اندازه‌گیری شد. معیار تشخیص آسم و شدت آن بر اساس دستورالعمل‌های معتبر انستیتو ملی سلامت قلب، ریه و خون ایالات متحده آمریکا بود. انتخاب گروههای بیمار و کنترل با همکاری پزشک فوق‌تخصص آسم آلرژی و ایمونولوژی و دستیار تخصصی کودکان انجام پذیرفت.

شرایط خروج از مطالعه برای گروههای بیمار:

بیماری جدی دیگری جز آسم که بر رشد فرد اختلال ایجاد کند داشته باشد، عدم رعایت مصرف دوز تعیین شده دارو در شبانه روز، مصرف کورتون استنشاقی برای مدت کمتر از سه ماه کامل، عدم کنترل بیماری با دوزهای معمول استروئید استنشاقی، نیاز به مصرف دارو با دوزهای بالاتر برای کنترل بیماری، عدم مراجعه برای سه مرحله پیش قد.

شرایط خروج از مطالعه برای گروه شاهد:

هر بیماری که بر رشد فرد اختلال ایجاد کند، مصرف کورتون استنشاقی به هر علت و عدم مراجعه بیمار برای سه مرحله پیش قد.

شرایط کنترل بیماری:

تکرار علائم روزانه به میزان کمتر از دو بار در هفته پس از یک ماه از شروع درمان، عدم وجود علائم شبانه، محدودیت در فعالیت و عود بیماری، $FEV1 \leq 80\%$ درصد در اسپرومتری دوم (۶ تا ۸ هفته پس از شروع درمان).

همه والدین و کودکان مبتلا به آسم در رابطه با ضرورت درمان با ICSS توجیه شدند و اینکه داروهای مورد استفاده از طرف مراجع قانونی از جمله FDA و وزارت بهداشت و درمان ایران تأیید شده‌اند و خطرات ناشی از بی‌توجهی به درمان و نیز عوارض احتمالی و شیوه‌های جلوگیری از آنها

گروه بکلومتازون ۱۲۶/۹۳ سانتیمتر، در گروه فلوتیکازون ۱۲۷/۴۲ سانتیمتر و در گروه کنترل ۱۲۷/۵۴ سانتیمتر است که تفاوت معنی‌داری در سه گروه مشاهده نمی‌شود. میانگین اندازه قد بعد از یکسال از شروع مطالعه در گروه بکلومتازون ۱۲۹/۸۷ سانتیمتر، در گروه فلوتیکازون ۱۳۰/۵۸ سانتیمتر و در گروه کنترل ۱۳۰/۴۵ سانتیمتر است که تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. میانگین رشد قد پس از ۶ ماه از تجویز ICS در گروه

بکلومتازون ۲/۲۶ سانتیمتر، در گروه فلوتیکازون ۲/۹۰ سانتیمتر و در گروه کنترل، ۳/۰۱ سانتیمتر بود که تفاوت معنی‌داری در سه گروه دیده نمی‌شود. میانگین رشد قد پس از یکسال از تجویز ICS در گروه بکلومتازون ۶/۲۱ سانتی‌متر، در گروه فلوتیکازون ۶/۰۷ سانتی‌متر و در گروه کنترل ۵/۹۲ سانتی‌متر است که تفاوت معنی‌داری وجود ندارد (جدول شماره ۲).

جدول شماره ۲- مقایسه میانگین اندازه قد و رشد قد در سه گروه مورد مطالعه

معنی‌داری	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه	قد
۰/۸۳	۷/۹۸	۱۲۳/۶۶	۳۵	بکلومتازون	قد در بدو پذیرش
	۷/۹۹	۱۲۴/۵۱	۳۵	فلوتیکازون	
	۶/۶۹	۱۲۴/۵۴	۷۰	کنترل	
۰/۹۲۰	۸/۰۶	۱۲۶/۹۳	۳۵	بکلومتازون	قد بعد از ۶ ماه
	۸/۰۳	۱۲۷/۴۲	۳۵	فلوتیکازون	
	۶/۶۵	۱۲۷/۵۴	۷۰	کنترل	
۰/۹۰۷	۷/۹۶	۱۲۹/۸۷	۳۵	بکلومتازون	قد بعد از یکسال
	۷/۹۱	۱۳۰/۵۸	۳۵	فلوتیکازون	
	۶/۷۵	۱۳۰/۴۵	۷۰	کنترل	
۰/۱۷	۰/۹۷	۳/۲۶	۳۵	بکلومتازون	رشد قد در ۶ ماه
	۰/۹۸	۲/۹	۳۵	فلوتیکازون	
	۰/۶۴	۳/۰۱	۷۰	کنترل	
۰/۳۰۷	۰/۸۲	۶/۲۱	۳۵	بکلومتازون	رشد قد در یکسال
	۱/۰۵۶	۶/۰۷	۳۵	فلوتیکازون	
	۰/۸۸	۵/۹۲	۷۰	کنترل	

در پسران میانگین رشد قد پس از ۶ ماه از تجویز ICS در گروه بکلومتازون ۳/۲۹ سانتیمتر، در گروه فلوتیکازون ۲/۷۸ سانتی‌متر و در گروه کنترل ۳/۰۲ سانتیمتر بود که تفاوت معنی‌داری در سه گروه دیده نمی‌شود.

در دختران میانگین رشد قد پس از ۶ ماه از تجویز ICS در گروه بکلومتازون ۳/۱۸ سانتیمتر، در گروه فلوتیکازون ۳/۴۱ سانتیمتر و در گروه کنترل ۲/۹۸ سانتیمتر بود که تفاوت معنی‌داری وجود ندارد.

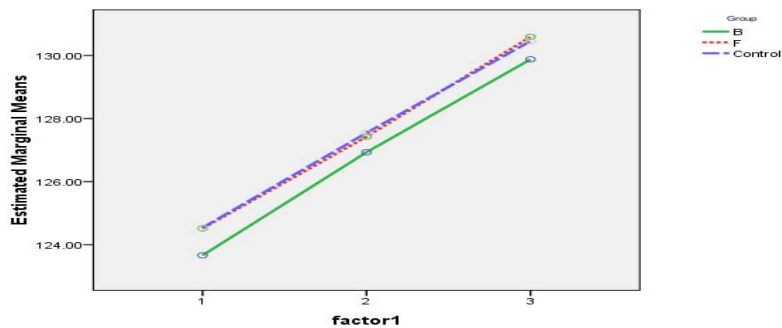
در پسران میانگین رشد قد پس از یک سال از تجویز ICS در گروه بکلومتازون ۶/۲۰ سانتیمتر، در گروه فلوتیکازون ۶/۰۶ سانتیمتر و در گروه کنترل ۶/۰۶ سانتیمتر بود که تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌شود.

در دختران میانگین رشد قد پس از یکسال از تجویز ICS در گروه بکلومتازون ۶/۲۳ سانتیمتر، در گروه فلوتیکازون ۶/۰۸ سانتی‌متر و در گروه کنترل ۵/۵۵ سانتیمتر بود که تفاوت معنی‌داری در سه گروه وجود ندارد (جدول شماره ۳).

جدول شماره ۳- مقایسه میانگین قد در سه گروه به تفکیک جنسیت

معنی‌داری	انحراف معیار	میانگین	تعداد	گروه	قد	جنسیت
-/۰۸۴۵	۸/۱۴	۱۲۴/۶۴	۲۷	بکومتازون	قد در بدو پذیرش	پسر
	۷/۶۳	۱۲۵/۸۳	۲۸	فلوتیکازون		
	۶/۷۷	۱۲۴/۹	۵۱	کنترل		
-/۰۹۳۸	۸/۱۴	۱۲۷/۹۴	۲۷	بکومتازون	قد بعد از ۶ ماه	
	۷/۷۸	۱۲۸/۵۱	۲۸	فلوتیکازون		
	۶/۷۳	۱۲۷/۹۲	۵۱	کنترل		
-/۰۸۶۳	۸/۱	۱۳۰/۸۵	۲۷	بکومتازون	قد بعد از یکسال	
	۷/۶	۱۳۱/۸۰	۲۸	فلوتیکازون		
	۶/۷۶	۱۳۰/۹۶	۵۱	کنترل		
-/۰۰۸۱	۰/۹۸	۳/۳۹	۲۷	بکومتازون	رشد قد در ۶ ماه	دختر
	۰/۹۷	۲/۷۸	۲۸	فلوتیکازون		
	۰/۶۴	۳/۰۲	۵۱	کنترل		
-/۰۸۰۳	۰/۸۳	۶/۲۰	۲۷	بکومتازون	رشد قد در یکسال	
	۱/۱	۶۰/۶۷	۲۸	فلوتیکازون		
	۰/۹۳۴	۶۰/۶۴	۵۱	کنترل		
-/۰۳۴۸	۶/۸۷	۱۲۰/۳۳	۸	بکومتازون	قد در بدو پذیرش	
	۸/۰۸	۱۱۹/۶۵	۷	فلوتیکازون		
	۶/۵۴	۱۳۳/۵۳	۱۹	کنترل		
-/۰۴۲۱	۷/۲۲	۱۳۳/۵۲	۸	بکومتازون	قد بعد از ۶ ماه	
	۸/۱۲	۱۳۳/۰۷	۷	فلوتیکازون		
	۶/۴۹	۱۳۶/۵۲	۱۹	کنترل		
-/۰۴۷۸	۶/۹۲	۱۳۶/۵۷	۸	بکومتازون	قد بعد از یکسال	
	۷/۷۵	۱۲۵/۷۴	۷	فلوتیکازون		
	۶/۷۰۴	۱۲۹/۰۹	۱۹	کنترل		
-/۰۴۸۱	۰/۹۹	۳/۱۸	۸	بکومتازون	رشد قد در ۶ ماه	دختر
	۰/۹۵	۳/۴۱	۷	فلوتیکازون		
	۰/۶۵	۲/۹۸	۱۹	کنترل		
-/۰۰۶۲	۰/۸۲	۶/۳۳	۸	بکومتازون	رشد قد در یکسال	
	۰/۹۳	۶/۰۸	۷	فلوتیکازون		
	۰/۵۸	۵/۵۵	۱۹	کنترل		

Estimated Marginal Means of Centimeter



نمودار شماره ۱- مقایسه میانگین طول قد در سه مرحله اندازه‌گیری در سه گروه

دوز بالا از ICSs داشته‌اند را نشان می‌دهد. هر چند خوشبختانه این اثر موقتی بوده و روی قد نهایی مرحله بلوغ اثری ندارد (۳). ICSs (بکومتازون) با دوز ۱۰۰۰ میکروگرم روزانه در بالغین و تا دوز ۴۰۰ میکروگرم روزانه در کودکان را می‌توان ایمن (safe) در نظر گرفت و هیچ اثر مهمی روی استخوان ورشد در اکثر بیماران ندارند (۴).

Visser و همکارانش نشان دادند فلوتیکازون با دوزهای ۱۰۰۰-۵۰۰ میکروگرم با عوارضی چون کاهش سرعت رشد، کاهش bone turn over و عملکرد آدرنال همراه می‌باشد و دوزهای معمول فلوتیکازون کمتر یا مساوی ۲۰۰ میکروگرم در درمان بلند مدت آسم کودکان بسیار مطمئن و بی‌خطر هستند (۵).

در مطالعه Mackenzie و همکاران اذعان شده است فلوتیکازون پروپیونات با دوز ۲۰۰ میکروگرم در روز هیچ اثری روی رشد اندام تحتانی ندارد. بکومتازون پروپیونات با دوز ۴۰۰ میکروگرم در روز به طور قابل توجهی رشد اندام تحتانی را کاهش می‌دهد. بودزوناید استنشاقی نیز کاهش وابسته به دوز در اندام تحتانی ایجاد می‌کند و وقتی دوز آن به ۸۰۰ میکروگرم در روز برسد کاهش رشد معنی‌دار می‌گردد (۶).

در این مطالعه نشان داده شد ICSs هیچ اثری روی میزان رشد قدی یک ساله کودکان مبتلا به آسم خفیف و متوسط مداوم ندارند.

در مطالعه ما میانگین میزان رشد قد، ۶ ماه و یک سال پس از مصرف ۳ تا ۶ ماهه ICSs در کودکان تحت مطالعه در دو گروه مورد به میانگین میزان رشد قد در گروه کنترل نزدیک بوده هیچ اختلاف معنی‌داری از لحاظ میزان رشد قد در سه گروه یافت نشد.

در مطالعه ما تفاوت معنی‌داری در رشد قد یکسال کودکان دو گروه مصرف‌کننده دارو بین فلوتیکازون با دوز ۲۵۰ میکروگرم در روز و بکومتازون با دوز ۴۵۰ میکروگرم در روز یافت نشد. این دو دارو در مقایسه با هم تفاوت معنی‌داری در اندازه قد بدنیاال مصرف سه تا شش ماهه ایجاد نکردند.

در این تحقیق در مقایسه بین دو جنس اختلاف معنی‌داری در رشد یکساله قد بدنیاال استفاده سه تا شش ماهه از ICSs در گروه‌های تحت مطالعه مشاهده نشد. در مطالعات دیگران از

با توجه به جمیع نتایج حاصله و تجزیه و تحلیل داده‌ها با آزمون‌های مختلف، هیچ اختلاف معنی‌داری در سرعت رشد قدی کودکان حاضر در مطالعه بین گروه دریافت‌کننده بکومتازون با گروه دریافت‌کننده فلوتیکازون و گروه کنترل و نیز در مقایسه دو جنس مشاهده نشد (نمودار شماره ۱).

بحث و نتیجه‌گیری:

کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (ICSs)، که مؤثرترین داروی ضدالتهابی در درمان آسم و پیشگیری از عوارض بیماری محسوب می‌شود و دستیابی به همه اهداف درمان آسم را امکان‌پذیر ساخته است، انجام گرفت (۲). ICSs باعث کنترل علائم آسم، برگشت انسداد راه هوایی و بهبود کیفیت زندگی و کاهش دفعات و شدت حمله آسم و در نهایت منجر به کاهش مورتالیتی و موربیدیتی این بیماری می‌شوند و به عنوان خط اول درمان آسم مداوم توصیه می‌شوند (۲).

عملکرد پایه ریه را افزایش داده موجب کاهش تحریک‌پذیری ریه شده و نیاز مبرم به ویزیت‌های مراقبتی و بستری شدن در بیمارستان و نیاز به کورتیکواستروئید سیستمیک را برای درمان آسم حاد تا حد قابل‌توجهی کاهش می‌دهند. اکثریت مطالعات اثربخشی و ایمن بودن ICSs با دوز معمول را در کودکان نشان می‌دهند (۷).

ICSs نقش اساسی در درمان آسم ایفا می‌نمایند استنشاق دارو اجازه تحویل غلظت بالایی از کورتیکواستروئید را به مکانهای هدف در ریه می‌دهد در حالی که در معرض سیستمیک قرار دادن آنها را به حداقل می‌رساند (۸).

مطالعات متعدد تأکید می‌کنند که با استفاده مناسب از ICSs اهداف کنترل آسم، دست‌یافتنی است و هر اثر مختصر و گذرای منفی احتمالی آنها روی رشد با فواید و اثرات مثبت انکارناپذیر آنها در مهار بیماری و جلوگیری از عوارض ناگوار آسم خنثی می‌گردد (۸).

در برخی مطالعات مصرف ICSs همراه با اثر اولیه در کاهش رشد قد گزارش شده که با گذشت زمان این اثر کم می‌شود.

مطالعه Allen و همکاران، آهسته شدن قابل اندازه‌گیری رشد یک ساله در بچه‌های قبل از بلوغ که استفاده مداوم با

عامل جنسیت به عنوان متغییری مؤثر در ارزیابی رشد قد کودکان مصرف کننده ICSs ذکر نشده بود.

نتایج تحقیق ما با نتایج برخی مطالعات دیگر مشابه است. از جمله مطالعه Eftimiou و Barnes که گزارش کردند در اکثریت بیماران آسمی دوزهای کمتر از ۴۰۰ میکروگرم اثر مهمی بر روی استخوان و رشد نداشته است یا مطالعه Vissert و همکارانش در سال ۱۹۹۸ که هیچ سرکوبی در میزان رشد در بیماران آسماتیک تحت درمان با ۲۰۰ میکروگرم فلوتیکازون در روز در مدت ۶ هفته دیده نشد یا مطالعه Allen و همکارانش در سال ۱۹۹۸ که با اندازه‌گیری قد اختلاف معنی‌داری در گروه مصرف‌کننده ۱۰۰ میکروگرم فلوتیکازون در روز مشاهده نکردند و نیز مطالعه Benedict و همکارانش در سال ۲۰۰۱ که میزان رشد با مصرف ICSs مشابه رشد در افراد غیر آسماتیک بوده ولی رشد در گروه فلوتیکازون بیشتر از گروه بکلومتازون گزارش شده است (۱۰).

این مطالعه همچنین تأییدی است بر نظر Doull که در مقاله‌ای مروری نشان می‌دهد دوزهای معمول ICSs اثرات چشمگیر طولانی مدت بر رشد ندارد و فواید آنها بر عوارض احتمالی غلبه دارد (۳۸) و یا با نتایج مطالعه Radell و همکاران مشابهت دارد (۱۱).

این در حالی است که در برخی مطالعات دیگر کاهش قد به دنبال مصرف ICSs خصوصاً در ابتدای شروع درمان گزارش شده است. از جمله مطالعه Sharek و همکاران در سال ۲۰۰۰ که در آن مصرف بکلومتازون کاهش رشد ۱/۵ سانتی‌متر و فلوتیکازون کاهش رشد ۰/۴۳ سانتی‌متر در سال را دنبال داشتند و یا مطالعه Rao و همکاران نشان داد رشد در گروه بکلومتازون در مقایسه با گروه فلوتیکازون کمتر بوده است (۱۰).

در متاآنالیز انجام شده توسط Elisete E. , Gilberto B.F. و همکاران بر اساس راهنمای Oxford Center for Evidence based medicine در ۱۱ مطالعه هیچ اختلافی معنی‌دار در رشد مشاهده نشد در حالی که در ۱۰ مطالعه اختلافی از ۱ تا ۱/۵ سانتی‌متر خصوصاً در سال اول وجود داشت، این اختلافات وقتی بیماران به مدت طولانی (تا نوجوانی) تعقیب شدند یا زمانیکه رشد آنها بر اساس قد والدین آنها محاسبه شد، دیده نشد (۱۰).

با وجود آنکه محدوده سنی تعیین شده برای این مطالعه ۶ تا ۱۲ سال بود، به دلیل اینکه اکثر کودکان آسماتیک مراجعه‌کننده سنی بین ۶ تا ۹ سال داشتند (با میانگین ۷/۳۵ سال). ارزیابی نقش سن در بروز اثر احتمالی ICSs بر روی رشد قدی امکان‌پذیر نبود. برخی بیماران از مطالعه خارج شدند که والدین آنها گرانی دارو را علت عدم تهیه دارو جهت تداوم مصرف ICSs می‌دانستند. برخی از والدین جهت مراجعه به منظور پایش قد همکاری مناسبی نداشتند که مجبور به پیگیری متعدد و تماس‌های مکرر بودیم. در این مطالعه مصرف ممتد ۳ تا ۶ ماهه کورتیکواستروئیدهای استنشاقی (بکلومتازون ۴۵۰ میکروگرم در روز و فلوتیکازون ۲۵۰ میکروگرم در روز) در درمان کودکان ۶ تا ۱۲ ساله مبتلا به آسم تأثیری منفی روی رشد قدی یکسال زمان مصرف نداشت و تفاوت معنی‌داری در میزان رشد قد یکسال کودکان دو گروه مورد با رشد قد یکسال گروه کنترل و نیز در مقایسه دو جنس مشاهده نشد.

با استناد به نتایج نهایی این مطالعه و بسیاری مطالعات دیگر می‌توان به همکاران پزشک جهت تجویز کورتیکواستروئیدهای استنشاقی با دوز معمول به بیماران آسمی اطمینان خاطر داد و علاوه بر ترغیب والدین و کودکان به مصرف دارو و کنترل بیماری و جلوگیری از عوارض طولانی مدت بیماری آسم، نسبت به کاهش هزینه‌های اقتصادی و پیامدهای فردی و اجتماعی بیماری اقدام نمود.

با مرور مطالعات متعدد علیرغم استفاده گسترده از ICSs در درمان و پیشگیری از آسم با وجود اطمینان از ایمنی و اثربخشی آنها حتی‌الامکان بایستی ایمن‌ترین نوع کورتیکواستروئید با حداقل دوز انتخاب و تجویز شود (ترجیحاً یکبار در روز در صبح) و در صورت عدم توفیق در کنترل آسم قبل از دو برابر کردن دوز ICS یک برونکودیلاتور طولانی اثر یا آنتاگونیست لکوترین اضافه گردد.

نکته آخر اینکه لازم است قد تمام کودکان تحت درمان با کورتیکواستروئیدهای استنشاقی در دوره‌هایی منظم اندازه‌گیری شود.

سپاسگزاری:

بدینوسیله از پرسنل محترم بیمارستان کودکان بندرعباس و والدین کودکان که در این مطالعه ما را یاری کردند، تشکر بعمل می‌آید.

References

منابع

1. Kliegman RM, Jenson HB, Behrman RE. Nelson essentials of pediatrics 5th ed. 2006:78.
2. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, Childhood Asthma: Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. 2007:953-970.
3. David B, Allen. Inhaled Steroids for Children: Effects on growth, bone, and adrenal function. Endocrinology and metabolism Clinics of North America.
4. Efthimiou J, Barnes PJ. Effect of inhaled corticosteroids on bones and growth. *Eur Respir J*. 1998;11:1167-1177.
5. Visser MJ, Van der Veer E, Postma DS, Arends LR, de Vries TW, Brand PL, et al. Side-effects of fluticasone in asthmatic children: no effects after dose reduction. *Eur Respir J*. 2004;24:420-425.
6. Mackenzie C. Effects of inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:451-455.
7. British Guideline on the management of asthma 2008.
8. Allen DB, Bielory L, Derendorf H, Dluhy R, Colice GL, Szeffler SJ, et al. Inhaled corticosteroids: Past lessons and future issues. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:1-40.
9. Khalilzade S, Blooraz MR, Safavi A, Masjedi MR. Efficacy and safety of inhaled steroids in children with asthma: a comparison of fluticasone propionate with beclomethasone. *Journal of Shahid Beheshti University of medical science and Health Services*. 2006;30:201-205. [Persian]
10. Elisete E, Gilberto BF. Inhaled corticosteroids effect on growth and adrenal suppression. *J Bras Pneumol*. 31 No.45.
11. Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR, Cowell CT, Fitzgerald DA, van Asperen PP. Safety of the newer inhaled corticosteroids in childhood asthma. *Paediatr Drugs*. 2003;5:481-504.
12. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax*. 2007;62:758-766.
13. Beasley R. The Global Burden of Asthma Report. In: Global Initiative for Asthma (GINA). 2004. (Cited 2009 Feb 9): available From: URL: <http://www.ginasthma.org/>
14. Epidemiology and Statistics Unit. Trends in asthma morbidity and mortality. New York: American Lung Association, 2007 Aug. (Cited 2009 Feb 9): Available From: URL: <http://www.lungusa.org/atf/cf/{7A8D42C2-FCCA-4604-8ADE-7F5D5E762256}>.
15. Shore SA. Airway smooth muscle in asthma -- not just more of the same. *N Engl J Med*. 2004;351:531-532.
16. Mackay AD, Dyson AJ. How important is the sequence of administration of inhaled beclomethasone dipropionate and salbutamol in asthma. *Br J Dis Chest*. 1981;75:273-276.
17. Lawford P, McKenzie D. Pressurized aerosol inhaler technique: how important are inhalation from residual volume, inspiratory flow rate and the time interval between puffs. *Br J Dis Chest*. 1983;77:276-281.

18. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol.* 2006;148:245-254.
19. Iles R, Williams RM, Deeb A, Ross-Russell R, Acerini CL. A longitudinal assessment of the effect of inhaled fluticasone propionate therapy on adrenal function and growth in young children with asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:354-359.
20. Crisan M, Nanulescu M, Panta PC, Popa M, Farcau M, Muresan M, et al. The effects on growth velocity of inhaled corticosteroids therapy in children with asthma. *Pneumologia.* 2008;57:158-164.
21. Bozzola E, Meazza C, Prodam F, Bona G, Bozzola M. Fluticasone in the therapy of asthmatic children: short-term effects on growth. *Minerva Pediatr.* 2008;60:163-168.
22. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasysya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med.* 2007;101:118-129.
23. Anthracopoulos MB, Papadimitriou A, Panagiotakos DB, Syridou G, Giannakopoulou E, Fretzayas A, et al. Growth deceleration of children on inhaled corticosteroids is compensated for after the first 12 months of treatment. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:465-470.
24. Kelly HW, Nelson HS. Potential adverse effects of the inhaled Corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112:469-478.
25. Nwosu BU, Lee MM. Evaluation of short and tall stature in children. *Am Fam Physician.* 2008;78:597-604.
26. Expert Panel Report 3. Guideline for diagnosis and management of asthma 2007.
27. Dahi R. Systemic side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Respir Med.* 2006;100:1307-1317.
28. Acun C, Tomac N, Ermis B, Onk G. Effects of inhaled corticosteroids on growth in asthmatic children: a comparison of fluticasone propionate with budesonide. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26:204-206.
29. Doull IJ. The effect of asthma and its treatment on growth. *Arch Dis Child.* 2004;89:60-63.
30. Altintas DU, Karakoc GB, Can S, Yilmaz M, Kendirli SG. The effects of long term use of inhaled corticosteroids on linear growth, adrenal function and bone mineral density in children. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2005;33:204-209.
31. Becker AB, Kuznetsova O, Vermeulen J, Soto-Quiros ME, Young B, Reiss TF, et al. Linear growth in prepubertal asthmatic children treated with montelukast, beclomethasone, or placebo: a 56-week randomized double-blind study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:800-807.

The effect of inhaled corticosteroids on height growth velocity of 6-12 years old asthmatic children

K. Mohammadi , MD¹ M.H. Keshavarz, MD² S. Zare, PhD³

Assistant Professor Department of Pediatrics¹ , Pediatrician² , Associate Professor Department of Community Medicine³ , Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran.

(Received 31 May, 2010 Accepted 4 Sep, 2010)

ABSTRACT

Introduction: Inhaled corticosteroids are recognized as the most effective anti-inflammatory therapy in patient with asthma. Further studies must be done about potential adverse effects of inhaled corticosteroid on linear growth in asthmatic children. This study aims to assess the effects of treatment with Inhaled corticosteroids on linear growth in 6-12 years old asthmatic children.

Methods: In a randomized clinical trial study, we randomly selected 70, 6-12 years old, asthmatic children as cases and 70 healthy children as control group. The asthmatic children were classified into two groups, one group included 35 asthmatic patients on beclomethasone 450 microgram per day and another group included 35 asthmatic patients on fluticasone 250 microgram per day. Height of all children was measured with standard stadiometry in first visit, six month and one year later. The data were analyzed using t, Chi- Square and analysis of variance tests.

Results: There were 106 boys (75.7%) and 34 girls (24.3%). mean age was 7.35 ± 1.09 without any significant difference between three groups. There was no significant difference in sex and duration of ICSs consumption among the groups. Mean of height growth, 6 month after ICSs prescription was 3.26 cm in beclomethasone group, 2.9cm in fluticasone group and 3.01 cm in control group. Mean of height growth one year after ICSs prescription was 6.21 cm in beclomethasone, 6.07 cm in fluticasone group and 5.92 cm in control group. The differences were not statistically significant.

Conclusion: We observed no significant negative effect of usage of Inhaled corticosteroids (Beclomethasone 450 microgram per day and fluticasone 250 microgram per day) for 3 to 6 months on linear growth of asthmatic children.

Key words: Asthma - Beclomethasone – Fluticasone - Growth

Correspondence:
M.H. Keshavarz, MD.
Pediatrics Hospital,
Hormozgan University of
Medical Sciences.
Bandar Abbas, Iran
Tel: +98 917 6361695
Email:
Soheil178@yahoo.com