

## Ryszarda Chazan

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Akademii Medycznej w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. med. Ryszarda Chazan

# Kortykosteroidy w leczeniu obturacji dróg oddechowych

## Corticosteroid treatment in airways narrowing

### Abstract

Corticosteroids (CS) have been used for many years and proved to be the most effective treatment in asthmatic patients. They are controllers of choice in the management of most adult patients with asthma. CS reduce asthma symptoms, improve lung function, reduce frequency of asthma attacks, hospital admissions and asthma mortality. CS prevent reversible airway narrowing but the effects wane after discontinuing the therapy. CS inhibit the synthesis of many cytokines involved in asthmatic inflammation. They suppress inflammation but do not cure underlying cause.

The choice of inhaled steroid depends on their pharmacologic properties (receptor affinity and systemic bioavailability).

There is no convincing evidence that regular use of combination of inhaled corticosteroid and long acting- $\beta$ -agonists (LABA) provides any additional benefit in patients with mild asthma. It seems that the optimal management of mild asthma is occasional use of combined therapy when symptoms are present. Long-term combined therapy with inhaled corticosteroid and LABA is still a "golden standard" in patients with moderate and severe asthma.

Corticosteroids are also used in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. Medication with CS can reduce symptoms but does not alter the course or progression of COPD. There is no effect of corticosteroids on all cause mortality in COPD patients. No suppression of inflammation was found in COPD patients treated with inhaled and oral corticosteroids, even at high doses. There is a small beneficial effect of CS against acute exacerbations in patients with severe disease, with improved clinical outcome and reduced length of hospital admission. Combination inhalers that include a LABA and CS are more effective than either component alone.

**Key words:** inhaled corticosteroids, COPD, asthma

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 96–100**

### Streszczenie

Od wielu lat kortykosteroidy (KS) są najbardziej skuteczną grupą leków stosowanych u chorych na astmę. Należą do grupy leków kontrolujących przebieg choroby. Kortykosteroidy zmniejszają nasilenie objawów, poprawiają wyniki badań czynnościowych, zmniejszają częstość zaostrzeń choroby, liczbę hospitalizacji oraz śmiertelność u chorych na astmę. Zmniejszają nadreaktywność oskrzeli, ale to działanie znika po zaprzestaniu ich stosowania. Ponadto hamują syntezę wielu cytokin odpowiedzialnych za proces zapalny toczący się w drogach oddechowych chorych na astmę. Kortykosteroidy wprawdzie hamują proces zapalny, ale nie leczą przyczyny jego powstania.

Wybór kortykosteroidu wziewnego zależy od właściwości farmakologicznych leku (powinowactwa do receptora i systemowej biodostępności). Nie ma dotychczas przekonujących dowodów, że regularne stosowanie leków w kombinacji (KS plus LABA) powoduje dodatkowe korzyści u chorych na astmę łagodną. Przewlekła terapia skojarzona KS plus LABA jest ciągle złotym standardem postępowania w przewlekłej astmie o umiarkowanym i ciężkim przebiegu.

Kortykosteroidy są również stosowane u chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP). Zmniejszają u tych chorych nasilenie objawów, nie wpływają jednak na naturalny przebieg choroby oraz stały spadek FEV<sub>1</sub>. Nie wykazano wpływu KS, stosowanych nawet w dużych dawkach wziewnie i doustnie, na zmniejszenie śmiertelności chorych na POChP. Nie wykazano też ich wpływu na toczący się w drogach oddechowych proces zapalny. Wykazano natomiast niewielki wpływ na przebieg zaostrzeń u chorych z ciężką postacią choroby, zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych, długości i częstości hospitalizacji. Lepsze wyniki uzyskiwano podczas leczenia skojarzonego LABA i IKS.

**Słowa kluczowe:** kortykosteroidy wziewne, POChP, astma

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 96–100**

**Adres do korespondencji:** Ryszarda Chazan, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii, Akademia Medyczna w Warszawie, ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa, tel.: (022) 599 25 62, faks: (022) 599 15 60, e-mail: rchazan@amwaw.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 16.10.2007 r.

Copyright © 2008 Via Medica  
ISSN 0867-7077

Astmie i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) towarzyszy nasilony proces zapalny związany ze zwiększoną ekspresją i uwalnianiem cytokin, chemokin, czynników wzrostu, enzymów, cząstek adhezyjnych innych mediatorów prozapalnych. Wzrost ekspresji tych białek jest wynikiem nasilonej transkrypcji genów, do której rzadko dochodzi w prawidłowych komórkach.

Chociaż obie choroby są przewlekłymi chorobami zapalnymi dróg oddechowych, w każdej z nich proces zapalny powstaje w wyniku aktywacji innych komórek i uwalniania innych mediatorów. W związku z tym obie choroby charakteryzują się też różną odpowiedzią terapeutyczną na stosowane leki.

U chorych na astmę do obturacji oskrzeli dochodzi przede wszystkim w wyniku zmian strukturalnych w drogach oddechowych, a nie wskutek zmian w tkance płucnej, zapalenie natomiast charakteryzuje się przede wszystkim zwiększoną liczbą komórek tucznych i komórek kwasochłonnych. Komórki tuczne odpowiadają za inicjowanie skurczu oskrzeli w odpowiedzi na alergen czy inne bodźce niespecyficzne, jak na przykład wysiłek czy hiperwentylacja. Komórki kwasochłonne razem z innymi komórkami uczestniczą w późnej reakcji, która odpowiada za przewlekłe zapalenie ściany oskrzeli, jej uszkodzenie oraz powstanie nadreaktywności mięśni gładkich. W tym procesie biorą też udział komórki strukturalne: nabłonka, mięśni gładkich i fibroblasty oraz produkowane przez nie mediatory zapalne. Pomimo dobrze poznanych mechanizmów zachodzących w okresie ostrych zmian zapalnych, do których dochodzi w przebiegu astmy, patogeneza przewlekłego procesu zapalnego jest ciągle nie do końca znana.

W ostatnich latach stało się jasne, że POChP, tak jak astma, jest przewlekłym procesem zapalnym. W POChP — podobnie jak w astmie — raz pobudzone przez czynniki drażniące komórki nabłonka i makrofagi uwalnają liczne mediatory zapalne, między innymi czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), interleukinę-8 (IL-8, *interleukin-8*), leukotrien LTB<sub>4</sub>, a do powstania obturacji dochodzi w wyniku zmian strukturalnych zarówno w drogach oddechowych, zwłaszcza obwodowych, jak i w tkance płucnej.

Kortykosteroidy są najsilniejszymi lekami przeciwzapalnymi. Działają na poziomie genomu [1], wchodzą do komórki i wiążą się z receptorem glukokortykosteroidowym zlokalizowanym w cytoplazmie. Kompleks kortykosteroid–receptor przemieszcza się do jądra komórkowego, gdzie wiąże się z sekwencją nukleotydów, określaną jako element odpowiedzi na kortykosteroidy (GRE, *gluco-*

*corticoid response element*), zlokalizowanych na genach GRG (GRG, *glucocorticoid-responsive genes*). W ten sposób dochodzi do zahamowania transkrypcji wielu prozapalnych cytokin i chemokin. Kortykosteroidy mogą także zmieniać strukturę chromatyny w jądrze komórkowym w wyniku deacetylacji histonów. W tym mechanizmie hamują one aktywność wielu rodzajów komórek zapalnych, w tym eozynofików, limfocytów, makrofagów, komórek tucznych oraz komórek dendrytycznych. Hamują również aktywność zapalną komórek nabłonka i śródbłonka naczyń płucnych oraz komórek mięśni gładkich dróg oddechowych. Kortykosteroidy nie wpływają jednak na aktywność neutrofilów, komórek zapalnych, które odgrywają podstawową rolę w patogenezie procesu zapalnego w POChP [2]. Mogą jednak przedłużać długość życia neutrofilów poprzez zahamowanie zjawiska apoptozy [3].

Obecnie KS stanowią lek pierwszego rzutu w leczeniu astmy przewlekłej. Tylko u około 1–3% chorych na astmę obserwuje się oporność na KS. Pięć procent z nich ma oporność wrodzoną (typ I), uwarunkowaną mutacją genu zmieniającego funkcję receptora steroidowego, a 95% ma oporność nabytą (typ II). Oporność nabyta może być następstwem polimorfizmu genetycznego, ale najczęściej jest wynikiem działania czynników środowiskowych, takich jak alergeny, leki, infekcje, które przyczyniają się do wzmożonej produkcji cytokin prozapalnych. Jednym z głównych mechanizmów powstania oporności jest zwiększona ekspresja izoformy  $\beta$  receptora (GR $\beta$ ), czyli tej postaci receptora, która nie jest w stanie związać hormonu ani nie jest zdolna aktywować genów wrażliwych na KS. Receptor GR $\beta$  może ponadto blokować aktywność izoformy  $\alpha$ , uniemożliwiając jej w ten sposób łączenie z lekiem [4].

Zgodnie z raportem *Global INitiative for Asthma* (GINA) 2006 [5], jest wiele korzyści terapeutycznych ze stosowania kortykosteroidów u chorych na astmę. Zalicza się do nich przede wszystkim:

- zmniejszenie objawów klinicznych,
- zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń astmy,
- zmniejszenie liczby hospitalizacji i wezwań pogotowia ratunkowego,
- poprawę funkcji płuc,
- zmniejszenie zapalenia w drogach oddechowych,
- zmniejszenie zużycia  $\beta_2$ -mimetyku krótko działającego (SABA, *short-acting  $\beta_2$ -agonists*),
- poprawę jakości życia.

Znacznie mniejszą skuteczność obserwuje się po zastosowaniu KS u chorych na POChP. W 4 wieloosrodkowych badaniach przeprowadzonych w ciągu 3 lat wykazano niewielki wpływ IKS na zahamo-

wanie naturalnego spadku natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej ( $FEV_1$ , *forced expiratory volume in one second*), chociaż u części chorych zaobserwowano zmniejszenie liczby zaostreżeń [6].

Stwierdzono, że ani doustne, ani wziewne KS nie wpływają na proces zapalny u chorych na POChP, a makrofagi izolowane od chorych są odporne na działanie tego rodzaju leków [7].

Bardzo prawdopodobne, że za oporność na KS jest odpowiedzialne palenie tytoniu. We wcześniejszych badaniach wykazano, że nikotyna hamuje deacetylację histonów enzymu, który jest niezbędny w procesie wyłączenia genów odpowiedzialnych za zapalenie [8]. Leki, które odblokowują ten mechanizm, na przykład teofilina, która zwiększa aktywność deacetylazy histonów, mogą ponownie uwrażliwiać makrofagi na działanie IKS [9].

Chociaż IKS stosowane przewlekłe u chorych na POChP wykazały niewielką efektywność, to jednak stosowane u chorych z ciężką POChP mogą zmniejszać ciężkość zaostreżeń i powodować umiarkowaną poprawę funkcji płuc [5]. Nie zapobiegają jednak spadkowi funkcji płuc w czasie, nie mają zatem wpływu na naturalny przebieg choroby [10].

Jednym z pierwszych badań wskazujących na protekcyjne działanie KS u chorych na POChP było badanie *Inhaled Steroid in Obstructive Lung Disease in Europe* (ISOLDE). Pacjentom podawano flutikazon w dawce  $2 \times 500 \mu\text{g}$  za pomocą MDI vs. placebo przez 3 lata [11] i zaobserwowano, że leczenie skojarzone kortykosteroidem i długodziałającym  $\beta_2$ -mimetykiem (IKS plus  $\beta_2$ -mimetyk długodziałający [LABA, *long-acting  $\beta_2$ -agonists*]), które stanowi od kilku lat „złoty standard” leczenia chorych na astmę, może być również bardzo skuteczne u chorych na POChP. Leki te — jak wiadomo — wykazują działanie synergiczne. Kortykosteroidy zwiększają ekspresję receptora  $\beta_2$ , natomiast  $\beta_2$ -mimetyki potencjalizują molekularne mechanizmy: zwiększają liczbę receptorów kortykosteroidowych w jądrze komórkowym i — w konsekwencji — hamują uwalnianie mediatorów [12].

Zmniejszenie liczby zaostreżeń obserwowane u chorych na POChP wykazano zarówno podczas stosowania propionianu flutikazonu i salmeterolu [13], jak i budezonidu z formoterolem. Jednak działanie to było widoczne tylko w grupie chorych z bardziej zaawansowaną chorobą, to znaczy niższym  $FEV_1$  [14].

O sile działania i objawach niepożądanych kortykosteroidów decydują właściwości farmakokinetyczne leku. Kortykosteroidy wziewne, które dotarły do płuc, dobrze przechodzą przez krążenie oskrzelowe do krążenia systemowego, a dalsze

ich losy zależą od zdolności wiązania z białkami — od tak zwanej frakcji wolnej leku, która odpowiada za objawy niepożądane preparatu.

O biodostępności systemowej IKS decyduje nie tylko biodostępność płucna, ale w równym stopniu również biodostępność doustna. Biodostępność systemowa zależy także od metabolizmu leku w wątrobie oraz od tego, czy podany lek jest aktywny biologicznie, czy jest uaktywniany dopiero w płucach, jak na przykład beklometazon czy cyklezolid.

Zdolność wiązania się cząsteczek leku z lipidami pozwala na jego depozycję w płucach oraz ponowne uwalnianie cząsteczek leku po pewnym czasie. Zdolność tworzenia koniugatów wydłuża czas, w jakim lek jest dostępny dla tkanki płucnej, co pozwala na dawkowanie tych preparatów, które tworzą koniugaty, na przykład budezonidu czy cyklezolidu, raz dziennie [15].

Przez wiele lat sądzono, że aby uzyskać efekt terapeutyczny, dawka KS powinna być odpowiednio duża. Ostatnio w wielu badaniach wykazano, że mała dawka IKS, na przykład  $100\text{--}200 \mu\text{g}$  (budezonid [BUD], propionian flutikazonu [PF]), wystarcza do osiągnięcia efektu klinicznego.

Zaobserwowano, że zastosowanie PF w dawce  $400\text{--}600 \mu\text{g}$  powoduje tylko nieznacznie lepszą kontrolę przebiegu astmy w porównaniu z leczeniem w małej dawce  $100\text{--}200 \mu\text{g}$ . Nie ma natomiast różnic pomiędzy dawką  $400\text{--}600 \mu\text{g}$  a  $800\text{--}1000 \mu\text{g}$ . Podczas badań eksperymentalnych wykazano, że poprawę kliniczną, którą obserwuje się po stosowaniu małej dawki (PF) u chorych na przewlekłą astmę łagodną, wiąże się z ustępowaniem eozynofilowego zapalenia. Jest to wynikiem przede wszystkim nasilenia apoptozy eozynofilów i modyfikacji niektórych markerów, to jest metaloproteinazy-9 (MMP-9, *matrix metalloproteinase-9*) i tkankowego inhibitora metaloproteinazy-1 (TIMP-1, *tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1*), które wpływają na remodeling dróg oddechowych [16] (tab. 1).

Depozycja IKS w płucach zależy również od urządzenia podającego lek — mogą to być: inhalator ciśnieniowy (MDI, *metered dose inhaler*), inhalator proszkowy (DPI, *dry powder inhaler*) lub nebulizator. Urządzenie determinuje wielkość cząsteczek aerozolu. W przypadku inhalatorów MDI duże znaczenie ma rodzaj nośnika. Inhalatory, w których nośnikiem jest chlorofluorocarbon (CFC, *chlorofluorocarbon*) powodują powstanie większych cząsteczek i aerozol przez nie podawany charakteryzuje się mniejszą depozycją w płucach niż inhalator MDI z nośnikiem w postaci hydrofluoroalkanu (HFA, *hydrofluoroalkane*), który wytwarza więcej małych cząsteczek [17].

Tabela 1. Równoważne dawki kortykosteroidów [5]

Table 1. Equivalent dose of corticosteroids [5]

Lek ( $\mu\text{g}/\text{dl}$ )	Mała dawka	Średnia dawka	Duża dawka
BDP			
CFC	200–500	500–1000	> 1000–2000
HFA	100–250	250–500	> 500
Budezonid			
DPI	200–400	400–800	> 800–1600
Zawiesina do nebulizacji	500–1000	1000–2000	> 2000
Flutikazon	100–250	250–500	> 500–1000
Cyklezonid	80–160	160–320	> 320–1280
Flunizolid	500–1000	1000–2000	> 2000
Mometazon	200–400	400–800	> 800–1200
Triamcinolon	400–1000	1000–2000	> 2000

BDP (*beclomethasone dipropionate*) — dipropionian beklometazonu, CFC (*chlorofluorocarbon*) — chlorofluorocarbon, HFA (*hydrofluoroalkane*) — hydrofluoroalkan, DPI (*dry powder inhaler*) — inhalator proszkowy

Wiadomo, że te preparaty, których cząsteczki mają średnicę 1–2  $\mu\text{m}$ , w największym stopniu osiadają w płucach, docierają do obwodowych części płuc i działają optymalnie. Cząsteczki o średnicy 2–5  $\mu\text{m}$  są deponowane w oskrzelach, a cząsteczki większe niż 5  $\mu\text{m}$  w gardle i jamie ustnej. Cząsteczki wielkości poniżej 1  $\mu\text{m}$  są wydalane na zewnątrz podczas wydechu [18].

Z uwagi na płaską krzywą zależności dawka–odpowiedź różnice wynikające ze zróżnicowanej biodostępności i siły działania poszczególnych leków nie mają aż tak dużego znaczenia klinicznego, zwłaszcza w astmie łagodnej i umiarkowanej, w przypadku których nie ma potrzeby forsowania dawki leku.

Cechy „idealnego steroidu wziewnego” [19]:

- wysokie powinowactwo do receptora,
- wysoka depozycja płucna (regionalna!),
- długi czas pozostawania w płucach,
- niska biodostępność *per os*,
- wysoki klirens systemowy,
- znaczne wiązanie z białkami.

Warto podkreślić, że wbrew powszechnej opinii o korzyściach wynikających z wczesnego rozpoczęcia leczenia kortykosteroidami oraz o zalecanych stosowaniu leczenia skojarzonego u chorych na astmę przewlekłą, nie istnieją przekonujące dowody naukowe potwierdzające te opinie. W badaniu *Oxis and Pulmicort Turbuhaler In the Management of Asthma* (OPTIMA) wykazano, że regularne leczenie skojarzone IKS plus LABA stosowane przez rok u chorych z łagodną postacią astmy nie przyniosło znamiennych korzyści w porównaniu z leczeniem, w którym stosowano przewlekle IKS w monoterapii oraz SABA na żądanie [20]. Jednak w innym dużym badaniu — *Steroid Treatment*

*As Regular Therapy* (START), którego celem miało być potwierdzenie, że rozpoczęcie leczenia za pomocą IKS u osób z wcześniej rozpoznaną astmą zapobiega progresji choroby, wykazano, że w grupie placebo u 50% konieczne było zastosowanie IKS, a w grupie leczonej budezonidem 30% wymagało zwiększenia dawki IKS. Liczba ciężkich zaostrzeń w czasie obserwacji w grupie placebo wyniosła 6%, a w grupie leczonej budezonidem — 3%. Jednak wyniki testu rozkurczowego przeprowadzonego po 3 latach obserwacji były podobne w obu grupach [21].

Badaniem, które również podważa dość powszechnie uznaną zasadę stosowania kortykosteroidów u każdego chorego na astmę, było prowadzone przez rok *IMProving Asthma Control Trial* (IMPACT) [22], w którym wykazano, że chorzy na astmę łagodną mogą być leczeni tylko doraźnie IKS w okresie występowania objawów.

Wyniki ostatnio przeprowadzonych badań podważają również zasadność stosowania w przewlekłej astmie łagodnej kombinacji IKS plus LABA podawanych w jednym urządzeniu. W badaniu, w którym porównywano wyniki regularnego stosowania beklometazonu w monoterapii, regularnego stosowania beklometazonu w kombinacji z salbutamolem w jednym urządzeniu oraz doraźnego podawania beklometazonu w kombinacji z salbutamolem, nie wykazano różnic w wartości porannego szczytowego przepływu wydechowego (PEF, *peak expiratory flow*) oraz w liczbie zaostrzeń choroby. Dawka przyjętego kortykosteroidu była najmniejsza w grupie, która otrzymywała kombinację leków na żądanie [23].

Warto podkreślić, że liczba zaostrzeń była mniejsza u pacjentów, którzy otrzymywali doraź-

nie kombinacje IKS plus SABA lub przewlekłe IKS, w stosunku do tych, którzy otrzymywali regularnie SABA. Te wyniki potwierdzają znane już obserwacje, że nie powinno się stosować  $\beta$ -mimetyków ani długo-, ani krótkodziałających w monoterapii. Opublikowano też wyniki badania *Single Therapy in Adults and Young* (STAY), potwierdzające wyniki badania *Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial* (SMART) dotyczące skuteczności stosowania kombinacji formoterol/budezonid w leczeniu przewlekłym, jak również doraźnie w przypadku zaostrzenia objawów u dzieci i dorosłych chorych na astmę umiarkowaną i ciężką [24].

Wydaje się, że optymalnym leczeniem astmy łagodnej jest doraźne stosowanie kombinacji kortykosteroid wziewny plus  $\beta$ -mimetyk szybko działający (krótko- lub długo-) w okresie występowania objawów. Brak kontroli choroby pomimo takiego postępowania wskazuje na konieczność intensyfikacji leczenia, to znaczy dodania LABA lub — jeśli to leczenie nie zapewnia kontroli choroby — zwiększenia dawki kortykosteroidu.

Leczenie skojarzone pozostaje nadal „złotym standardem” w terapii astmy o umiarkowanym i ciężkim przebiegu.

### Piśmiennictwo

- Barnes P.J. Glucocorticoids. W: Spina D. i wsp. (red.). *Drugs for Treatment of Respiratory Disease*. Cambridge UK 2003; 6: 32–55.
- Barnes P.J. Mechanisms in COPD differences from asthma. *Chest* 2000; 117: 105–145.
- Panettieri R.A. Jr. Airway smooth muscle: an immunomodulatory cell. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 110: S269–S274.
- Leung D.Y., Bloom J.W. Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 3–22.
- GINA Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2006 NHI Publications No 02-3659.
- Highland K.S., Strange C., Heffner J.E. Long-term effects of inhaled corticosteroids on FEV<sub>1</sub> in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 138: 969–973.
- Culpitt S.V., Rogers D.F., Shah P. i wsp. Impaired inhibition by dexamethasone of cytokines release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 24–31.
- Barnes P.J., Ito K., Adcock I.M. i wsp. A mechanism of corticosteroids resistance in COPD. Inactivation of histone deacetylase. *Lancet* 2004; 363: 731–733.
- Barnes P.J. Theophylline — new perspectives on an old drug. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003; 167: 813–818.
- GOLD Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2006.
- Burge P.S., Calverley P.M.A., Jones P.W. i wsp. Randomised double-blind placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2003; 32: 1297–1303.
- Barnes P.J. Scientific rationale for inhaled corticosteroid therapy with long-acting beta<sub>2</sub>-agonists and corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 182–191.
- Calverley P., Pauwels R., Vestbo J. i wsp. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease; a randomized controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 449–456.
- Calverley P.M., Boonswat W., Cseke Z. i wsp. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2003; 22: 912–919.
- Nave R., Hume R.P., Wohlsen A. i wsp. The active metabolite of ciclesonide, desisobutyryl ciclesonide, form shighly lipophillic fatty amid conjugates in precisio-cutlung slices. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 169 (supl. 7): A91.
- Vignola A.M., Riccobano L., Profita M. i wsp. Effects of low doses of inhaled fluticasone propionate on inflammation and remodeling in persistent mild asthma. *Allergy* 2005; 60: 1511–1517.
- Bethke T.D., Boudreau R.J., Hasselquist B.E. i wsp. High lung deposition of ciclesonid in 2D and 3D-imaging. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (supl. 38): 109s.
- Pritchard J.N. The influence of lung deposition on clinical response. *J. Aerosol. Med.* 2001; 14 (supl. 1): 19–26.
- Lipworth B.J., Jackson C.M. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids. *Drug Safety* 2000; 23: 11–33.
- O'Byrne P.M., Barnes P.J., Rodgez-Roisin R. i wsp. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma; the OPTIMA randomized trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 1392–1397.
- Pauwels R.A., Pedersen S., Busse W.W. i wsp. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071–1076.
- Busley H.A., Sorknes C.A., King T.S. i wsp. Daily versus as needed corticosteroids for mild persistent astma. *N. Engl. J. Med.* 2005; 352: 1519–1528.
- Papi A., Canonica G.W., Maesreli P. i wsp. Rescue use of beclomethasone and albuterol in a single inhaler for mild asthma. *N. Engl. J. Med.* 2007; 356: 2040–2052.
- O'Byrne P.M. Acute asthma intervention: insight from STAY study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1332–1336.