

# Czy cyklezonid poprawi bezpieczeństwo kortykosteroidoterapii u dzieci z astmą?

Prof. nadzw. AM dr hab. n. med.

**Andrzej Emeryk<sup>1, 2</sup>**

Dr n. med.

**Małgorzata Bartkowiak-Emeryk<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Klinika Chorób Płuc i Reumatologii AM w Lublinie

Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med.  
Ewa Tuskiewicz-Misztal

<sup>2</sup> Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Pediatrycznego AM w Lublinie

Kierownik:  
Dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

<sup>3</sup> Zakład Immunologii Klinicznej AM w Lublinie

Kierownik:  
Prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński

T E R A P I A

## Will ciclesonide improve safety of corticosteroids treatment in asthmatic children?

### S U M M A R Y

**Ciclesonide (CIC) is a novel, non-halogenated inhaled corticosteroid with a strong anti-inflammatory activity and well-documented efficacy in adult asthma. Basing on review of the literature, the results of recent safety studies in children with asthma have been presented. Due to its particular pharmacokinetic and pharmacodynamic properties, especially its excellent topical and systemic safety profile ciclesonide should be widely used in childhood asthma.**

**Cyklezonid (CIC) jest nowym, niehalogenowym, silnie działającym kortykosteroidem do podawania wziewnego, o dobrze udokumentowanej skuteczności w astmie u dorosłych. W oparciu o przegląd piśmiennictwa przedstawiono wyniki aktualnie dostępnych badań u dzieci z astmą oskrzelową dotyczących bezpieczeństwa CIC. Ze względu na swoje szczególne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, a zwłaszcza wysoki profil bezpieczeństwa miejscowego i systemowego, cyklezonid powinien znaleźć szerokie zastosowanie w astmie dziecięcej.**

Emeryk A.: Czy cyklezonid poprawi bezpieczeństwo kortykosteroidoterapii u dzieci z astmą? *Alergia*, 2007, 3: 13-16

Cyklezonid (CIC) jest nowym, niehalogenowym, silnie działającym kortykosteroidem do podawania wziewnego (KSw) lub donosowego, posiadającym 3 unikalne cechy dla tej

grupy leków, jakich nie ma żaden KSw ( a przynajmniej nie ma jednocześnie!). Po pierwsze jest inhalowany w formie proleku, a aktywna forma (des-ciklesonid) powstaje dopiero w dolnych drogach oddechowych w wyniku działania karboksyesteraz i cholinesteraz nabłonka oddechowego (1).

Po drugie lek cechuje się niezwykle niską, bo praktycznie zerową (poniżej 1% inhalowanej dawki), biodostępnością systemową z przewodu pokarmowego. Jest to głównie zasługa nasilonego efektu „pierwszego przejścia” przez wątrobę, kiedy to > 99% leku jest metabolizowane do nieaktywnych form. Ponadto silne wiązanie z białkami osocza frakcji wchłoniętej z płuc (2, 3) i w związku z tym śladową i pomijalną zawartość leku w tkankach obwodowych.

Po trzecie CIC w płucach łączy się z kwasami tłuszczowymi w koniugaty lipidowe (oleiniany), które zapewniają wysokie stężenie cyklesonidu w płucach w stanie stacjonarnym, w czasie regularnego podawania oraz jego powolne uwalnianie do surowicy. Umożliwia to stosowanie leku jeden raz na dobę (4).

Badania wykonane w ostatnich latach wykazały wysoką skuteczność kliniczną CIC (5), co najmniej porównywalną z budesonidem (BUD) (6) oraz propionianem flutikazonu (PF) u dorosłych chorych na astmę (7, 8), w tym na postać ciężką, sterydozależną (9). Potwierdziły one także wcześniejsze doniesienia o bardzo wysokim bezpieczeństwie i dobrej tolerancji tego leku w astmie dorosłych (10, 11).

### **Ze względu na swoje niepowtarzalne właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne CIC wydawał się od początku lekiem adresowanym również do dzieci z astmą przewlekłą.**

W latach 2001-2007 przeprowadzono badania u dzieci w różnych grupach wiekowych, mające potwierdzić powyższe założenia. Dotychczas opublikowano kilka prac, w których udowodniono skuteczność kliniczną CIC w astmie przewlekłej u dzieci i młodzieży w wieku 4-18 lat, porównując lek do placebo oraz PF lub BUD (8, 12, 13, 14, 15). Nie opublikowano do tej pory żadnego badania dotyczącego dzieci w wieku poniżej 4 lat.

**Tabela 1** Odsetek objawów ubocznych wymagających terapii (TEAEs) oraz objawów ubocznych prawdopodobnie związanych ze stosowanym lekiem (PAEs) w poszczególnych grupach terapeutycznych (13).

Jak wiadomo, powszechnie stosowane KSw mogą być źródłem działań niepożądanych zarówno miejscowych, jak i układowych (16).

O zakresie i częstotliwości tych działań decyduje wiele elementów: właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leku, rodzaj inhalatora, stosowana przez chorego technika inhalacji, wielkość

dawki, czas stosowania leku, podatność chorego i szereg innych czynników (17, 18).

Aktualne poglądy na temat możliwych działań niepożądanych u dzieci leczonych KSw z powodu astmy przewlekłej przedstawiono w niedawno opublikowanych opracowaniach (19, 20).

Celem niniejszej publikacji było omówienie wyników aktualnie dostępnych badań na temat bezpieczeństwa i tolerancji CIC u dzieci. Posłużono się przeglądem piśmiennictwa, 5 w oparciu o najważniejsze bazy medyczne. We wszystkich omawianych poniżej badaniach CIC u dzieci był inhalowany z inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem (pMDI), w którym lek występował w postaci roztworu z nośnikiem hydrofluorokalkanowym (pMDI-HFA), w części badań w połączeniu z komorą inhalacyjną typu Aerochamber Plus™.

Odsetek chorych w %	Placebo n=257	CIC 40 n=255	CIC 80 n=260	CIC 160 n=253	Razem n=768
Chorzy z TEAEs	69,6	62,0	61,5	69,2	64,2
Chorzy z PAEs	1,2	3,1	3,6	4,3	2,9

## Miejscowe działania niepożądane

Lokalna depozycja KSw w obrębie górnych dróg oddechowych jest odpowiedzialna za efekt podrażnienia, kaszlu, chrypki i rozwoju zakażenia *Candida albicans*. Częstość występowania miejscowych działań niepożądanych szacowana jest nawet do 50% dzieci leczonych KSw.

**Drożdżycza jamy ustnej spotykana jest u ok. 20% leczonych, ale na ogół ma charakter kolonizacji bez następstw klinicznych i nie wymaga przerwania leczenia (21).**

Niepożądanym reakcją miejscową u chorych otrzymujących leki z pMDI można częściowo zapobiec stosując komory inhalacyjne, które zmniejszają depozycję leku w jamie ustnej i w gardle. Sugerowane działanie profilaktyczne płukania jamy ustnej po inhalacji nie zostało potwierdzone. Reakcje miejscowe mogą być spowodowane nie tylko przez lek, ale także nośnik i tym samym zaleca się indywidualny dobór inhalatora oraz KSw (20). W pojedynczych przypadkach opisano grzybicę dolnych dróg oddechowych w przebiegu leczenia KSw, na ogół u chorych leczonych także steroidami podawanymi systemowo. U tych chorych konieczne było leczenie systemowe lekami przeciwgrzybiczymi.

**Chrypka rozwija się także w innym niż drażnienie mechanizmie, a mianowicie w związku z miopatią mięśni krtani i w tych przypadkach często konieczne jest odstawienie KSw (16).**

Opisywane powyżej miejscowe działania niepożądane występowały u dzieci leczonych BUD, PF, dwuproponianem beklometazonem, flunizolidem lub pirośluzanem mometazonu. Ocena miejscowego bezpieczeństwa CIC stanowi zatem ważny punkt końcowy wielu badań u dzieci z astmą.

## Badania kliniczne CIC w porównaniu do placebo

Wyniki z pierwszych 2 badań u dzieci opublikował Gelfand i wsp. (13). Celem pracy była ocena efektywności i bezpieczeństwa 3 różnych dawek CIC: 40 µg/dobę, 80 µg/dobę oraz 160 µg/dobę stosowanych 1 raz/dobę vs. placebo w grupie 1031 dzieci w wieku 4-11 lat (w tym 59,4% z astmą umiarkowaną i 24,1% z astmą ciężką). Objawy niepożądane zgłaszane przez dzieci i ich rodziców w trakcie trwania badania wystąpiły u takiego samego odsetka chorych leczonych 3 różnymi dawkami CIC i w grupie leczonej placebo (od 61,5% do 69,2%) (Tabela 1). Najczęściej były to:

**Tabela 2** Najczęstsze objawy niepożądane zgłaszane przez rodziców dzieci leczonych CIC lub PF (6).

Objawy niepożądane zgłaszane przez chorych	Liczba i odsetek (%) chorych z objawami niepożądanymi  CIC 160 µg/d PF 176 µg/d n = 277 n = 279
Nieżyt nosa	22 (7,9) 23 (8,2)
Zakażenia górnych dróg oddechowych	19 (6,9) 18 (6,5)
Zapalenie gardła	12 (4,3) 11 (3,9)
Astma	10 (3,6) 8 (2,9)
Ból głowy	10 (3,6) 7 (2,5)
Zakażenie	7 (2,5) 7 (2,5)

zaostrenie astmy, nieżyt noso-gardła, ból głowy, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie gardła, gorączka, ból gardła, rzadziej i inne objawy. Jednakże działania niepożądane ( a więc objawy związane prawdopodobnie ze stosowanym lekiem), stwierdzono u znacznie mniejszego odsetka

Zapalenie zatok szczękowych	5 (1,8) 9 (3,2)
Zapalenie oskrzeli	5 (1,8) 7 (2,5)
Zapalenie spojówek	7 (2,5) 4 (1,4)
Grypa	5 (1,8) 1 (0,4)
Nieżyt żołądka i jelit	5 (1,8) 1 (0,4)

badanych: 1,2 % w grupie placebo i jedynie u 3,1-4,3 % chorych leczonych CIC ( $p>0,05$ ).

## Badanie porównawcze CIC i PF

W kolejnym dużym badaniu klinicznym porównano bezpieczeństwo i tolerancję, CIC w odniesieniu do PF u dzieci i młodzieży z astmą przewlekłą (12). Kohortę 556 dzieci w wieku 6-15 lat randomizowano do dwóch równoległych grup terapeutycznych (każde dziecko było leczone przez 12 tygodni albo CIC albo PF). Jak wynika z danych zawartych w Tabeli II objawy niepożądane występowały u 1-8% badanych, w podobnej częstotliwości w obu grupach. Najczęściej były to objawy zakażenia układu oddechowego, które w większości miały charakter lekki i umiarkowany, a w opinii badaczy nie były związane z badanymi lekami. Kandydozę jamy ustnej lub chrypkę stwierdzono u 3 chorych leczonych PF (1,1% badanych) i u żadnego w grupie z CIC.

## Badanie porównawcze CIC i BUD

Z kolei w ostatnio opublikowanym badaniu porównano bezpieczeństwo miejscowe i tolerancję CIC w odniesieniu do BUD w grupie 621 dzieci w wieku 6-11 lat z astmą przewlekłą (416 chorych otrzymywało CIC vs. 205 BUD via Turbuhaler) (14). Objawy niepożądane zgłaszane przez rodziców dzieci pojawiły się u 38% chorych. Najczęściej notowano: zapalenie gardła (CIC – 6,0%, BUD - 6,8%), nieżyt nosa i gardła (CIC - 4,1%, BUD - 5,4%) oraz zakażenia górnych dróg oddechowych (CIC – 3,6%, BUD – 6,3%). Miejscowe objawy niepożądane w postaci kandydozy jamy ustno-gardłowej lub dysfonii stwierdzono jedynie u 0,2% chorych otrzymujących CIC, lecz u 1,5 % leczonych BUD.

**Podsumowując powyższe spostrzeżenia należy stwierdzić, że CIC cechuje znacznie lepszy, niż dotychczas stosowanych najczęściej KSw profil bezpieczeństwa miejscowego, co wynika przede wszystkim z unikalnych właściwości leku. Należy tutaj wspomnieć, że jedynie <20 % zdeponowanego w jamie ustnej leku przekształca się do aktywnej formy des-CIC, co łącznie z mniejszą niż innych KSw depozycją ustno-gardłową (korzystna formuła leku i właściwości aerozolu) wyjaśnia wysokie bezpieczeństwo miejscowe CIC (22, 23, 24).**

Jak wskazują cytowane wyżej badania, miejscowa tolerancja wziewnego podawania leku, była bardzo dobra.

## Systemowe objawy niepożądane

**Tabela 3** Tempo wzrastania podudzia (knemometria) u dzieci leczonych CIC oraz w grupie otrzymującej placebo (25).

Ogólnoustrojowe działanie każdego KSw jest pochodną biodostępności leku z przewodu pokarmowego i z układu oddechowego. Ilość leku wchłaniana z przewodu pokarmowego zależy

Dawki CIC lub placebo	CIC 40 µg n=24	CIC 80 µg n=24	CIC 160 µg n=24	Placebo n=24
Przyrost długości kości podudzia w mm/tydzień	0,425	0,397	0,370	0,412

głównie od szybkości i zakresu inaktywacji w wątrobie. Wraz z poprawą depozycji leku w drogach oddechowych zwiększa się też ilość leku wchłaniana bezpośrednio do krążenia systemowego. Efekty systemowe KSw ocenia się w taki sposób, jak preparatów podawanych ogólnie. Najczęściej ocenie poddaje się wpływ leczenia na czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (oś PPN), dynamikę wzrastania, stan układu kostnego i metabolizm kości, rzadziej stan skóry, narządu wzroku oraz inne efekty metaboliczne (20).

## Ocena bezpieczeństwa systemowego CIC

W pierwszym badaniu (Pedersen i wsp), oceniono bezpieczeństwo systemowe 3 różnych dawek CIC: 40, 80 i 160 µg stosowanych 1 raz/dobę przez okres 2 tygodni u 24 dzieci w wieku 6-12 lat z astmą łagodną (25). Badano przyrost długości prawej kończyny dolnej metodą knemometrii, która jest „złotym standardem” do oceny krótkoterminowych wpływów KSw na dynamikę wzrastania. Okazało się, że tempo wzrastania badanej kończyny dolnej wynosiło 0,370 – 0,425 mm/tydzień w grupach otrzymującej CIC i było podobne do grupy leczonej placebo (0,412 mm/tydzień,  $p > 0,05$ ) (Tabela 3).

## Ocena CIC i BUD w odniesieniu do wzrostu

W następnym badaniu, zbliżonym pod względem metodologicznym do omówionego powyżej, porównano CIC w dawce 200 µg 1x/d wieczorem z BUD w dawce 400 µg, także 1x/d wieczorem (oba leki inhalowane z pMDI-HFA), w grupie dzieci w wieku 6-11 lat, z astmą łagodną lub umiarkowaną (14). Okazało się, że CIC w stopniu porównywalnym do BUD powodował wzrost wskaźnika FEV1% w kolejnych etapach badania oraz poprawiał bezwzględne wartości FEV1 po 12 tygodniach terapii. Istotna różnica między lekami zarysowała się we wpływie na wysokość ciała po 3 miesiącach terapii.

**Dzieci leczone CIC urosły o 1,19 cm, a dzieci leczone BUD o 0,72 cm, różnica była istotna ( $p=0,0025$ ). A zatem przy porównywalnym efekcie klinicznym, CIC okazał się lekiem bezpieczniejszym.**

## Wpływ CIC na proces wzrastania w porównaniu z placebo

Brak wpływu CIC na dynamikę wzrastania w aspekcie długoterminowym, został potwierdzony na grupie 609 dzieci z astmą przewlekłą lekką, leczonych przez 12 miesięcy CIC w dawce dobowej 40 lub 160 µg (26). Roczny przyrost wysokości ciała wynosił  $5,73 \pm 0,080$  cm w grupie leczonej CIC w dawce 40 µg/dobę oraz  $5,60 \pm 0,084$  cm wśród dzieci otrzymujących 160 µg/dobę tego leku. Wartości te były podobne do uzyskanej w grupie leczonej placebo ( $5,75 \pm 0,080$ ) ( $p > 0,05$ ).

Przedstawione wyżej dane wyraźnie odbiegają od dotychczas znanych faktów, bowiem w wielu badaniach wykazywano wyraźne hamowanie dynamiki wzrastania u dzieci leczonych innym KSw. Przykładowo, w badaniu START wysokość ciała dzieci w wieku 5-

11 lat po roku terapii BUD w dawce 200 µg/dobę była mniejsza o 0,54 cm, a po trzech latach o 1,34 cm w porównaniu do grupy nie otrzymującej placebo (27).

## CIC a funkcja osi PPN

Innym ważnym elementem bezpieczeństwa terapii GKSw, szczególnie u dzieci, jest ocena funkcji osi PPN. W cytowanym już badaniu (Agertoft i wsp.), udowodniono po raz pierwszy u dzieci, że dobowe wydalanie kortyzolu nie różniło się między grupami leczonymi CIC, a grupą otrzymującą placebo (25). Także w kolejnej dużej próbie klinicznej u dzieci w wieku 6-15 lat nie wykazano istotnej zmiany funkcji osi PPN w związku z terapią CIC (12). Wydalanie dobowe kortyzolu w moczu, oceniane przy pomocy wskaźnika kortyzol/kreatynina (wkk - nmol/mmol), w grupie leczonej CIC w dawce 160 µg/dobę, nie zmieniło się istotnie po 12 tygodniach terapii. Natomiast w tym samym badaniu u dzieci leczonych PF w dawce 176 µg/dobę zanotowano istotny spadek wkk ( $p < 0,006$ ), co wskazuje na zahamowanie osi PPN w tej grupie terapeutycznej. Podobne rezultaty porównawcze między CIC a PF uzyskali Szeffler i wsp. u dorosłych astmatyków (stosując wysokie dawki obu leków) (28) oraz Lipworth BJ i wsp. (11).

Problem funkcjonowania osi PPN był jednym z ważnych punktów końcowych ostatnio opublikowanego badania Vermeulen i wsp. (29). W grupie 403 dzieci w wieku 12-17 lat z astmą ciężką wykazano zmniejszenie wydalania kortyzolu w moczu dobowym pod koniec badania jedynie wśród leczonych wysokimi dawkami BUD ( $p = 0,008$ ), przy braku zmian w wartości wkk u chorych otrzymujących CIC ( $p = 0,0112$ ). A zatem CIC, chociaż wykazywał podobny do BUD efekt kliniczny (podobna poprawa wartości FEV1 w trakcie terapii), to w przeciwieństwie do BUD nie wywierał wpływu na funkcjonowanie osi PPN.

## Podsumowanie

Obawy przed skutkami ubocznymi KSw są istotnym elementem przy podejmowaniu decyzji o wyborze strategii terapeutycznej wśród pediatrów i mogą zwiększać opory w szerokim stosowaniu tej grupy leków (30). Z kolei występujące w trakcie terapii KSw działania niepożądane, szczególnie miejscowe, mogą mieć negatywny wpływ na akceptację, chorych (dzieci, rodziców) dla zalecanego sposobu terapii, powodować samodzielną zmianę reżimu terapeutycznego, bądź przerwanie leczenia (31). Stąd między innymi stałe poszukiwania KSw o lepszym profilu bezpieczeństwa i prostszym sposobie dawkowania. Na podstawie analizy dostępnych badań można stwierdzić, że CIC niewątpliwie poprawi bezpieczeństwo korykosteroidoterapii u dzieci chorych na astmę. Istotnym potwierdzeniem wysokiego bezpieczeństwa tego leku są najnowsze wytyczne zawarte w GINA 2006 (32). Wskazują one na stosowanie CIC jako jednej z metod unikania miejscowych działań niepożądanych.

**Podsumowując przegląd badań nad efektywnością i bezpieczeństwem CIC w astmie dziecięcej można stwierdzić, iż:**

- 1. cyklezolid wykazuje porównywalną z innymi najczęściej stosowanymi u dzieci KSw skuteczność w terapii astmy, mierzoną różnymi parametrami klinicznymi i spirometrycznymi, przy identycznych lub mniejszych dawkach dobowych.**
- 2. stosowanie cyklezonidu łączy się ze znacznie mniejszymi od innych KSw miejscowymi działaniami niepożądanymi.**
- 3. lek wywiera znacznie słabszy (lub nawet brak), w porównaniu do dotychczas stosowanych KSw, wpływ na funkcjonowanie osi podwzgórze-przysadka-**

## nadnercza oraz na dynamikę wzrastania.

### 4. istnieje konieczność oceny wieloletniego wpływu cyklozonidu na gęstość mineralną kości, markery obrotu kostnego oraz proces wzrastania.

### 5. należy przeprowadzić badania nad bezpieczeństwem cyklozonidu u dzieci poniżej 4 roku życia chorych na astmę.

#### Piśmiennictwo:

- Mutch E, Nave R, McCracken N i wsp. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissues. *Biochem Pharmacol* 2007; 73: 1657-1664.
- Zhao GZ, Nave R, Liu DD i wsp. Comparative in vitro metabolism of 14C-ciclesonide in hepatocytes from the mouse, rat, rabbit, dog, and human. *Am J Ther* 2007; 14: 280-290.
- Weinbrenner A, Huneke D, Zschiesche M i wsp. Circadian rhythm of serum cortisol after repeated inhalation of the new topical steroid ciclesonide. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2160-2163.
- Nave R, Meyer W, Fuhst R i wsp. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 390-396.
- Chapman KR i wsp. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 330-337.
- Boulet LP, Drollmann A, Magyar P i wsp. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100: 785-794.
- Buhl R, Winkler I, Magyar P i wsp. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 404-412.
- Bateman ED, Linnhof AE, Homik L i wsp. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; doi:10.1016/j.pupt.2007.05.002.
- Bateman E, Karpel J, Casale T i wsp. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest* 2006; 129: 1176-1187.
- Lee DK, Fardon TC, Bates CE i wsp. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high-dose ciclesonide and fluticasone in moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 127: 851-860.
- Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF i wsp. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94: 465-472.
- Pedersen S, Garcia-Garcia ML, Manjra A i wsp. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 µg/day and fluticasone propionate 176 µg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41: 954-961.
- Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M i wsp. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 2006; 148: 377-383.
- Von Berg A, Engelstatter R, Minic P i wsp. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 µg once daily vs. budesonide 400 µg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 391-400.
- Boulet LP, Bateman ED, Voves R i wsp. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. *Respir Med* 2007; doi:10.1016/j.rmed.2007.03.001.
- Passalacqua G, Albano M, Canonica GW i wsp. Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects. Position paper. *Allergy* 2000; 55: 16-33.
- Allen DB. Inhaled steroids for children: effects on growth, bone, and adrenal function. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2005; 34: 555-564.
- Simons FE. Benefits and risks of inhaled glucocorticoids in children with persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 77-84.
- Bartkowiak-Emeryk M i wsp. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania propionianu flutikazonu w leczeniu astmy oskrzelowej u dzieci. Część II. Bezpieczeństwo stosowania propionianu flutikazonu w leczeniu astmy oskrzelowej u dzieci. *Pol Mer Lek* 2004; 17: supl.2, 11-18.
- Emeryk A, Bręborowicz A, Kulus M. Glikokortykoidy wziewne. W: Emeryk A i wsp. (red.). *Aerzoloterapia chorób układu oddechowego u dzieci*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007; 103-117.
- Dubus JC, Marquet C, Deschildre A i wsp. Local side-effects of inhaled corticosteroids in asthmatic children: influence of drug, dose, age, and device. *Allergy* 2001; 56: 944-948.
- Nave R, Zech K, Bethke TD. Lower oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide via hydrofluoroalkane inhaler in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 203-208.
- Richter K, Nave R, McCracken N i wsp. Comparison of oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 146-151.
- Derendorf H. Pharmacokinetics and pharmacodynamic properties of inhaled ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 782-783.
- Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 940-945.
- Skoner D, Baena-Cagnani CE, Maspero J. Ciclesonide at 160 or 40 µg/day had no detectable effect on growth velocity, as assessed by stadiometer height, in children with mild, persistent asthma. *ATS 2006; G20*.
- Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW i wsp. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361: 1071-1076.
- Szefer SJ, Rotahagi S, Williams J i wsp. Ciclesonide, a novel inhaled steroid does not effect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest* 2005; 128: 1104-1114.
- Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H i wsp. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007; 101: 2182-2191.
- Allen DB. Safety of inhaled corticosteroids in children. *Pediatr Pulmonol* 2002; 33: 208-220.
- Cochrane GM. Compliance and outcomes in patients with asthma. *Drugs* 1996; 52: 12-19.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2006. [www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org)

Zamknij

Drukuj