

Czynniki określające profil bezpieczeństwa i skuteczność kliniczną wGKS

Prof. dr hab. n. med.
Bernard Panaszek

Kierownik Katedry i Kliniki
Chorób Wewnętrznych
i Alergologii
AM we Wrocławiu

T E R A P I A

Factors defining safety profile and clinical efficacy of inhaled corticosteroids in asthma treatment

S U M M A R Y

Inhaled corticosteroids (ICS) have an established status in asthma treatment. Nevertheless, certain circumstances occur which abate effectiveness of this drugs. These circumstances include variable response, corticosteroid resistance, local and systemic side effects that influence both clinical efficacy and safety profile of ICS. Intensive and multidirectional research has been developing to obtain an ideal inhaled corticosteroid that should approve either proportionally high activity or lack of side effects. These efforts concern all ICS which are available for asthma treatment. Applying of pro-drug, which is specifically activated in the airways - ciclesonide should be treated as undoubted progress in therapy of chronic asthma as well as reduction of a distance to develop an ideal ICS.

Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) mają ugruntowaną pozycję w leczeniu astmy. Pomimo dużej, niekwestionowanej skuteczności klinicznej wGKS, obserwowane są pewne zjawiska, które powodują ograniczenie efektywności tych leków. Zmienna odpowiedź terapeutyczna, kortykosterooporność oraz miejscowe i ogólne objawy niepożądane wpływają zarówno na skuteczność jak i profil bezpieczeństwa wGKS. Intensywne, wielokierunkowe prace badawcze, zmierzają do uzyskania idealnego wziewnego glikokortykosteroidu, który powinien wykazywać się proporcjonalnie dużą efektywnością oraz brakiem objawów ubocznych. Wysiłki badawcze w tym zakresie dotyczą wszystkich dostępnych w leczeniu astmy wGKS. Zastosowanie pro-leku, aktywowanego swoiście w płucach - cyklezonidu stanowi niewątpliwą postępowanie w przewlekłym leczeniu astmy oraz istotne skrócenie dystansu do uzyskania idealnego wziewnego glikokortykosteroidu.

Panaszek I.: Czynniki określające profil bezpieczeństwa i skuteczność kliniczną wGKS. *Alergia*, 2007, 1: 35-38

Relacje pomiędzy skutecznością kliniczną wziewnych glikokortykosteroidów, a czynnikami ograniczającymi efektywność leków

Leczenie przeciwzapalne za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) ma podstawowe znaczenie w astmie, którą charakteryzuje przewlekły szczególny stan zapalny dróg oddechowych, zależny w głównej mierze od aktywności eozynofiliów. Ponadto w astmie wGKS działają synergistycznie z lekami rozkurczowymi,

zwiększając ekspresję receptorów $\beta 2$ – adrenergicznych w drogach oddechowych i chroniąc je przed tachyfilaksją [1].

Jako leki kontrolujące, wGKS wprowadza się do leczenia astmy przewlekłej z wyboru u większości chorych. Badania wykonane na dużej populacji pacjentów sugerują, że wczesne wprowadzenie wGKS do terapii astmy lekkiej u dzieci skutkuje szeregiem pozytywnych zjawisk, które zapewniają ochronę funkcji płuc, a w konsekwencji łagodniejszy przebieg choroby w okresie późniejszym [2,3]. Mechanizm działania wGKS jest złożony, zależny od wpływu na glikokortykosteroidowy receptor wewnątrzkomórkowy (GR), który reguluje ekspresję wielu genów. Sterydy te w mechanizmie transrepresji i transaktywacji hamują funkcję czynników transkrypcyjnych AP-1 oraz NF κ B oraz syntezę zapalnych cytokin, w szczególności IL5 i zmniejszają migrację eozynofiliów do miejsca astmatycznego zapalenia [4].

W efekcie hamującego wpływu na przebieg astmatycznego zapalenia dochodzi

- do zahamowania produkcji mediatorów
- zmniejszenia przepuszczalności naczyń
- zmniejszenia wydzielania śluzu
- zahamowania przebudowy dróg oddechowych.

Obserwuje się ponadto zmniejszenie nadreaktywność oskrzeli, co skutkuje klinicznie ograniczeniem objawów astmy, poprawą czynności wentylacyjnej płuc, zmniejszoną liczbą zaostrzeń i hospitalizacji w przebiegu astmy [3].

Wymienione powyżej zależności wpływają w istotny sposób na poprawę jakości życia chorych na astmę między innymi poprzez ograniczenie liczebności i dawek innych leków niezbędnych do kontroli schorzenia, w tym krótko działających β -2-mimetyków, jak również zdecydowanie obniżają śmiertelność w tej chorobie [5].

Pomimo dużej, niekwestionowanej skuteczności klinicznej wGKS obserwowane są pewne zjawiska, które wpływają na ograniczenie efektywności tych leków. Glikokortykosteroidy wziewne stanowią heterogenną grupę molekuł, różniącą się między sobą siłą działania i biodostępnością, ale znaczenie kliniczne tych różnic wydaje się mało istotne, ponieważ zależność dawka-odpowiedź w astmie jest stosunkowo płaska, co świadczy z kolei o braku wyraźnej relacji między odpowiedzią, a dawką dla poszczególnego leku [6].

W większości przypadków najlepsze wyniki terapeutyczne o istotnym znaczeniu klinicznym uzyskuje się za pomocą małych lub średnich dawek wGKS, odpowiadających 400 μ g budezonidu na dobę [7].

Wyraźna zmienność odpowiedzi na wGKS u różnych pacjentów powoduje, że w ostateczności stosuje się większe dawki tych leków, aby osiągnąć pożądane efekty kliniczne. U niektórych chorych utrzymują się intensywne zmiany zapalne w drzewie oskrzelowym, pomimo stosowania dużych dawek wGKS, a ponad 30% chorych na astmę nie spełnia kryteriów klinicznych pełnej kontroli choroby [6]. W przypadkach astmy ciężkiej obserwuje się jednak większą zależność kontroli choroby od dawki wGKS, co wynika z wyraźnej relacji pomiędzy wysokością dawki wGKS, a zapobieganiem ciężkim zaostrzeniom choroby [7].

Zjawisko zmiennej odpowiedzi na leczenie wGKS nie jest ostatecznie wyjaśnione, ponieważ zależy prawdopodobnie od wielu czynników, mających wpływ na gorszą odpowiedź terapeutyczną w astmie. Zapewne w części przypadków zależy ono od fenomenu oporności na glikokortykosteroidy, zarówno nabytej typu I, występującej bardzo często, jak i wrodzonej typu II, która pojawia się u 5% przypadków nie reagujących na tę grupę leków [8].

Zastosowanie wysokich, znacznie wyższych od rekomendowanych, dawek wGKS może przełamać oporność na glikokortykosteroidy, ale w takiej sytuacji należy się liczyć z układowymi działaniami niepożądanymi, włącznie z dysfunkcją osi nadnercza-przysadka- podwzgórze [9].

Zmienna odpowiedź terapeutyczna może zależeć również od urządzenia wytwarzającego aerozol, ponieważ depozycja płucna tego samego leku zmienia się w zależności od rodzaju stosowanego inhalatora, który wpływa na generowanie cząsteczki leku o zróżnicowanej średnicy.

Największą skutecznością charakteryzują się cząsteczki, których średnica wynosi od 2. do 5µm, które docierają do najmniejszych oskrzelików i mają najlepszy indeks terapeutyczny [10].

Depozycja leku w drogach oddechowych zależy także od nośnika cząsteczki i stanowi jeden z głównych czynników określających jego skuteczność kliniczną. Równie ważne elementy gwarantujące skuteczność działania wGKS to powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego (GR) oraz okres półtrwania leku w miejscu jego depozycji [11].

Miejscowe i ogólne działania niepożądane wziewnych glikokortykosteroidów

Skutki uboczne wGKS stanowią odrębną i niestety dość liczną grupę zjawisk, które również ograniczają potencjalne możliwości terapeutyczne reprezentowane przez omawiane leki. Wiele czynników wpływa na profil bezpieczeństwa wGKS, ale w głównej mierze zależy on od właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych tych leków, które mogą być modyfikowane w kierunku ograniczenia działań niepożądanych [6]. Modyfikacja cech farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wGKS możliwa jest nie tylko na etapie formułowania leku oraz wyboru inhalatora, ale przede wszystkim w zakresie biodostępności systemowej preparatu, jego okresu półtrwania, klirensu oraz stopnia wiązania z białkami osocza [12]. Całkowita systemowa biodostępność wGKS obejmuje dawkę leku wchłoniętego w obrębie układu oddechowego (biodostępność płucna) oraz tę, która zostanie wchłonięta z przewodu pokarmowego (biodostępność ustna).

Aby uzyskać najlepszy efekt terapeutyczny leku przy najmniejszych działaniach niepożądanych należy przede wszystkim obniżyć biodostępność ustną, ponieważ od biodostępności zależy wystąpienie systemowych działań ubocznych [13].

Poza tym wGKS wchłonięte z przewodu pokarmowego są w różnym stopniu metabolizowane przez wątrobę, a mechanizm tego zjawiska określony został efektem pierwszego przejścia.

Zgodnie z charakterystyką wGKS niektóre leki z tej grupy takie jak cyklezonid i flutikazon są w dużym stopniu metabolizowane w czasie pierwszego przejścia przez wątrobę i dla nich doustna biodostępność nie ma większego znaczenia.

Natomiast dla takich wGKS jak budezonid, w niewielkim stopniu metabolizowanych przez wątrobę doustna biodostępność stanowi istotny czynnik zagrożenia działaniami systemowymi [6]. Duże znaczenie w eliminowaniu biodostępności z przewodu pokarmowego mają wGKS takie jak beklometazon i cyklezonid, które przyjmują formę aktywną dopiero w miejscu działania tj w drogach oddechowych [14]. Ważną rolę w ograniczaniu działań ubocznych wGKS odgrywa zdolność tworzenia trwałych wiązań elektrostatycznych z białkami osocza, ponieważ lek związany z białkami krwi, głównie albuminami, przestaje być dostępny dla GR, zatem nie ma możliwości wywołania

efektów niepożądanych. Związanie całej wchłoniętej dawki wGKS uniemożliwiło by istnieniu glikokortykosteroidu w postaci wolnej, zapobiegając całkowicie objawom niepożądanym.

Wśród obecnie stosowanych wGKS cyklezonid w największym stopniu zbliżył się do takiego ideału, bowiem 99% aktywnej formy leku, wiąże się z białkami osocza, co oznacza, że w krążeniu znajduje się 1% wolnego preparatu. W odniesieniu do flutikazonu odsetek wolnego leku wynosi 10%, do budesonidu -12%, a do beklometazonu 13% [6].

Najbardziej uciążliwymi lokalnymi zmianami niepożądanymi zależnymi od wGKS są: chrypka spowodowana dysfunkcją mięśni krtani i grzybica jamy ustnej [11]. Uboczne działania ogólne wGKS obejmują ścienczenie skóry z uszkodzeniem drobnych naczyń i skłonnością do pojawiania się podbiegnięć krwawych, supresję kory nadnerczy, niekorzystny wpływ na metabolizm kostny, opóźnienie wzrostu u dzieci i młodzieży oraz zaćmę i jaskrę [9].

Kierunki poszukiwań idealnego glikokortykosteroidu wziewnego

Próby terapii za pomocą preparatu nieaktywnego (pro-leku), który zaaplikowany w obszar procesu chorobowego zmienia się w substancję czynną podejmowane są od wielu lat w szerokim zakresie badań dotyczących farmacji stosowanej. Idea taka odnosi się również do wGKS i sięga historycznie do okresu lat 60-tych, kiedy po raz pierwszy zastosowano w leczeniu astmy beklometazon. Beklometazon podawany w nośniku freonowym był pierwszym wGKS w formie pro-leku, a dodatkową jego zaletą, która stanowiła przełom w leczeniu astmy była skuteczność tego glikokortykosteroidu w dawkach mikrogramowych [15]. Natomiast wadą beklometazonu jako pro-leku była tkankowa aktywacja przez niespecyficzne esterazy, która powodowała wysoką biodostępność preparatu w przewodzie pokarmowym. Ponadto nie najlepszy inhalator i nośnik freonowy były przyczyną małej, zaledwie 6% depozycji płucnej beklometazonu, natomiast większość (92%) leku osadzała się w jamie ustnej. We wprowadzonym ostatnio do terapii astmy nowym pro-leku cyklezonidzie zredukowano lub wyeliminowano większość wad, które posiadał jego protoplasta tj. beklometazon.

Aktywny metabolit cyklezonidu – desizobutyryl (des-CIC) powstaje w drzewie oskrzelowym pod wpływem swoistych esteraz płucnych, co warunkuje praktycznie zerową biodostępność z przewodu pokarmowego[14]. Taka właściwość cyklezonidu sprawia, że ten wGKS nie wywołuje objawów ubocznych w górnych drogach oddechowych takich jak chrypka i dysfunkcja strun głosowych [11].

Ponadto cyklezonid zaaplikowany w bezfreonowym roztworze (MDI/HFA) w około połowie dawki dociera do dróg oddechowych. Cyklezonid MDI/HFA cechuje największa ze wszystkich dostępnych wGKS depozycja płucna, która wynosi 52% zainhalowanej dawki (flutikazon MDI-16%, flutikazon DPI-10%, budesonid MDI-28%, budesonid DPI-40%, beklometazon MDI/HFA-51%.) [14]. Ze względu na łączenie się z białkami osocza w 99% działanie ogólne frakcji niezwiązanej może być całkowicie pominięte [16]. Zdolność tworzenia związków typu depot w płucach umożliwia jego podawanie 1x/dobę w początkowej dawce maksymalnej 160 µg, która może być zredukowana w niektórych przypadkach do skutecznej terapeutycznie dawki podtrzymującej 80 µg 1x/dobę u osób dorosłych. Cyklezonid dostępny jest w formie aerozolu wziewnego (MDI/HFA), którego dawka inhalacyjna wynosi 160 µg [14].

Nowy wGKS cyklezonid zapewnia skuteczność terapeutyczną porównywalną

z dostępnymi dotychczas wGKS z istotną redukcją miejscowych oraz ogólnych działań ubocznych. W astmie celem wGKS są dolne drogi oddechowe, w których zachodzi konwersja cyklozonidu do aktywnego metabolitu desizobutyrylu cyklozonidu. Ponadto cyklozonid wykazuje oczekiwane właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne takie jak trwałe połączenia z białkami surowicy, niska biodostępność w jamie ustnej oraz szybki klirens, które powodują wysoką aktywność i profil bezpieczeństwa leku [17]. Aktywny metabolit leku wykazuje większe powinowactwo do receptora GKS od budezonidu, nieco mniejsze od beklometazonu i wyraźnie mniejsze od flutikazonu. W eksperymentach na zwierzętach cyklozonid podany do tchawicy wykazywał aktywność przeciwzapalną porównywalną z budezonidem i flutikazonem. Z punktu widzenia właściwości farmakokinetycznych ważne są informacje, że parametry odnoszące się do tych właściwości są u chorych z astmą porównywalne ze zdrowymi ochotnikami, co wskazuje na dobrą penetrację leku do dróg oddechowych pomimo skurczu oskrzeli, ocenianą na około 50% dawki leku w inhalatorze bezfreonowym z nośnikiem HFA-134a [14]. Zdolność wiązania się cyklozonidu i jego aktywnego metabolitu z białkami surowicy wynosząca 99% powoduje, że tylko 1% dawki może być odpowiedzialny za ogólne działania uboczne. Szybka eliminacja leku (czas półtrwania 3,5 godz.) przy biodostępności w przewodzie pokarmowym < 1% świadczy o dużym profilu bezpieczeństwa preparatu w aspekcie działań systemowych. Cyklozonid w dawkach 80 µg 2x / dobę skutecznie hamuje wczesną i późną reakcję astmatyczną po prowokacji dooskrzelowej alergenem oraz, w dawce 320 µg/dobę redukuje nadreaktywność oskrzeli, wykazywaną próbą prowokacyjną z adenozyzną [18]. W porównawczych próbach klinicznych skuteczność dawek terapeutycznych cyklozonidu jest zbliżona do efektywności budezonidu i flutikazonu w aspekcie poprawy parametrów wentylacji płuc i kontroli objawów astmy, chociaż działanie cyklozonidu jest szybsze od budezonidu, a pojedyncza dawka cyklozonidu 160 µg jest tak skuteczna jak dawka budezonidu 2 x 200 µg [14]. Odnośnie flutikazonu, skuteczność małej pojedynczej dawki cyklozonidu (160 µg) jest tak skuteczna jak flutikazon podawanego 2 x /dobę (2 x 80 µg). W długo terminowych badaniach (52 tygodnie) cyklozonid w dawce 640 µg/dobę nie powodował supresji kory nadnerczy. Można go stosować w algorytmie 2 x /dobę lub 1x/dobę w dawce zsumowanej, przy czym pora podania (rano, wieczór) nie ma znaczenia [19].

Biorąc pod uwagę powyższą charakterystykę, cyklozonid wydaje się lekiem idealnym z wielu powodów, głównie jednak ze względu na praktyczny brak miejscowych działań ubocznych, które są dokuczliwe i zdarzają się stosunkowo często podczas stosowania innych wGKS. Mimo zachowania wszelkich środków ostrożności, płukania jamy ustnej, zdejmowania protez zębowych i podawania wGKS przez komorę inhalacyjną (spejser, przystawka objętościowa) u wielu pacjentów stwierdza się kandydozę jamy ustnej oraz gardła. Równie często pojawia się chrypka, będąca wynikiem zaburzeń funkcji strun głosowych i miopatii posteroidej mięśni krtani. Nierzadko również obserwuje się podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, a w szczególnych przypadkach także atrofię błony śluzowej [11].

Skuteczna dawka maksymalna cyklozonidu jest najniższa z porównywalnych dawek pozostałych wGKS, chociaż do opanowania wczesnej i późnej reakcji astmatycznej po alergenem, jak również skurczu nadreaktywnych oskrzeli po adenozylinie konieczne są dawki znacznie większe. Skuteczność dawki terapeutycznej cyklozonidu w poprawie parametrów kontroli astmy takich jak wskaźniki czynności wentylacyjnej płuc (FEV1 i PEF) jest podobna do innych wGKS, jednak jego profil bezpieczeństwa w dawce terapeutycznej jest znacznie większy od pozostałych wGKS w odniesieniu do hamowania czynności wydzielniczej kory nadnerczy [20].

Analiza krzywych dawka-objawy uboczne wskazuje na większe tzw. okno terapeutyczne cyklozonidu, co ma również swoje odzwierciedlenie w zestawieniu dawek wGKS, według którego systemowe objawy uboczne pojawiają się po dawce

cyklezonidu > 1280 µg, podczas gdy w przypadku budezonidu po dawce > 800 µg, a flutikazonu po dawce > 1000 µg [14].

Oprócz cyklezonidu, wśród najczęściej stosowanych wGKS aplikowanych z indywidualnych inhalatorów należy wymienić beklometazon, budezonid, flutikazon, przy czym budezonid i flutikazon są dostępne również w opakowaniach przystosowanych do nebulizacji. Znacznie rzadziej sięga się do mometazonu i flunizolidu w terapii wziewnej astmy. Wprowadzenie nowego nośnika - hydroksyfluoroalkanu (HFA) dla beklometazonu oraz unowocześnienie inhalatora spowodowało ponowne zainteresowanie tym wGKS, umożliwiło lepszą depozycję płucną leku jak również zmniejszyło natężenie objawów ubocznych miejscowych i systemowych [21]. Podstawowe znaczenie dla bezpieczeństwa terapii wGKS stanowi podawanie najmniejszej dawki leku, kontrolującej astmę w algorytmie 1 x /dobę, co z kolei umożliwia przedłużone działanie preparatu. W przypadku budezonidu efekt wydłużonego działania jest wynikiem najpierw estryfikacji leku w komórkach nabłonka oddechowego, w których pozostaje w postaci depozytu, jako ester kwasów tłuszczowych, a następnie, w procesie deestryfikacji powoli uwalnia się, działając przeciwzapalnie [22,23]. Z kolei właściwości farmakokinetyczne flutikazonu uzasadniają jego dawkowanie w algorytmie 1 x /dobę, ponieważ lek ten szybko i długotrwale wiąże się z receptorem GKS, co wynika z powolnej dysocjacji glikokortykosteroidu od tego receptora [24]. Pomimo tego flutikazon z reguły stosuje się 2x/dobę do uzyskania kontroli astmy.

Jak wynika z przedstawionych powyżej danych, trwają intensywne, wielokierunkowe prace badawcze, zmierzające do uzyskania idealnego wziewnego glikokortykosteroidu, który powinien wykazywać się proporcjonalnie dużą efektywnością oraz brakiem objawów ubocznych. Wysiłki badawcze w tym zakresie dotyczą wszystkich dostępnych w leczeniu astmy wGKS. Koncepcja wykorzystania pro-leku, aktywowanego swoiście w płucach i wprowadzenie cyklezonidu stanowi niewątpliwą postępowanie w przewlekłym leczeniu astmy oraz istotne skrócenie dystansu do sprostania wymogom stawianym wobec idealnego wziewnego glikokortykosteroidu.

Pismienictwo

1. Remington TL, Digiovine B. Long-acting beta-agonists: anti-inflammatory properties and synergy with corticosteroids in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:74-8.
2. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, Tan WC, Chen Yu-Zi, Ohlsson SV, Ullman A, Lamm CJ, O'Byrne PM on behalf of the START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-1076.
3. Canonica GW. Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest.* 2006;130:21S-28S.
4. Cazes E, Giron-Michel J, Baouz S, Doucet C, Cagnoni F, Oddera S, Korner M, Dasic G, Testi R, Azzarone B, Canonica GW. Novel anti-inflammatory effects of the inhaled corticosteroid fluticasone propionate during lung myofibroblastic differentiation. *J Immunol.* 2001;167:5329-37.
5. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J.* 2005;12:265-70.
6. Zitt MJ. W poszukiwaniu idealnego steroidu wziewnego. *Alergia Astma Immunologia* 2005;10:11-20.
7. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Aktualizacja 2006. *Medycyna Praktyczna*, wydanie specjalne 1/2007:44-45.
8. Carroll CL, Bhandari A, Schramm CM, Zucker AR. Chronic inhaled corticosteroids do not affect the course of acute severe asthma exacerbations in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41:1213-7.
9. Bernstein DI, Allen DB. Evaluation of tests of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function used to measure effects of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:118-27.
10. Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med.* 2006 ;100:375-84.
11. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy.* 2006 ;61:518-26.
12. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J.* 2006;28:1042-50.
13. Rizzo MC, Sole D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:S198-205.
14. Humbert M. Ciclesonide: a novel inhaled corticosteroid. *Expert Opin Investig Drugs* 2004;13:1349-1360
15. Freiwald M, Valotis A, Kirschbaum A, McClellan M, Murdter T, Fritz P, Friedel G, Thomas M, Hogger P. Monitoring the initial pulmonary absorption of two different beclomethasone dipropionate aerosols employing a human lung reperfusion model. *Respir Res.* 2005;6:21.
16. Rohatagi S, Luo Y, Shen L, Guo Z, Schemm C, Huang Y, Chen K, David M, Nave R, King SP. Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel inhaled corticosteroid, ciclesonide. *Am J Ther.* 2005;12:201-9.
17. Belvisi MG, Bundschuh DS, Stoeck M, Wicks S, Underwood S, Battram CH, Haddad el-B, Webber SE, Foster ML. Preclinical profile of ciclesonide, a novel corticosteroid for the treatment of asthma. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;314:568-74.
18. Leung SY, Eynott P, Nath P, Chung KF. Effects of ciclesonide and fluticasone propionate on allergen-induced airway inflammation and remodeling features. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:989-96.
19. Reynolds NA, Scott LJ. Ciclesonide. *Drugs.* 2004;64:511-9; discussion 520-1.
20. Hansel TT, Benezet O, Kafe H, Ponitz HH, Cheung D, Engelstatter R, Barnes PJ. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. *Clin Ther.* 2006 ;28:906-20.
21. Dubus JC, Montharu J, Vecellio L, De Monte M, De Muret A, Goucher A, Cantagrel S, Le Pape A, Mezzi K, Majoral C, Le Guellec S, Diot P. Lung deposition of HFA beclomethasone dipropionate in an animal model of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* 2007;61:21-5.
22. Sheffer AL, Silverman M, Woolcock AJ, Diaz PV, Lindberg B, Lindmark B. Long-term safety of once-daily budesonide in patients with early-onset mild persistent asthma: results of the Inhaled Steroid Treatment as Regular Therapy in Early Asthma (START). *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:48-54
23. Brattsand R, Miller-Larsson A. The role of intracellular esterification in budesonide once-daily dosing and airway selectivity. *Clin Ther.* 2003;25 Suppl C:C28-41.
24. Crim C, Pierre LN, Daley-Yates PT. A review of the pharmacology and pharmacokinetics of inhaled fluticasone propionate and mometasone furoate. *Clin Ther.* 2001 ;23:1339-54.

Zamknij

Drukuj