

Glikokortykoidy wziewne w leczeniu dzieci chorych na astmę

Prof. dr hab. n. med.
Danuta Chmielewska-Szewczyk

profesor emerytowany

Klinika Pneumologii i Alergologii
Wieków Dziecięcego AM
w Warszawie

Kierownik:
Prof. AM dr hab. n. med. Marek
Kulus

T E R A P I A

The influence of allergic rhinitis on asthma

S U M M A R Y

The participation of inhaled corticosteroids in the treatment of persistent asthma in adults and children is beyond any doubt. There are some controversies about inhaled corticosteroids treatment in infants and preschool children with wheezing. There are different phenotypes of wheezing and the response to inhaled corticosteroids is not always equally effective. Inhaled corticosteroids treatment is the most effective in atopic children, with increased IgE and eosinophilia. Inhaled steroids reduce asthma symptoms, improve lung function, decrease the exacerbation frequency, reduce mortality index, but do not induce remission and when the treatment is discontinued the symptoms return.

Udział wGKS w kontroli astmy przewlekłej u dorosłych i dzieci starszych nie budzi wątpliwości. Pewne kontrowersje istnieją co do leczenia glikokortykosteroidami wziewnymi niemowląt i dzieci przedszkolnych z nawracającą obturacją oskrzeli. Istnieją bowiem różne fenotypy wheezingu i nie w każdym odpowiedź na wGKS jest tak samo skuteczna. Leczenie wGKS jest najskuteczniejsze u dzieci obciążonych atopią, ze zwiększonym stężeniem IgE i eozynofilią.

GKS redukują u małych dzieci objawy astmy, poprawiają funkcję płuc, zmniejszają częstość zaostrzeń, obniżają wskaźnik śmiertelności jednak nie powodują remisji i po odstawieniu leków objawy nawracają.

Chmielewska D.: Glikokortykoidy wziewne w leczeniu dzieci chorych na astmę. *Alergia*, 2007, 1: 5-8

Okolo 300 milionów ludzi na świecie choruje na astmę, przewlekłą chorobę zapalną dróg oddechowych. Blisko 1/3 z nich to dzieci i młodzież. Wszyscy wymagają długotrwałego leczenia, aby zahamować postęp choroby (1, 2).

Tabela 1 Równoważne dzienne dawki wGKS u dzieci

lek	dawki niskie (µg)	dawki średnie (µg)	dawki wysokie (µg)

<i>Beclomathasone dipropionate</i>	100-200	>200-400	>400
<i>Budesonide</i>	100-200	>200-400	>400
<i>Ciclesonide</i>	80-160	>160-320	>320
<i>Flunisolide</i>	500-750	>750-1250	>1250
<i>Fluticasone</i>	100-200	>200-500	>500
<i>Mometasone furoate</i>	100-200	>200-400	>400
<i>Triamcinolone acetonide</i>	400-800	>800-1200	>1200

Glikokortykosteroidy (GKS) należą do najpotężniejszych leków przeciwzapalnych, których skuteczne działanie lecznicze w astmie oskrzelowej u dorosłych i dzieci udowodniono w wielu badaniach na przestrzeni ostatnich lat (3, 4, 5, 6, 7). Prawidłowo prowadzona terapia glikokortykosteroidami wziewnymi (wGKS) może w pełni kontrolować przebieg astmy umożliwiając chorym prowadzenie trybu życia niewiele lub wcale nie odbiegającego od funkcjonowania ludzi zdrowych. Indywidualnie dobrana kortykoterapia pozwala dzieciom z astmą na znaczne obniżenie absencji w szkole, udział na lekcjach wychowania fizycznego, w sportach, a nawet zawodach sportowych.

WGKS można stosować w każdym stopniu ciężkości astmy przewlekłej, zarówno u dorosłych i dzieci starszych, jak i przedszkolaków (7, 8, 9, 10).

Jaki jest wpływ wGKS na przebieg astmy?

Silne działanie przeciwzapalne wziewnych GKS sprawia, że ustępują objawy astmy, poprawia się jakość życia chorych. Podawane regularnie wGKS normalizują czynność układu oddechowego, zmniejszają nadreaktywność oskrzeli i zapotrzebowanie na leki rozkurczowe. Rzadziej występują zaostrzenia; chorzy nie wymagają dodatkowych wizyt lekarskich i hospitalizacji. Zmniejsza się konieczność podawania GKS systemowych. Od czasu szerszego wprowadzenia wGKS do leczenia astmy wyraźnie zmniejszyła się śmiertelność z powodu tej choroby (2, 11, 12, 13).

Trzeba jednak podkreślić, że GKS nie leczą astmy, nie zmieniają historii naturalnej tej choroby i raczej nie mają wpływu na remodeling (2, 14, 15, 16).

Przerwanie kuracji powoduje na ogół nawrót objawów, stąd konieczność leczenia przewlekłego. Utrzymanie kontroli astmy wymaga przeważnie niewielkich dawek wGKS z wyjątkiem ciężkich postaci choroby przebiegających z licznymi zaostrzeniami i koniecznością stosowania zwiększonych dawek leków z czym wiąże się większe ryzyko występowania objawów niepożądanych (17, 18).

Optymalne dawki wGKS w leczeniu przewlekłym

Ostatnia wersja opracowania GINA zamieszcza tabelę różnych dawek stosowanych obecnie w Polsce glikokortykosteroidów. (tab. I)
Stosowanie przewlekłe małych dawek wGKS jest na ogół skuteczne i nie obciążone ryzykiem występowania objawów niepożądanych. Ryzyko wzrasta, jeśli dawki leku

zwiększamy. Istnieje wprowadzić pewną zależność pomiędzy efektem działania leku a dawką, ale działanie wGKS zwiększa się proporcjonalnie do dawki tylko w ograniczonym zakresie, potem osiąga plateau i dalsze zwiększanie dawki leku nie przynosi oczekiwanej korzyści, a możliwość wystąpienia objawów niepożądanych wzrasta (ryc. 1) (17, 18).

Jeśli średnie dawki wziewnych GKS w leczeniu przewlekłym nie przynoszą poprawy należy zrewidować rozpoznanie. Dawki wziewnych GKS powinny być „na miarę” dostosowane nie tylko do wieku pacjenta, stopnia ciężkości choroby, ale powinny także zależeć od czasu trwania choroby.

Wykazano, że dziecko chorujące parę lat wymaga większej dawki niż to, u którego objawy rozpoczęły się parę miesięcy temu. (19)

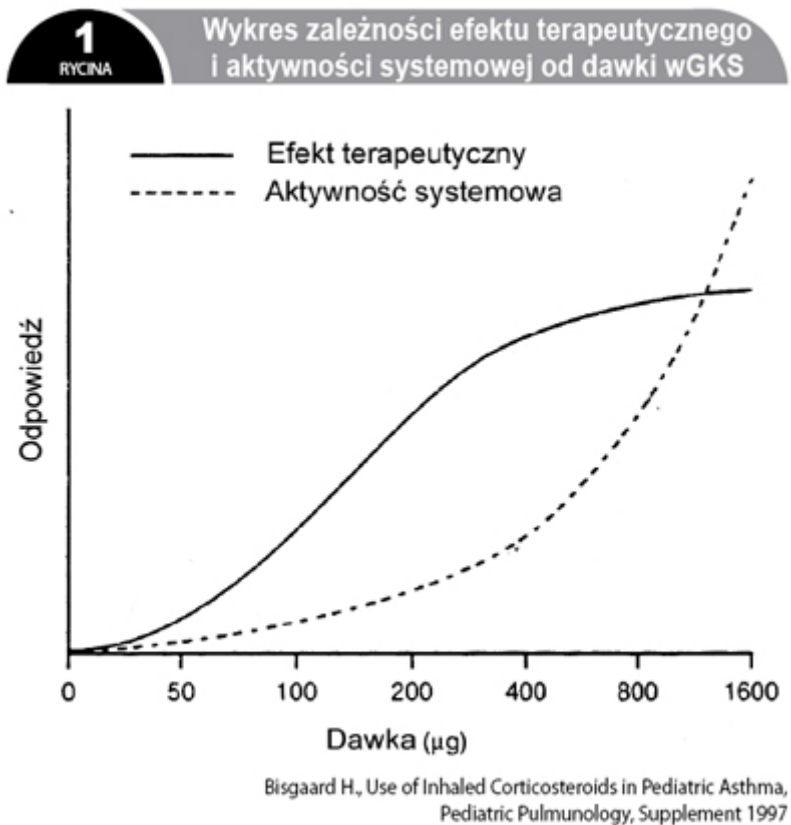
W dążeniu do pełnej kontroli astmy staramy się więc zwiększanie dawek GKS zastąpić terapię skojarzoną dodając do wGKS β 2-mimetyki o przedłużonym działaniu, leki przeciwleukotrienowe, czy wolno uwalnianą teofilinę.

Terapia skojarzona pozwala osiągnąć lepszy wynik leczenia bez zwiększenia dawki glikokortykosteroidu. (20, 21)

W zaostrzeniu choroby lub astmie ciężkiej może być konieczne włączenie GKS systemowych w postaci tzw. pulsów, czyli kilkudniowego podawania GKS dożylnie lub doustnie. Chociaż takie postępowanie pozwala na uzyskanie poprawy stanu pacjenta, to jednak stwarza większe ryzyko objawów niepożądanych niż duże dawki wziewnych GKS.

Czy Cyklezonid może okazać się lepszy niż stosowane dotąd wziewne GKS?

Cyklezonid (CIC) jest nowym wziewnym GKS sukcesywnie wprowadzanym do leczenia dorosłych i dzieci z astmą przewlekłą o różnym stopniu ciężkości. Podawany jest w inhalacjach z MDI w formie proleku, co znacznie ogranicza miejscowe objawy niepożądane w jamie ustnej i gardle (chrypka, grzybica). Dopiero w płucach pod wpływem endogennych esteraz zmienia się w związek aktywny descisobutyryl cyklezonidu (dez – CIC). W tej postaci wykazuje duże powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego. Gazem nośnikowym dla cyklezonidu jest hydrofluoroalkan HFA wprowadzany do inhalatorów typu MDI i zamiast CFC – chlorofluoracarbonu. Depozycja leku w płucach wynosi >50% zainhalowanej dawki, a odwracalne wiązanie cyklezonidu z kwasami tłuszczowymi w płucach przedłuża działanie miejscowe. Cyklezonid łatwo wiąże się z białkami osocza, co w połączeniu z szybkim klirenssem zapobiega działaniom



obserwowanym często przy stosowaniu innych wziewnych GKS. Wymienione właściwości cyklezonidu pozwalają przypuszczać, że poprawi on wskaźnik terapeutyczny wziewnych GKS i będzie lekiem często zalecanym u dzieci. (22, 23)

Tabela 2 Indeks ryzyka astmy u małych dzieci

Kryteria główne	Kryteria małe
Astma u rodziców AZS rozpoznane przez lekarza Nadwrażliwość na alergen wziewne	Obwodowa eozynofilia >4% Nadwrażliwość na pokarmy Świszczący oddech niezwiązany z infekcją

Prowadzone zgodnie z GCP międzynarodowe, wieloośrodkowe badania kliniczne z udziałem polskich grup badawczych obejmujące 1031 dzieci od 4 do 11 roku życia pozwoliły stwierdzić, że cyklezonid jest lekiem skutecznym i bezpiecznym dla dzieci w tej grupie wiekowej (24). Powyższe badania były randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo i prowadzone w dwóch równoległych grupach przez 12 tygodni z użyciem 40µg, 80µg i 160 µg na dobę w jednorazowej dawce dziennej. W ocenie badanego glikosteroidu posługiwano się indeksem objawów, zużyciem innych leków, wynikami badania czynności płuc (PEF i FEV1) i pomiarami funkcji osi podwzgórzowo-nadnerczowej HPA nie wykazując wpływu podawanych dawek CIC na czynność wydzielniczą kory nadnerczy.

Starannie przeprowadzone badania z udziałem dużej grupy dzieci pozwalają przypuszczać, że cyklezonid będzie lekiem dobrze kontrolującym astmę u dzieci, a proste przyjmowanie 1 raz dziennie zwiększy być może compliance. Badania cyklezonidu w grupach dorosłych są dużo liczniejsze niż u dzieci (25, 26) i na ogół dobrze oceniają ten nowy w GKS, ale na pełną ocenę leku potrzeba jeszcze trochę czasu i dalszych badań.

Czy wziewne GKS zapobiegają nawracającej obturacji oskrzeli u dzieci?

Epizody nawracającej obturacji oskrzeli u niemowląt i dzieci przedszkolnych nazywamy często astmą wczesnodziecięcą. Problem leczenia wziewnymi GKS tych stanów jest bardziej skomplikowany niż terapia dzieci i młodzieży w wieku szkolnym.

Zanim zapadnie decyzja przewlekłego leczenia wziewnymi GKS dzieci ze stanami obturacji oskrzeli (wheezingem) należy wykluczyć inne schorzenia, w których możemy również obserwować świszczący oddech, napadowy kaszel i duszność, a stosowanie wziewnych GKS jest zbędne (np. w mukowiscydozie, rozstrzeniach oskrzeli, wadach wrodzonych układu oddechowego, refluksie żołądkowo-przełykowym i innych) (27).

Diagnozowanie astmy u dzieci do 5-6 roku życia jest trudne, a czasem zupełnie niemożliwe, gdyż obiektywne metody diagnostyczne, jakimi posługujemy się u dzieci starszych i dorosłych nie są przystosowane dla maluchów. Castro – Rodriguez i wsp. opracowali tzw. indeks rozwoju ryzyka astmy u małych dzieci na podstawie wywiadu i objawów klinicznych (tab 2).

Według tego autora, dzieci z historią nawracających obturacji oskrzeli (>3 epizody w ostatnim roku) i jednym z kryteriów głównych lub 2 kryteriami małymi, w 65% rozwijały astmę przed 6 r. życia. Jeżeli żadnego z tych kryteriów nie udało się ustalić, możliwość rozwoju astmy w tym wieku nie przekraczała 5%. (28).

Martinez i wsp. Opracowali różnicowanie obturacji oskrzeli u małych dzieci na innych zasadach. **Rozpoznają oni różne fenotypy wheezingu:**

1. **Świsty wczesne przemijające, które występują przeważnie u dzieci z gorszym rozwojem płuc i upośledzoną funkcją układu oddechowego od urodzenia. Często są to dzieci matek palących w czasie ciąży, bliźnięta lub wcześniaki. W miarę wzrostu tych niemowląt dochodzi do normalizacji zaburzeń, a świsty nie nawracają po 3 r. życia.**
2. **Świsty przetrwałe występują u dzieci nie obciążonych alergią, utrzymują się jeszcze w 6 r. życia. Stwierdzana w tych przypadkach nadreaktywność oskrzeli wiąże się prawdopodobnie z nawracającymi infekcjami wirusowymi lub wywołanymi przez drobnoustroje atypowe. W wywiadzie często możemy się doszukać przebytego zapalenia pęcherzyków płucnych.**
3. **Świsty późne, stwierdzane u dzieci obciążonych atopią rodzinnie, obserwowane są przeważnie w okresie poniemowlęcym. Epizody obturacji nie mają związku z infekcjami, ale infekcje pogarszają je. Pojawiają się objawy nocne. Dzieci te mają na ogół zwiększone stężenie t-IgE i eozynofilię >4%. Początkowo czynność płuc w tej grupie jest prawidłowa, ale pogarsza się w miarę nawracających obturacji oskrzeli w następnych latach. Dzieci te dobrze odpowiadają na β_2 mimetyki.**

Coraz więcej badaczy zwraca uwagę, że na wGKS najlepiej reagują dzieci z atopią, u których rozwija się zapalenie alergiczne w drogach oddechowych. Świsty przemijające, czy poinfekcyjna nadreaktywność oskrzeli ustępują często samoistnie w ciągu paru lat, jeśli nie są podtrzymywane kolejnymi zakażeniami. Powstaje więc pytanie: czy wszystkie niemowlęta i małe dzieci z nawracającym świszczącym oddechem powinny być leczone wGKS niezależnie od charakteru świstów i ich pochodzenia?

W codziennej praktyce postępuje tak większość pediatrów, lekarzy rodzinnych a nawet alergologów, choć nie wydaje się to słuszne. Takie postępowanie lekarskie wiąże się z jednej strony z nawoływaniami do leczenia astmy wGKS jak najwcześniej, a z drugiej z przekonaniem, że leczenie takie stosowane nawet u niemowląt jest bezpieczne i daje dobre wyniki. (30) W miarę doskonalenie testów pozwalających na ocenę układu oddechowego u dzieci najmłodszych, pojawiają się jednak wątpliwości (14, 15, 16). Niektórzy uważają, że używanie wGKS w najwcześniejszym okresie życia może prowadzić nie tylko do zaburzeń wzrastania dziecka, ale także wpływać na pęcherzyki płucne, które rozwijają się głównie w ostatnich miesiącach ciąży i pierwszych latach życia. (16, 31, 32) Wyjaśnienie tych problemów wymaga dalszych badań, ale już obecnie wiadomo, że nie wszystkie dzieci z nawracającą obturacją w pierwszym okresie życia odpowiadają tak samo na leczenie wGKS. Gold i Fuhlbrigge zakładają, że ta odpowiedź jest różna w różnych postaciach wheezingu (tab.III) podkreślając, że najlepszej odpowiedzi na wGKS możemy oczekiwać u dzieci z atopią, które rozwijają w drogach oddechowych zapalenie alergiczne, mają zwiększoną eozynofilię i określony profil cytokin charakterystyczny dla limfocytów Th2.

Tabela 3 Czynniki wpływające na odpowiedź na glikokortykosteroidy we wczesnym okresie życia (wg. D. R. Gold i A. L. Fuhlbrigge)

Dobra odpowiedź na GKS	Gorsza odpowiedź na GKS	Brak odpowiedzi na GKS
Zapalenia alergiczne	Czynniki środowiskowe i genetyczne	Mechaniczne lub strukturalne zwężenie dróg oddechowych

Cytokiny charakterystyczne dla Th 2	Stały kontakt z alergenem w domu	Dzieci zdrowe < 3 lat
Eozynofilia	Palenie tytoniu w środowisku dziecka	Pogrubiała ściana dróg oddechowych
Wzrost komórek tucznych	Polimorfizmy w ścieżkach metabolicznych	Bardziej podatne płuca
Odpowiedź na leki rozkurczowe	kortykosteroidów i beta-agonistów	Zmniejszony przekrój dróg oddechowych
	Zapalenie niealergiczne	Dzieci narażone na dym tytoniowy w życiu płodowym
	Stress oksydacyjny i neutrofilia wywołana dymem tytoniowym	z nieprawidłowym rozwojem płuc
	Cytokiny charakterystyczne dla Th1	Pogrubiała ściana dróg oddechowych
	Wrodzona odpowiedź charakterystyczna na wirusy	Zmniejszony przekrój dróg oddechowych
		Gorszy rozwój pęcherzyków płucnych
		Dzieci z wheezingiem wywołanym RSV
		Drogi oddechowe z zaciętościami
		zaczopowane komórkami nabłonkowymi, neutrofilami i limfocytami

Warte podkreślenia są również badania (15, 33) dotyczące wpływu wGKS u małych dzieci poniżej 5 r. życia. Autorzy obu publikacji zakładali, że wczesne przewlekłe lub powtarzane leczenie wGKS małych dzieci z nawracającą obturacją pozwoli na zahamowanie procesu chorobowego i zmieni być może historię naturalną nawracającego wheezingu. Oba badania, choć prowadzone w zupełnie inny sposób i oceniające różne parametry procesu chorobowego, wykazały, że wGKS nie zmieniają historii naturalnej choroby, ani nie usuwają ryzyka obturacji w dalszych latach.

Badania T.Gilbert i dużej grupy współpracowników z wielu ośrodków (15) obejmowały 285 dzieci szkolnych z wysokim ryzykiem wystąpienia astmy. W ramach programu PEAK (Prevention Early Asthma in Kids) otrzymywały wGKS przez 2 lata. W 3-cim roku nie podawano wGKS, choć badania prowadzono nadal, oceniając objawy, żużycie innych leków i czynność układu oddechowego. Obserwowano znaczną poprawę w czasie 2 lat leczenia wGKS w porównaniu z grupą kontrolną. Jednak po odstawieniu leków, w trzecim roku badania objawy wróciły, nie potwierdzając wstępnego założenia badań (15, 33). Bisgaard i wsp. podawali niemowlętom z grupy wysokiego ryzyka 400 µg budezonidu dziennie lub placebo w 3-cim dniu obturacji oskrzeli, odstawiając lek po 2 tygodniach. Badania trwały 2 lata, były prowadzone w jednym ośrodku. Autorzy przyznają, że wczesna interwencja wziewnymi kortykosteroidami podawanymi w czasie objawów nie wpływała istotnie na dalszy przebieg choroby zarówno u dzieci z obturacją krótkotrwałą, jak i przewlekłą, ale łagodziła objawy w czasie leczenia. Hipoteza autorów o profilaktyce astmy przez wczesne leczenie nawracających epizodów obturacji nie została potwierdzona tymi badaniami. Autorzy przypuszczają, że u dzieci z wczesnym wheezingiem proces patologiczny toczący się w drogach oddechowych różni się od zmian w późniejszym życiu i leczenie w pierwszych miesiącach życia jest być może zbyt wczesne. Radzą, żeby bardziej wnikliwie różnicować małych pacjentów przed decyzją dłuższego leczenia glikokortykosteroidami. Chociaż zainteresowanie najmłodszymi i rozwój technik badania układu oddechowego u małych dzieci poprawiły się znacznie

w ostatnich latach, to jednak pełny dostęp do nowoczesnych badań układu oddechowego w tej grupie wieku nie jest jeszcze powszechny, a w codziennej praktyce do diagnostyki będzie je można stosować jeszcze nieprędko.

Podsumowanie

- **Glikokortykosteroidy wziewne w leczeniu prawidłowo rozpoznanej astmy oskrzelowej są skuteczne i bezpieczne, jeśli stosujemy dawki małe lub średnie.**
- **Dzieci leczone dużymi w stosunku do ich wieku i masy dawkami wGKS wymagają wnikliwego monitorowania terapii.**
- **Wśród najmłodszych pacjentów z nawracającą obturacją oskrzeli do leczenia wGKS najlepiej kwalifikują się dzieci obciążone atopią.**
- **Glikokortykoidy są skuteczne w leczeniu, a nie w profilaktyce**

Piśmiennictwo

1. Masoli M., Fabian D., Holt S., Beasley R.: Global burden of asthma: executive summary of the GINA, Dissemination Committee report. *Allergy* 2004, 59, 469-478. 2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. The GINA reports – dostępny na www.ginasthma.org. (2006). 3. Djukanovic R., Wilson J.W., Britten K.M. i in.: Effect of an inhaled corticosteroid on airway inflammation and symptoms in asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992, 145, 669-674. 4. Barnes P.J., Pedersen S., Busse W.W.: Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: new developments. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157, S1 – S53. 5. Childhood Asthma Management Program Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N.Engl. J. Med.* 2000, 343, 1054-1063. 6. Nielsen K.G., Bisgaard H.: The effect of inhaled budesonide on symptoms lung function and cold air and metacholine responsiveness in 2-to 5-year old asthmatic children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 162, 1500-1506. 7. Berger W.E., Shapiro G.G.: The use of inhaled corticosteroids for persistent asthma in infants and young children. *Am. Allergy Asthma Immunol.* 2004, 92, 387-400. 8. Pao C.S., McKenzie S.A.: Randomized controlled Trial of fluticasone in preschool children with intermittent wheeze. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 166, 945-949. 9. Bisgaard H., Allen D., Milanowski J. i in.: Ocena bezpieczeństwa i skuteczności wziewnego flutikazonu w leczeniu nawracających epizodów świszczącego oddechu u dzieci w wieku 1-3 lat. *Med. Prakt. Padiatria* 2004, 3, 70-73. 10. Chmielewska-Szewczyk D.: Leczenie glikokortykosteroidami dzieci chorych na astmę. *Medycyna po Dyplomie* 1/2005, wyd. specjalne, styczeń 1-6. 11. Boehmer A.L.M., Merkus P.J.F.M.: Asthma therapy for children under 5 years of age. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2006, 12, 34 - 41. 12. Kaditis A.G., Gourgoulianis K., Winnie G.: Anti-inflammatory treatment for recurrent wheezing in the first five years of life. *Pediatr. Pulm.* 2003, 35, 241-252. 13. Suissa S., Benayoun P. Ernst P. i in.: Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N.Engl. J. Med.* 2000, 343, 332-336. 14. Wohl M.E., Majzoub J.A.: Asthma, steroids and growth. *N.Engl. J. Med.* 2000, 343, 1113-1114. 15. Gilbert T.W., Morgan W.J., Zeiger R.S. i in.: Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 1985-1996. 16. Gold D.R., Fuhlbrigge A.L.: Inhaled corticosteroids for young children with wheezing. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 2058-2060. 17. Bisgaard H.: Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 1997, suppl. 15, 27-33. 18. Grahana L.M.: Balancing safety and efficacy in the treatment of pediatric asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002, 109, S 560-566. 19. Agwertoft L., Pedersen S.: Effect long term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *New Engl. J. Med.* 2000, 343, 1064-1069. 20. Greening A.P., Nortfield M.: Added salmeterol versus higher dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroids. *Lancet* 1994, 344, 219-224. 21. O'Byrne P. M., Barnes P. J., Rodriguez-Roisin R. i in.: Low-dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma. The OPTIMA randomised trial. *Am. J. Respir. Crit. Med.* 2001, 164, 1392-1397. 22. Kaliner M.A.: Ciclesonide: a new inhaled corticosteroid with improved pharmacologic characteristics. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007, 98 suppl 2 S23-S30. 23. Bielory L.: In search of the perfect steroid. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007, 98 suppl 2, S1-S56. 24. Gelfand E.W., Georgilias J.W., Noonan M, F.: Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J. Pediatr* 2006, 148, 377-383. 25. Buhl R., Vinkler I., Magyar P.: Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics* 2006, 19, 404-412. 26. Chapman K.R., Patel P., D'Urzo A.D: Maintenance of asthma control by once daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy*, 2005, 60, 300-7. 27. Chmielewska D., Lange J.: Czy wszystko co świszcze jest astmą? *Alergia Astma Immunologia* 2005, 10, suppl. 1, 57-62. 28. Castro-Rodriguez I.A., Holberg C. J., Wright A. L. i in.: A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000, 162, 1403-1406. 29. Martinez F. D.: Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics* 2002, 109 (supl.) 362-367. 30. Devualapalli C.S., Haaland G., Pettersen M: Effect of inhaled steroids on lung function in young children a cohort study. *Eur. Resp. J.* 2004, 23, 869-875. 31. Lemanske R. F., Jackson D. J., Ganghon R. E. i in.: Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 116, 571-577. 32. Muglia I. J., Bae D. S., Brown T. T. i in.: Proliferation and differentiation defects during lung development in corticotropin-releasing hormone-deficient mice. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 1999, 20, 181-188. 33. Bisgaard H., Hermansen M. N., Loland L. i in.: Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N. Engl. J. Med.* 2006, 354, 1998-2005.

Zamknij

Drukuj