

Prof. dr hab. med. Mirosław Szmidt

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Zgierzu

Nowe glikokortykosteroidy w leczeniu astmy

Współczesne leczenie astmy polega głównie na działaniach zmierzających do zmniejszenia zapalenia w drogach oddechowych. Zasadnicze leki stosowane w tym celu stanowią wziewne glikokortykosteroidy. Szerokie stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów, najlepszych (najskuteczniejszych) leków w terapii astmy, spowodowało dramatyczną zmianę przebiegu tej choroby. Wprowadzone już do lecznictwa wziewne glikokortykosteroidy cechuje niska (zależna od inaktywacji leku podczas pierwszego przejścia przez wątrobę) biodostępność z przewodu pokarmowego. Trzeba jednak pamiętać, że głównym miejscem przechodzenia tych leków do krążenia systemowego są płuca [3]. Opisane niedawno przypadki niewydolności kory nadnerczy po stosowaniu dużych dawek wziewnych glikokortykosteroidów świadczą o tym, że niebezpieczeństwo takich powikłań, zwłaszcza przy niewłaściwym stosowaniu tych leków przez niezbyt obeznanych z leczeniem astmy niespecjalistów, może być realne [20,29]. Istotny problem w projektowaniu nowych wziewnych glikokortykosteroidów stanowi zsyntetyzowanie takiej substancji, którą by cechowało silne działanie miejscowe w płucach, przy żadnym lub bardzo małym działaniu układowym. Nie bez znaczenia są również związane ze stosowaniem glikokortykosteroidów wziewnych miejscowe objawy niepożądane, takie jak kandydiaza jamy ustnej, chrypka i osłabienie siły głosu.

Usiłowania badaczy idą w kierunku nie tylko poprawy właściwości samych glikokortykosteroidów, ale także zmierzają do opracowania takich nośników substancji czynnych, które zapewniłyby większą skuteczność leku dzięki dobrej depozycji w płucach (tab. I).

Hydrofluoroalkan – nowy nośnik leków wziewnych o korzystnych właściwościach

Ciśnieniowe odmierzające dawkę inhalatorki (pMDI) są powszechnie, obok turbuhalerów (AstraZeneca) i dysków (GlaxoSmithKline), stosowanymi urządzeniami do podawania wziewnych glikokortykosteroidów. Stosowanie chlorofluorokarbonów (CFC) jako nośników (*propellant*) przyczynia się jednak do zubożenia warstwy ozonowej w stratosferze poprzez specyficzne działanie rodników chlorowych. Jedna cząsteczka rodnika chlorowego potrafi zniszczyć (rozłożyć) 100 000 cząsteczek ozonu. W 1987 r. w odpowiedzi na obawy związane ze zmniejszeniem się warstwy ozonowej przyjęto Protokół Montrealski podpisany przez ponad 100 krajów [22]. Zgodnie z tymi ustaleniami kraje sygnujące ten dokument 1 stycznia 1996 roku zobowiązały się do zaprzestania produkcji i stosowania freonu CFC [22]. Wyjątek stanowią inhalatorki pMDI. W wielu krajach przejście do innego niż CFC nośnika w inhalatorkach MDI nastąpi w najbliższych latach, np. w USA

Tabela I
Kierunki poszukiwań lepszych właściwości terapeutycznych glikokortykosteroidów wziewnych

Poprawa właściwości aerozolu stosowanego w odmierzających dawkę inhalatorkach ciśnieniowych (pMDI)	wprowadzenie jako nośników hydrofluoroalkanów w celu uzyskania lepszej depozycji glikokortykosteroidów w drobnych drogach oddechowych
Opracowanie nowej formuły podawania wziewnych glikokortykosteroidów w liposomach	umożliwienie rzadszego niż codzienne stosowania
Zsyntetyzowanie nowych glikokortykosteroidów o większej sile działania przeciwzapalnego, przy jednoczesnym zmniejszeniu działań niepożądanych	poprawa wskaźnika terapeutycznego

i Kanadzie nastąpi to w 2005 roku [22]. W związku z ustaleniami Protokołu Montrealskiego powstała konieczność poszukiwania innych nośników do zastosowania w inhalatorach ciśnieniowych. Owocem tych poszukiwań jest hydrofluoroalkan (HFA 134a). Nowy nośnik HFA-134a (1,1,1,2 tetrafluoroetan) jest bardzo prostą cząsteczką zawierającą atomy węgla, wodoru i fluoru [wg 9]. Nie zawiera żadnego atomu chloru, ani żadnych chemicznie reaktywnych grup lub podwójnych wiązań pomiędzy atomami węgla i posiada szereg korzystnych właściwości (tab. II).

Tabela II
Właściwości nowego nośnika leków
wziewnych (hydrofluoroalkanu)

mała reaktywność chemiczna

niska rozpuszczalność w wodzie i tłuszczach

niepalność

nie zubaża warstwy ozonowej

mała toksyczność [16]

Z analizy miejsca depozycji cząstek aerozolu w obrębie dróg oddechowych wynika, że cząsteczki o rozmiarach 3-5 μm docierają do dużych, centralnych dróg oddechowych, a dopiero cząsteczki o wielkości 1,5-3 μm docierają do dróg obwodowych [15]. Trzeba jednak pamiętać, że 70% cząsteczek emitowanych ze standardowych CFC inhalatorów jest większych niż 5 μm [11].

Zastosowanie HFA jako nośnika glikokortykosteroidów wziewnych powoduje, że cząsteczki aerozolu generowanego przez inhalatorki ciśnieniowe są znacznie mniejsze [3]. Wielkość cząstek aerozolu beklometazonu generowanego z inhalatorka, w którym nośnikiem jest HFA wynosi 1,1 μm . Tak niewielkie rozmiary cząstek powodują, że depozycja w płucach jest wyjątkowo duża i sięga 60% dawki uwalnianej [17]. Warto pamiętać, że stosując optymalne techniki inhalacyjne tylko 10% dawki uwalnianej z inhalatorka z nośnikiem CFC dociera do dolnych dróg oddechowych, podczas gdy większość leku ulega depozycji w jamie ustno-gardłowej [11]. Dozujące ciśnieniowe inhalatorki z HFA cechuje zwiększona depozycja w płucach, a zmniejszona w jamie ustno-gardłowej [18]. Ten sam stopień kontroli astmy można osiągnąć stosując o połowę mniejszą dawkę beklometazonu [1].

W 12-miesięcznym badaniu porównano działanie beklometazonu CFC (CFC-BDP) z HFA beklometazonem (HFA-BDP) w dawce o połowę mniejszej (CFC-BDP 400-1600 $\mu\text{g}/\text{dz}$ vs HFA-BDP w dawce 200-800 $\mu\text{g}/\text{dz}$.) wykazując, że o połowę mniejsza dawka HFA-BDP zapewnia podobną kontrolę astmy. Badanie jakości życia wykazało przewagę HFA-BDP [12]. Nie było również różnic czasu do pierwszego wystąpienia zaostrzenia astmy lub nasilenia

objawów [5]. W wieloośrodkowym podwójnie ślepych badaniu obejmującym 149 chorych na astmę umiarkowaną porównywano skuteczność HFA-BDP 400 $\mu\text{g}/\text{dz}$ z działaniem CFC-BDP 1000 μg podawanych przez 10 tygodni. Nie stwierdzono żadnych różnic w punktowej ocenie objawów i czynności płuc (PEF, FEV1 i PC20 FEV1), co wskazuje na równoważność działania obu formułacji w zastosowanych dawkach. Stosunek siły działania między HFA-BDP a konwencjonalnym CFC-BDP wynosi 2:5,1 [21]. Jak wynika z przytoczonych badań, szerokie wprowadzenie HFA jako nośnika w MDI zmusza do ponownego ustalenia ekwiwalentności dawek już stosowanych glikokortykosteroidów. Próby takie są już podejmowane także w odniesieniu do budezonidu i flutikazonu [6,9].

Liposomy

Liposomy są to pęcherzyki otoczone dwuwarstwową błoną fosfolipidową, w których mogą być zawarte różne leki. Leki zawarte w liposomach mogą być powoli uwalniane, co pozwala wydłużyć czas oddziaływania terapeutycznego. Przypuszcza się, że budezonid w liposomach podawany rzadziej i w mniejszych dawkach mógłby zmniejszyć zapalenie w drogach oddechowych. Zwykłe konwencjonalne liposomy składają się z występujących naturalnie fosfolipidów, takich jak fosfatydyloglicerol i fosfatydylocholina zmieszanych z lub nie z cholesterolem. Chociaż w liposomach konwencjonalnych można umieścić wiele leków, to tak zbudowane liposomy są szybko usuwane z krążenia przez układ siateczkowo-śródbłonkowy [8]. W przeciwieństwie do konwencjonalnych liposomów, stabilizowane sterycznie są stabilne w plazmie krwi, a ich wychwytywanie przez układ siateczkowo-śródbłonkowy jest zmniejszone.

Próbowano już stosować liposomy w leczeniu astmy [26,31]. Konduri i wsp. przeprowadzili badanie, którego celem było określenie, czy podawanie 1 raz w tygodniu budezonidu w sterycznie stabilizowanych liposomach będzie porównywalne z codziennie stosowanym budezonidem w odniesieniu do zmniejszenia zapalenia alergicznego u uczulonych owoalbuminą myszy. Okazało się, że stosowanie budezonidu w liposomach raz w tygodniu było tak samo skuteczne jak jego codzienne stosowanie w aerozolu w odniesieniu do zapalenia w drogach oddechowych, obniżenia aktywności peroksydazy eozynofilowej i całkowitego poziomu IgE w surowicy [13]. Autorzy wykazali, że budezonid umieszczony w liposomach zmniejsza zapalenie w eksperymentalnej astmie. Zwierzęta tolerowały leczenie bez objawów niepożądanych, takich jak wzrost masy ciała, rozdrażnienie, zaburzenia oddechowe i zmiany histologiczne w szpiku kostnym, śledzionie, wątrobie i przewodzie pokarmowym. Kapsułowanie wziewnych glikokortykosteroidów w liposomach nowej generacji może być bezpiecznym i efektywnym sposobem dostarczania leku do płuc chorego na astmę. Metoda ta może stanowić alternatywę dla codziennego podawania

leku. Może także zmniejszyć toksyczność i poprawić dyscyplinę pacjenta w odniesieniu do stosowania leku [13].

Cyklezonid – nowy glikokortykosteroid

Cyklezonid jest bardzo obiecującym lekiem o sile działania przeciwzapalnego zbliżonej do budezonidu. Po podaniu doustnym cechuje go zerowa biodostępność. Jest estrowym prolekiem i jako taki nie jest aktywny, nie wiąże się bowiem w tej postaci z receptorem glikokortykosteroidowym. Aktywacja cyklezonidu dokonuje się dopiero w drogach oddechowych przez znajdujące się tam esterazy [7]. Aktywacja „na miejscu” prowadzi do pojawienia się cyklezonidu we krwi później, a stężenie szczytowe aktywnego metabolitu jest mniejsze. Czynny metabolit jest inaktywowany we krwi. Aktywny metabolit cyklezonidu cechuje:

- duża zdolność wiązania z receptorem glikokortykosteroidowym,
- lipofilność,
- wysoki poziom wiązania z białkami (<1% niezwiązanego z białkami metabolitu we krwi),
- powstawanie wewnątrzkomórkowych konjugatów z lipidami,
- silne i przedłużone działanie miejscowe w płucach [24].

Niezwykle istotnym faktem jest to, że cyklezonid podawany za pomocą HFA pMDI zapewnia wyjątkowo dużą (52%) depozycję w płucach, a 47% w jamie ustno-gardłowej. Bardzo korzystną cechą cyklezonidu jest jego słaba konwersja (8%) do aktywnego metabolitu w jamie ustno-gardłowej, z czym można wiązać rzadkie występowanie bólów gardła, kandydiazy jamy ustnej i dysfonii [24]. Porównując wpływ 3200 µg cyklezonidu na stężenie kortyzolu w surowicy z taką samą dawką beklometazonu wykazano, że działanie cyklezonidu jest podobne do placebo, a działanie beklometazonu wyraźnie supresyjne w odniesieniu do osi przysadkowo-nadnerczowej [7]. Podawanie 800 µg cyklezonidu w randomizowanym podwójnie ślepych badaniu 12 zdrowym mężczyznom przez tydzień, w porównaniu z placebo, nie powodowało żadnych zmian w dobowym rytmie wydzielania kortyzolu [32]. Cyklezonid stosowany przez 12 tygodni w dawkach 320 µg 1 x dz., a także 320 µg 2 x dz. (640 µg/dz. nie ma wpływu na stężenie kortyzolu po stymulacji 1 µg ACTH w porównaniu z placebo [19]. U chorych na astmę umiarkowaną i ciężką leczonych cyklezonidem w dawce 640 µg lub 1280 µg przez 4 tygodnie nie obserwowano zmian: dobowego profilu kortyzolu (pole pod krzywą), dobowego wydzielania kortyzolu w moczu, ani szczytowego stężenia kortyzolu po 1 µg ACTH [27].

Stosowanie cyklezonidu w dawce 800 µg 2x dziennie u 13 chorych na astmę, u których stwierdzono występowanie wczesnej i późnej reakcji po prowokacji alergenowej znamiennie zmniejszało nasilenie obu tych odpowiedzi [14]. Porównywano także czy stosowanie cyklezonidu rano

w dawce 200 µg jest tak samo skuteczne jak podawanie leku wieczorem. Badanie obejmowało 209 chorych na astmę i trwało 8 tygodni. Cyklezonid znacznie poprawiał objawy astmy i wskaźniki spirometryczne. Poprawa porannego PEF była większa po leku stosowanym wieczorem. Także i w tym badaniu nie stwierdzono zmian w wydzielaniu kortyzolu [23].

Glikokortykosteroidy wziewne zmniejszają nadreaktywność oskrzeli. Wiadomo, że prowokacja adenozylo 5' monofosforanem (AMP) – degranulatorem komórek tucznych lepiej niż metacholiną pozwala śledzić wpływ wziewnych glikokortykosteroidów na zapalenie w drogach oddechowych. Cyklezonid 100 µg, 400 µg, 1600 µg po 14 dniach stosowania u chorych na astmę w sposób zależny od dawki zmniejszała nadreaktywność oskrzeli na AMP odpowiednio o 1, 6, 2 i 3, 4 podwojone rozcieńczenie. W indukowanej płwocinie po dawce 400 i 1600 µg obserwowano mniej eozynofiliów [28]. W grupie 399 osób chorych na astmę (wiek 12-75 lat, FEV1 od 50-90% dotychczas leczonych beklometazonem pMDI w dawce średnio 500 µg/dz) porównywano skuteczność cyklezonidu HFA MDI w dawce 320 µg z budezonidem w turbuhalerze w dawce 400 µg/dz. Cyklezonid był znamiennie skuteczniejszy niż budezonid w odniesieniu do FEV1 i FVC. Punktowa ocena objawów, zużycie leków na żądanie znamiennie poprawiały się podczas leczenia cyklezonidem. Znamienna poprawa porannego PEF wystąpiła wcześniej w grupie leczonej cyklezonidem niż budezonidem [2].

Próbowano również sprawdzić działanie cyklezonidu w alergicznym nieżycie nosa, podając lek u 24 osób do każdego nozdrza w dawce 200 µg przez 7 dni. W 2 godziny po podaniu leku wykonywano prowokacje wyciągiem z pyłków. W 5 i 30 min. po prowokacji wykonywano rymomanometrię i rejestrowano objawy. Objawy ulegały poprawie już w 2 dniu stosowania leku, a drożność nosa mierzona rymomanometrycznie w 5. dniu. Lek był dobrze tolerowany [25].

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań cyklezonid okazał się wziewnym glikokortykosteroidem o silnym działaniu i korzystnym profilu bezpieczeństwa do stosowania raz dziennie. Należy podkreślić unikatowość cech cyklezonidu stosowanego jako prolek (uczynnienie leku dopiero w miejscu działania – *on site activation*), a także dalsze wzmocnienie korzystnych właściwości leku dzięki nośnikowi HFA-134a zapewniającemu wysoką depozycję w płucach.

Glikokortykosteroidy zdysocjowane

Przepisanie informacji zawartych w DNA (transkrypcja) może być aktywowane przez szereg regulatorowych wewnątrzkomórkowych białek, takich jak NF kappa B czy AP1. Na początku lat 90. uznano, że receptor glikokortykosteroidowy (GR) może regulować transkrypcję genu przez interakcję (białko-białko) z tymi czynnikami transkrypcyjnymi

Tabela III
Główne mechanizmy działania
glikokortykosteroidów

Transaktywacja	Transrepresja
zwiększona transkrypcja	hamowanie transkrypcji
dimeryczny receptor GS	monomeryczny receptor GS
efekty metaboliczne	efekty przeciwzapalne
niepożądane w astmie	pożądane w astmie

GS - receptor glikokortykosteroidowy

bez potrzeby wiązania się z DNA AP1, który jest dimerem cJun i cFos i przyczynia się do regulacji syntezy cytokin i cząstek adhezyjnych [4]. Glikokortykosteroidy wywierają swoje działanie na ekspresję genu poprzez dwa główne mechanizmy (tab. III):

1. bezpośrednie oddziaływanie zaktywowanego receptora glikokortykosteroidowego (dimeru) na część promotora genu (GRE) prowadzi do nasilenia lub zahamowania transkrypcji. Takie nasilenie transkrypcji genu pod wpływem receptora glikokortykosteroidowego to transaktywacja.

2. interakcje receptora glikokortykosteroidowego z prozapalnymi czynnikami transkrypcyjnymi AP1, NF kappa B, STAT totansrepresja [4]. Transrepresja z klinicznego punktu widzenia jest bardzo ważna, ponieważ jest to główna droga, poprzez którą glikokortykosteroidy wywierają swoje działanie przeciwzapalne. Ponieważ efekty niepożądane zależą głównie od transaktywacji (bezpośrednie oddziaływanie na DNA), ważną strategią poprawiającą indeks terapeutyczny wziętych glikokortykosteroidów byłoby zachowanie działania transrepresyjnego przy pozabawieniu ich działania transaktywującego (glikokortykosteroidy zdysocjowane, o rozdzielonym działaniu).

Badania nad mutacjami w obrębie genu receptora glikokortykosteroidowego ujawniły, że działanie transrepresyjne jest mediowane raczej przez monomery tego receptora niż jego dimery.

Zredukowanie niepożądanych działań ubocznych, takich jak efekty metaboliczne jest możliwe dzięki sprzyjaniu tworzenia się monomerycznych postaci receptorów glikokortykosteroidowych. Pozwalałoby to uniknąć dimeryzacji receptora i transaktywacyjnych efektów na metabolizm. Zsyntetyzowano prototypowy związek glikokortykosteroidowy RU 24858, który jest pozbawiony właściwości transaktywacyjnych, lecz posiada zdolność transrepresji AP1 i innych czynników transkrypcyjnych [30]. U myszy z homozygotycznym defektem wytwarzania dimerów receptora glikokortykosteroidowego nie obserwowano wiązania się go z DNA [4]. Mimo to nie obserwowano zmian w hamowaniu ekspresji genu, w której uczestniczył AP1 [10] (nieuszkodzony mechanizm trans-

represji przy braku dimeryzacji receptora glikokortykosteroidowego).

Badania w tym obiecującym obszarze powinny dostarczyć nowych danych o molekularnym mechanizmie działania glikokortykosteroidów i doprowadzić do syntezy nowych bezpieczniejszych leków przeciwzapalnych.

Piśmiennictwo

- Anderson PJ. Delivery options and devices for aerosolized therapeutic. *Chest* 2001; 120: 895-935.
- Biberger C, von Behren V, Malek R, Weber MH i wsp. Efficacy and safety of ciclesonide compared with budesonide in asthma patients: a randomized 12-week study. *ATS* 2003, Seattle, USA.
- Bjerner L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airways diseases. *Respiratory Med* 2001; 95: 703-719.
- Brown TJ, Belvisi MG, Foster M. Dissociated Steroids. Hansel TT, Barnes PJ. *Wyd. New Drugs for Asthma, Allergy and COPD. Prog Respir Res Basel Karger* 2001; 31: 98-101.
- Cohen RM, Fireman P, Windom H. Long term safety of beclomethasone dipropionate extrafine aerosol (HFA-BDP). *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: A31.
- Curie GP, Fowler SJ, Wilson AM, Sims EJ i wsp. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane fluticasone and beclomethasone in patients with asthma. *Thorax* 2002; 57: 865-868.
- Dietzel K, Engelstatter R, Keller A. Ciclesonide: an on site activated steroid. Hansel TT, Barnes PJ. ed. *New Drugs for Asthma, Allergy and COPD. Prog Respir Res Basel Karger* 2001; 31: 91-93.
- Dijkstra J, Van Galen WJM, Hulstaert CE i wsp. Interactions of liposomes with Kupfer cells in vitro. *Exp Cell Res* 1984; 150: 161-176.
- Grzelewska-Rzymowska I, Małolepszy J, de Molina M, Śladek K i wsp. Equivalent asthma control and systemic safety of inhaled budesonide delivered via HFA-134a or CFC propellant in broad range of doses. *Respir Med* 2004; 97 (suppl. D): 10-19.
- Heck S, Kullman M, Gast A, Ponta H i wsp. A distinct modulating domain in glucocorticoid receptor monomers in the repression of activity of the transcription factor AP1. *EMBO J* 1994; 13: 4087-4095.
- Howarth P. The relevance of site of airway targeted aerosol delivery. *Int J Clin Pract* 1999; 106 (Suppl.): 3-10.
- Juniper EF, Mol SJM. Improved quality of life in patients with asthma switched from chlorofluorocarbon CFC to hydrofluoroalkane HFA beclomethasone dipropionate (BDP) extrafine aerosol. *Eur Respir J* 1999; 14: 5239.
- Konduri KS, Nandedkar S, Düzgünes N, Suzara V i wsp. Efficacy of liposomal budesonide in experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 321-327.

14. Larsen BB, Nielsen LP, Engelstatter R, Steinijs V. Effect of ciclesonide on allergen challenge in subjects with bronchial asthma. *Allergy* 2003; 58: 207-212.
15. Leach CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med* 1992; 92: 3-8.
16. Leach CL. Safety assessment of the HFA propellant and the new inhaler. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 35-36.
17. Leach CL, Davidson PJ, Bondreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12: 1346-1353.
18. Lipworth BJ. Targets for inhaled treatment. *Respiratory Medicine* 2000; 94: 13-16.
19. LaForce CF, Baker JW, Amin D, Rohatagi S. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, has no effect on hypothalamic-pituitary adrenal (HPA)-axis function in mild to moderate asthmatics. *Seattle ATS* 2003; A 596.
20. Macdessi JS, Randell TL, Donaghue KC, Ambler GR i wsp. Adrenal crises in children treated with high dose inhaled corticosteroids for asthma. *MJA* 2003; 178: 214-216.
21. Magnussen H. In moderate asthma 400mcg/day beclomethasone dipropionate BDP delivered by metered dose inhaler (MDI) with HFA-134a propellant is as effective as 1000 mcg/day BDP inhaled from MDI containing CFC. *Eur Respir J* 1998; 12: 61.
22. Mathys H. CFCs and their effect on the ozone layer: the Montreal Protocol and consequences for physicians. *Eur Respir Rev* 1997; 7: 29-32.
23. Postma DS, Sevette C, Martinat J, Schlosser N i wsp. Treatment of asthma by the inhaled corticosteroid ciclesonide given either in the morning or evening. *Eur Respir J* 2001; 17: 1083-1088.
24. Rohatagi S, Derendorf H, Zech K, Nave R. Pharmacokinetic /pharmacodynamic of inhaled corticosteroids: the risk/ benefit of inhaled ciclesonide. *Seattle ATS* 2003; A598.
25. Schmidt BM, Timmer W, Georgens AC, Hilt M i wsp. The new topical steroid ciclesonide is effective in the treatment of allergic rhinitis. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 1062.
26. Schreier H, Lukyanov AN, Hochhaus G, Gonzalez-Rothi RJ i wsp. Thermodynamic and kinetic aspects of the interaction of triamcinolon acetonide with liposomes. *Proc Intl Symp Cont Rel Bioact Mater* 1994; 21: 228-229.
27. Szeffler S, Heron J, Loyd M, Rotahagi S. High doses of the novel inhaled steroid ciclesonide have no effect on HPA-axis in patients with moderate to severe persistent asthma. *Seattle ATS* 2003; A 590.
28. Taylor DA, Jensen MW, Kanabar V, Engelstatter R. A dose dependent effect of novel inhaled corticosteroid ciclesonide on airway responsiveness to adenosino; monophosphate in asthmatic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 237-243.
29. Todd GRG, Acerini CL, Ross-Russel, Zahra S. Survey of adrenal crisis associated with inhaled corticosteroids in the United Kingdom. *Arch Dis Child* 2002; 87: 461.
30. Vayssiere BM, Dinpont S, Choquart A i wsp. Synthetic glucocorticoids that dissociate transactivation and AP-1 transrepression exhibit antiinflammatory activity in vivo. *Mol Endocrinol* 1997; 11: 1245-1255.
31. Waldrep JC, Gilbert BE, Knight CM, Black BM i wsp. Pulmonary delivery of beclomethasone liposome aerosol in volunteers. *Chest* 1997; 111: 316-323.
32. Weinbrenner A, Huneke D, Zschiesche M, Engel G. Circadian rhythm of serum cortisol after repeated inhalation of the new topical steroid ciclesonide. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2160-2163.