

Glikokortykosteroidy wziewne w astmie – jakie, komu, kiedy, jak?

Inhaled glucocorticosteroids in asthma: which ones, to whom, when and how?

prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk^{1,2}, dr n. med. Małgorzata Bartkowiak-Emeryk³,
dr n. med. Justyna Emeryk-Maksymiuk⁴

1. Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk
2. Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Pediatricznego Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
p.o. Kierownik Katedry: dr n. med. Anna Bednarek
3. Katedra i Zakład Immunologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jacek Roliński
4. Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Janusz Milanowski

Streszczenie: W pracy przedstawiono podstawowe dane rejestracyjne glikokortykosteroidów wziewnych (GKSw) obecnych na rynku w Polsce. Omówiono metody inhalacji GKSw, kładąc szczególny nacisk na inhalatory suchego proszku i nebulizację oraz opisano obieg GKSw w ustroju i czynniki warunkujące wielkość depozycji płucnej tych leków. Efektywność kliniczna GKSw w astmie zależy od wielkości depozycji płucnej, struktury aerozolu, w tym frakcji cząstek drobnych, oraz właściwości danego leku.

W oparciu o analizę aktualnych konsensusów i przewodników pokazano miejsce i zalecane dawki różnych GKSw w terapii astmy, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Abstract: Basic registration data of inhaled corticosteroids (ICS) available on Polish market are presented. Inhalation techniques of ICS are discussed, with emphasis on dry powder inhalers and nebulization. The circulation of ICS in human body and factors influencing the degree of lung deposition of these medications are also characterized. Clinical effectiveness of ICS in asthma depends on degree of pulmonary deposition, structure of the aerosol, including the fine particles fraction, and the properties of a given drug. Basing on analysis of current consensuses and recommendations, the role and dosage of ICS in asthma therapy is presented, both in children and in adults.

Słowa kluczowe: glikokortykosteroidy wziewne, budesonid, astma, inhalatory suchego proszku

Key words: inhaled corticosteroids, budesonide, asthma, dry powder inhalers

Czym dysponujemy?

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną, w której niezależnie od fenotypu i wieku chorych (dzieci i dorosłych) w drogach oddechowych toczy się przewlekły proces zapalny [1, 2]. Glikokortykosteroidy wziewne (GKSw) stanowią od wielu lat grupę leków o najwięk-

szej aktywności przeciwzapalnej, co decyduje o ich pierwszoplanowej pozycji w przewlekłym leczeniu astmy zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [3–7]. Przeciwzapalne działanie GKSw jest efektem zmniejszenia liczby i/lub aktywności wielu komórek uczestniczących w reakcji zapalnej, takich jak: limfocyty, eozynofile,

mastocyty, makrofagi, komórki dendrytyczne, a także – efektem wpływu na elementy strukturalne dróg oddechowych, takie jak: komórki nabłonka, komórki śród-błonka, gruczoły śluzowe i komórki mięśni gładkich oskrzeli [8]. Tak szerokie oddziaływanie GKS_w dokonuje się poprzez ingerencję w syntezę wielu substancji biorących udział w reakcji zapalnej: cytokin, chemokin, czynników wzrostu, mediatorów lipidowych, cząstek adhezyjnych, enzymów i receptorów [9, 10].

Aktualnie na świecie są dostępne następujące GKS_w (w kolejności wprowadzania na rynek): dwupropionian beklometazonu (BDP), flunizolid (F), budezonid (BUD), octan triamcinolonu (TA), propionian flutikazonu (FP), pirośluzan mometazonu (MF) oraz cyklezonid (CIC). Trwają zaawansowane badania nad kolejnym preparatem w terapii astmy, jakim prawdopodobnie będzie furoinian flutikazonu [11]. Modyfikacji i unowocześnieniu poddawane są także systemy podawania GKS_w, czego przykładem może być FP inhalowany z cyklohalera nowej generacji [12].

W Polsce zarejestrowano dotychczas (stan na 01.09.2011 r.) sześć GKS_w: BDP, BUD, FP, CIC, MF i TA. Obecnie używa się jedynie czterech leków: BDP, BUD, FP oraz CIC. Są one dostępne we wszystkich klasycznych formach inhalacyjnych, takich jak: inhalator ciśnieniowy z dozownikiem (pMDI), inhalator ciśnieniowy z dozownikiem aktywowany wdechem (pMDI-BA), inhalator suchego proszku (DPI) oraz w formie roztworów do nebulizacji (tab. 1). Analiza rynku GKS_w w Polsce wskazuje, iż najwięcej GKS_w występuje w różnych DPIs – 4 preparaty – oraz pMDI_s – 4 preparaty. Jedynie BUD jest dostępny we wszystkich formach inhalacyjnych i jedynie ten GKS_w można stosować u dzieci już powyżej 6. m.ż. (zgodnie z danymi rejestracyjnymi) [13]. W przypadku pozostałych leków z tej grupy obowiązują w Polsce znacznie większe rejestracyjne bariery wiekowe: CIC – powyżej 12. r.ż., BDP – powyżej 6. r.ż., PF – powyżej 4. r.ż.

Tabela 1. Postacie inhalacyjne glikokortykosteroidów wziewnych (GKS_w) zarejestrowanych w Polsce (stan na 01.09.2011; leki uszeregowano w kolejności alfabetycznej) [13].

Lek/typ inhalatora	pMDI	pMDI-BA	DPI	Nebulizacja
Budezonid	+	+	+	+
Cyklezonid	+	–	–	–
Dwupropionian beklometazonu	+	+	+	–
Pirośluzan mometazonu	–	–	+	–
Propionian flutikazonu	+	–	+	+

Tak duży wybór metod inhalacyjnych GKS_w nie oznacza, że są one równoważne i mogą być zamiennie stosowane u danego chorego. W opublikowanym ostatnio badaniu Roy i wsp. lepsza adherencja do przepisanej terapii występowała u chorych używających DPI (p=0,001) [14], pomimo iż nie było istotnych różnic w poprawności techniki inhalacyjnej między grupą chorych leczonych GKS_w z pMDI a chorymi inhalującymi GKS_w z DPI (p=0,46).

To z kolei powinno się przekładać na lepszą kontrolę astmy u chorych leczonych GKS_w z DPI niż z pMDI. Hipoteza ta została niedawno potwierdzona w populacyjnym badaniu retrospektywnym Price i wsp. [15]. Porównano w nim efektywność leczenia GKS_w inhalowanymi za pomocą pMDI, pMDI-BA lub DPI w grupie ok. 55 000 chorych na astmę w wieku 5–60 lat otrzymujących GKS_w przez co najmniej 1 rok. Astma była lepiej kontrolowana u chorych leczonych za pomocą DPIs [OR: 1,13 (1,06–1,21)] i pMDI-BA [OR: 1,08 (1,02–1,14)] niż pMDI. Także w tych pierwszych 2 grupach obserwowano istotnie mniej zaostrzeń choroby, niż w grupie leczonych pMDI. W przypadku stosowania GKS_w u dzieci należy dodatkowo pamiętać o ograniczeniach wiekowych w wyborze określonej metody inhalacyjnej, co przedstawiono w tabeli 2 [5, 6].

Tabela 2. Minimalne wymagania wiekowe dla poszczególnych metod inhalacyjnych u dzieci [5, 6].

Metoda dostarczenia aerozolu	Wiek dziecka w latach
Nebulizacja (konwencjonalne inhalatory pneumatyczne lub ultradźwiękowe)	bez ograniczeń wiekowych
Nebulizatory niskoobjętościowe (SVN)	≥2
pMDI + komora inhalacyjna (niskoobjętościowa z maską)	<4
pMDI + komora inhalacyjna (nisko- lub wysokoobjętościowa)	≥4
pMDI bez komory	>5*
pMDI-BA	>5
DPI	≥4–5**

* Wg innych zaleceń GKS_w należy inhalować zawsze z komorą inhalacyjną.
** DPIs nisko- i średniooporowe (np.: Novolizer, Easyhaler) można stosować u dzieci od 4. r.ż. pod warunkiem uzyskania przez chorego właściwego szczytowego przepływu wdechowego.

Poszczególne GKS_w różnią się znacznie między sobą wieloma parametrami farmakodynamicznymi i farmakokinetycznymi, co wynika z ich budowy chemicznej [16–18]. Dwa GKS_w: BDP oraz CIC wy-

stępują w formie proleku. Związki te wymagają działania płucnych karboksyesteraz lub/i cholinesteraz, aby powstały aktywne formy leku mogące związać się z receptorem glikokortykosteroidowym w płucach [19]. BUD i CIC podlegają odwracalnej koniugacji z kwasami tłuszczowymi w płucach. Proces ten zwiększa czas retencji płucnej i umożliwia stopniowe uwalnianie aktywnego leku, co z kolei przedłuża miejscowe działanie przeciwzapalne oraz umożliwia stosowanie tych leków w pojedynczej dawce dobowej [20, 21].

Losy GKS w ustroju i depozycja płucna

Losy w ustroju wszystkich GKS w inhalowanych z różnych inhalatorów zostały dokładnie określone, co schematycznie przedstawiono na rycinie 1 [19, 22]. Jedynie 8–60% dawki emitowanej (DE) leku dociera do płuc i deponuje się w nich. Reszta leku po zdeponowaniu w jamie ustnej lub/i gardle jest połknięta (35–90%), a niewielka część (1–10%) jest usuwana na zewnątrz wraz z wydychanym powietrzem. Dawka wchłonięta z przewodu pokarmowego w znacznej części (0,5–50% – w zależności od rodzaju GKS w) ulega metabolizmowi wątrobowemu (tzw. efekt pierwszego przejścia), w większości GKS w tworząc nieaktywne metabolity. Pozostała część trafia do krążenia systemowego, dociera także do płuc i wzmacnia działanie porcji inhalacyjnej. Pulę GKS w krwi obwodowej uzupełnia porcja

leku wchłonięta z płuc (8–60% DE), a cała dawka za-inhalowana resorbuje się. W sumie do krążenia systemowego może trafić 8–79% DE (co zależy głównie od rodzaju GKS w i systemu inhalacyjnego). Większość leku pozostaje we krwi w postaci związanej z białkami osocza, a frakcję wolną stanowi jedynie 0,5–11% DE. Ten niewielki odsetek DE, zwany także frakcją biodostępną, może bezpośrednio odpowiadać za systemowe objawy niepożądane GKS w [22].

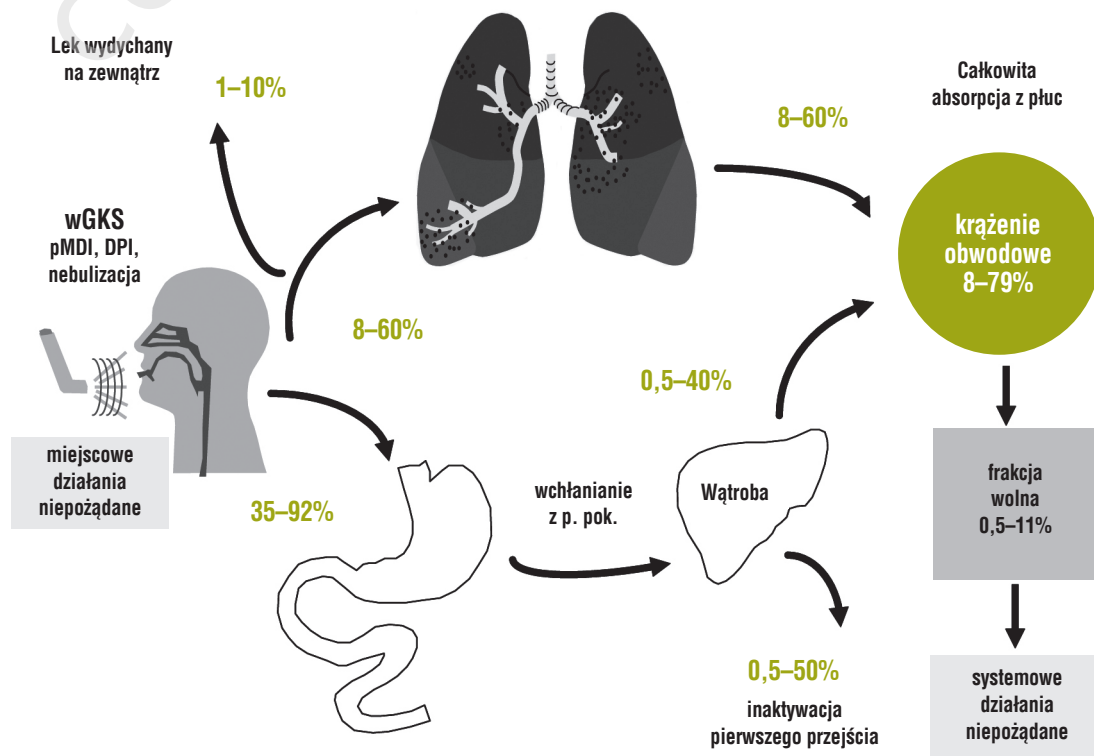
Depozycja GKS w różnych systemów inhalacyjnych

Depozycja płucna GKS w, podobnie jak innych leków inhalacyjnych, zależy od rodzaju i charakterystyki urządzenia generującego i podającego aerozol, rodzaju leku, jego właściwości fizycznych (formulacja), wieku chorego (z reguły niższa u niemowląt i małych dzieci), właściwości dróg oddechowych pacjenta i prawidłowości stosowanej techniki inhalacji. Przebiega według typowych dla leków wziewnych mechanizmów depozycji, takich jak inercja, grawitacja i dyfuzja.

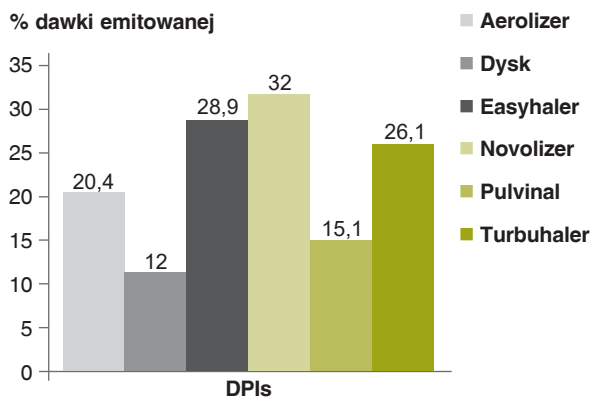
Depozycja płucna (w odsetku DE lub dawki nominalnej) różnych GKS w inhalowanych z pMDI-HFA waha się od 16% do 52%. Dla najczęściej stosowanych leków wynosi ona: dla CIC – 52%, BDP – 51%, BUD – 28%, TA – 22%, FP – 16%, a dla MF – 14% [23–28].

W przypadku GKS w inhalowanych z DPI można oczekiwać depozycji płucnej w zakresie 10–

Rycina 1. Losy GKS w w organizmie człowieka. Opracowanie własne w oparciu o wartości spotykane w piśmiennictwie [19, 22]. Wartości odsetkowe oznaczają procent dawki emitowanej z inhalatora.



Rycina 2. Średnia wielkość depozycji płucnej (jako odsetka dawki emitowanej) GKS_w inhalowanych z różnych DPIs w warunkach optymalnego przepływu wdechowego [29, 33, 34].



–37% DE. Wielkość i spektrum aerozolu zależą od danego DPI oraz w znacznym stopniu od wielkości przepływu wdechowego, jaki generuje pacjent, choć w różnym stopniu dotyczy to poszczególnych inhalatorów [23, 29–31]. Depozycję płucną (odsetek DE lub dawki nominalnej) dla różnych preparatów GKS_w inhalowanych przy optymalnych przepływach dla poszczególnych DPIs przedstawiono na rycinie 2.

Jest ona największa w zaawansowanych technologicznie DPIs takich, jak na przykład Novolizer, a mniejsza dla inhalatorów typu Aerolizer, Dysk czy Pulvinal.

Efektywność kliniczna GKS_w w astmie zależy nie tylko od wielkości depozycji płucnej, lecz także od struktury aerozolu i właściwości danego leku. Stąd też oprócz całkowitej depozycji płucnej istotnym parametrem decydującym o skuteczności GKS_w w astmie jest odsetek cząstek drobnych (FPF), czyli cząstek o średnicy aerodynamicznej mediany rozkładu masowego (MMAD) $\leq 5\mu\text{m}$ [30].

Wielkość MMAD cząstek najczęściej stosowanych GKS_w zestawiono na rycinie 3. Najmniejszą wartość MMAD – ok. $1,2\mu\text{m}$ – wykazują cząstki CIC i BDP produkowane przez inhalatory pMDI-HFA zawierające lek w postaci roztworu. W przypadku CIC i BPD (tzw. formuła *module*) udowodniono, że cząstki te rozkładają się równomiernie w centralnych (30% dawki w płucach), średnich (36%) oraz drobnych oskrzelach (34%) u chorych na astmę, co jest bardzo korzystne dla pełnego efektu przeciwwzapalnego leku [26, 37].

W odniesieniu do wszystkich aktualnie dostępnych DPIs wielkość depozycji płucnej oraz wielkość FPF jest zależna, choć w różnym stopniu dla poszczególnych inhalatorów, od wielkości przepływu wdechowego [38].

W tabeli 3 zestawiono optymalne wartości szczytowego przepływu wdechowego dla DPIs najczęściej stosowanych w kraju. Jest ona najmniejsza dla Novolizera oraz Easyhalera i Dysku. Inhalatory o niskim optymalnym PIF są szczególnie zalecane u dzieci oraz u osób ze znaczną lub częstą obturacją oskrzeli [39].

Wielkość FPF z reguły rośnie wraz z wielkością przepływu wdechowego (w zakresie typowych przepływów wdechowych – od 25 do 120 l/min) [29]. Pożądanym jest mały wpływ zmienności przepływu wdechowego na wielkość depozycji i wielkość FPF [30]. Spośród powszechnie stosowanych DPIs najmniej przepływozależne są: Easyhaler, Novolizer, Dysk oraz Chiesi Inhaler [29, 30, 38, 39, 41, 41]. Stosunkowo silnie przepływozależny jest Turbuhaler: przy wartościach szczytowego przepływu wdechowego (PIF) rzędu 40 l/min odsetek FPF dla budezonidu wynosi około 30%, lecz przy PIF rzędu 80 l/min już około 52% [43, 44].

Podsumowując analizowane cechy i parametry dostępnych w kraju DPIs, należy wskazać, iż Novolizer cechuje niski optymalny przepływ wdechowy (ważne u dzieci i osób z ciężką lub/i częstą obturacją oskrzeli), optymalna wielkość cząsteczki inhalowanego budezonidu (MMAD ok. $2,5\mu\text{m}$) oraz wysoka depozycja płucna (do 32% dawki nominalnej), szczególnie w drobnych oskrzelach (np. o 62,5 % więcej niż Turbuhaler). Ponadto ten inhalator umożliwia długotrwałe stosowanie leków, gdyż wymienny nabój zawiera do 200 dawek leku (200 μm BUD). Jest także jedynym dostępnym w kraju DPI dającym pacjentowi poczwórną informację zwrotną o poprawności inhalacji: poczucie słodkiego smaku na języku, sygnalizacja dźwiękowa, zmiana koloru okienka kontrolnego oraz licznik dawek [39].

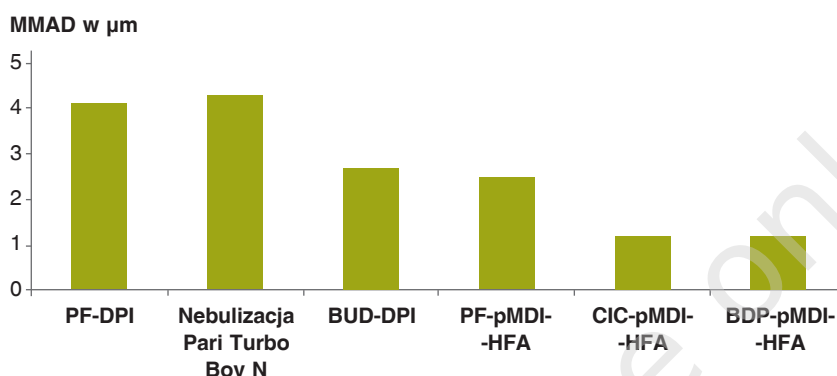
GKS_w w nebulizacji

Od kilkunastu lat niektóre GKS_w są dostępne także w formie roztworów do nebulizacji (w Polsce BUD i FP) [13]. Depozycja płucna GKS_w podawanych drogą nebulizacji jest zależna w znacznym stopniu od

Tabela 3. Optymalne wartości szczytowego przepływu wdechowego (PIF) dla DPIs najczęściej stosowanych w kraju [40].

Typ DPI	Wartość PIF w l/min
Novolizer	30–45
Dysk	30–60
Easyhaler	30–60
Turbuhaler	60–90
Aerolizer	90–120

Rycina 3. Wielkość cząstek (MMAD) GKS_w najczęściej stosowanych w Polsce [26, 35–37].



typu nebulizacji oraz rodzaju urządzenia i może się wahać od 5–10% dawki nominalnej (konwencjonalne inhalatory pneumatyczne) do 60–75% dawki nominalnej (niektóre inhalatory pneumatyczne kontrolowane oddechem oraz inhalatory wibrującej membrany) [45].

Na rycinie 4 porównano depozycję płucną PF inhalowanego z 2 różnych nebulizatorów oraz z DPI.

Najgorsza pod względem wielkości depozycji płucnej oraz struktury inhalowanego aerozolu (duża polidispersja, duże MMAD, małe FPF) jest nebulizacja ciągła z inhalatorów pneumatycznych z zastosowaniem maseczki twarzowej, a takie są powszechnie używane w naszym kraju u dzieci. W tym typie nebulizacji dochodzi także do bardzo dużych strat leku (co zwiększa koszty terapii) oraz do wysokiej depozycji ustno-gardłowej (co zwiększa ryzyko miejscowych objawów ubocznych) [46]. Lepszą depozycję uzyskuje się podczas nebulizacji pulsacyjnej, a największą – z inhalatorów pneumatycznych aktywowanych wdech przy oddychaniu za pomocą ustnika, jed-

nakże koszt tych urządzeń wielokrotnie przewyższa obecnie koszt klasycznych inhalatorów pneumatycznych [47, 48]. Należy także pamiętać, iż efektywność kliniczna GKS_w inhalowanych za pomocą klasycznego nebulizatora pneumatycznego jest mniejsza niż z pMDI, a koszt terapii większy w porównaniu z pMDI i DPIs [49].

Miejsce GKS_w w terapii astmy

GKS_w są lekami bardzo skutecznymi w astmie. Wartość NNT (ang. *number needed to treat*, minimalna liczba osób poddanych interwencji wymagana do uzyskania jednostkowego, dodatkowego pożądanego efektu) dla tej grupy leków wynosi ok. 3 [50]. GKS_w są też jedyną grupą leków stosowanych w astmie (i nieliczną grupą farmaceutyków w ogóle), w przypadku której udowodniono zmniejszenie śmiertelności z jej powodu, zmniejszenie chorobowości oraz istotną poprawę jakości życia chorych i ich rodzin [3, 51]. Wczesne wprowadzenie do leczenia GKS_w pozwala osiągnąć lepsze wyniki leczenia, co potwierdzono, analizując wyniki badań czynnościowych płuc u dzieci [52]. Należy jednak pamiętać, że odpowiedź kliniczna na GKS_w może być różna u różnych chorych. Może to wynikać ze zróżnicowania fenotypowego astmy, a w bardzo małej grupie chorych może wystąpić oporność nabyta lub wrodzona na GKS_w [4, 6, 53, 54]. Dawki GKS_w dzieli się na niskie, średnie i wysokie, co ukazano w tabelach 4, 5 i 6. Leki te są aktualnie zalecane w astmie u dorosłych i dzieci w następujących sytuacjach klinicznych [3–5, 51]:

1. U dzieci poniżej 6. r.ż. zalecane są GKS_w w niskiej dawce w przypadku częściowej kontroli astmy. U dzieci z astmą niekontrolowaną lub częściowo kontrolowaną niską dawką GKS_w zaleca się podwojenie tej dawki GKS_w lub stosowanie niskiej dawki GKS_w w połączeniu z lekiem antyleukotrienowym.

Rycina 4. Wielkość dawki PF (w mcg) emitowanej i deponowanej w płucach z Dysku oraz inhalatorów Pari Turbo Boy N i Akita Jet [36].

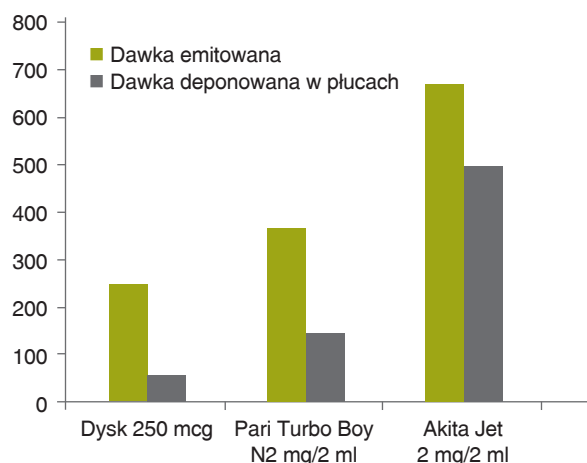


Tabela 4. Zalecane niskie dawki dobowe (w μg) aktualnie dostępnych w kraju GKS w u dzieci w wieku ≤ 5 lat wg GINA 2009 [5].

Lek (typ inhalatora)	Dawka mała ($\mu\text{g}/\text{dobę}$)
Dwupropionian beklometazonu (pMDI + komora inhalacyjna)	100
Budezonid (pMDI + komora inhalacyjna)	200
Budezonid (nebulizacja)	500
Propionian flutikazonu (pMDI + komora inhalacyjna)	100
Cyklezonid, pirośluzan mometazonu, acetonid triamcynolonu	niebadane w tej grupie wiekowej

się: średnią lub wysoką dawkę GKS w połączeniu z LABA (terapia z wyboru), albo dodanie do tej kombinacji leku antyleukotrienowego lub teofiliny w powolnym uwalnianiu (4. stopień terapii) [51].

- W 5. stopniu terapeutycznym do terapii 4. stopnia należy dodać GKS doustne i/lub preparat anty-IgE [51].

Należy pamiętać, że BDP i FP powinny być podawane 2 razy na dobę w dwóch równych dawkach, a jedynie CIC i BUD mogą być podawane 1 raz na dobę [51, 54]. W przewlekłej terapii astmy nie wykazano przewagi terapii nebulizacyjnej nad inhalacją

Tabela 5. Równoważne dawki dobowe (w μg) aktualnie dostępnych w kraju GKS w u dzieci powyżej 5. r.ż. wg GINA 2008 [4].

Lek i typ inhalatora	Dawka mała ($\mu\text{g}/\text{dobę}$)	Dawka średnia ($\mu\text{g}/\text{dobę}$)	Dawka duża ($\mu\text{g}/\text{dobę}$)
Cyklezonid (pMDI)	80–160	>160–320	>320
Budezonid (pMDI, pMDI-BA, DPI)	100–200	>200–400	>400
Budezonid (nebulizacja)	250–500	>500–1000	>1000
Propionian flutikazonu (pMDI, DPI)	100–200	>200–500	>500
Dwupropionian beklometazonu (pMDI, DPI)	100–200	>200–400	>400

Tabela 6. Równoważne dawki dobowe (w μg) aktualnie dostępnych w kraju GKS w u dorosłych wg GINA 2010 [51].

Lek i typ inhalatora	Dawka mała ($\mu\text{g}/\text{dobę}$)	Dawka średnia ($\mu\text{g}/\text{dobę}$)	Dawka duża ($\mu\text{g}/\text{dobę}$)
Cyklezonid (pMDI)	80–160	>160–320	>320–1280
Budezonid (pMDI, pMDI-BA, DPI)	200–400	400–800	>800–1600
Budezonid (nebulizacja)	250–500	>500–1000	>1000
Propionian flutikazonu (pMDI, DPI)	100–250	250–500	>500–1000
Dwupropionian beklometazonu (pMDI, DPI)	200–500	>500–1000	>1000–2000

- U dzieci powyżej 5. r.ż. i dorosłych w przypadku astmy niekontrolowanej za pomocą krótko działających β_2 -mimetyków zaleca się niskie dawki GKS (2. stopień terapii według GINA 2010).
- U dzieci powyżej 5. r.ż. i dorosłych w przypadku astmy niekontrolowanej terapią 2. stopnia zaleca się: niską dawkę GKS w połączeniu z długo działającym β_2 -mimetykiem (LABA) (terapia z wyboru) albo średnią lub wysoką dawkę GKS, albo niską dawkę GKS w połączeniu z lekiem antyleukotrienowym lub teofiliną w powolnym uwalnianiu (3. stopień terapii) [51].
- W tej samej grupie wiekowej w przypadku braku kontroli choroby terapią 3. stopnia zaleca

GKS z pMDI lub DPI [2, 51]. Pomimo iż w kilku pracach wykazano skuteczność bardzo dużych, powtarzanych dawek GKS w zaostrzeniach astmy (głównie w postaci nebulizacji), nie jest to obecnie rekomendowany sposób postępowania u dzieci i dorosłych [51, 54, 55]. GKS są lekami z wyboru we wszystkich postaciach astmy przewlekłej u kobiet w ciąży [4]. Spośród dostępnych GKS aktualnie jedynie BUD ma najwyższą kategorię bezpieczeństwa w ciąży (kat. B) [51, 54]. GKS stosowane w zalecanych dawkach w astmie cechuje wysoki profil bezpieczeństwa miejscowego i ogólnoustrojowego, chociaż istnieją różnice między poszczególnymi lekami i systemami ich inhalowania [16–18, 51, 52, 54].

Piśmiennictwo:

1. Busse W.W., Lemanske R.F.: *Asthma*. N. Engl. J. Med. 2001, 344: 350-362.
2. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al.: Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008, 178: 218-224.
3. Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, NHLBI/WHO Workshop Report. NHI. NHBLI Publication No 02-3569, 2002.
4. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*, Global Initiative for Asthma (GINA) Update 2008 [online: <http://www.ginasthma.org>].
5. *Global Strategy for the Diagnosis and Treatment of Asthma in Children 5 Years and Younger 2009* [online: <http://www.ginasthma.org>].
6. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.-H. et al.: Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008, 63: 5-34.
7. *British Guideline on the Management of Asthma*, British Thoracic Society Scottish Intercollegiate Network. *Thorax* 2008, 63: 1-121.
8. 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.
9. Barnes P.J.: Molecular mechanisms and cellular effects of glucocorticosteroids. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2005, 25: 451-468.
10. Kulus M.: Mechanizm działania glikokortykosteroidów wziewnych. W: *Bezpieczna i racjonalna glikokortykosteroidoterapia wziewna u dzieci*. Kurzawa R. (red.). Medpress, Warszawa 2005: 11-23.
11. Busse W.W., Bleecker E.R., Bateman E.D. et al.: Fluticasone furoate demonstrates efficacy in patients with asthma symptomatic on medium doses of inhaled corticosteroid therapy: an 8-week, randomised, placebo-controlled trial. *Thorax* 2011 Aug 9 [online].
12. Sosnowski T.: Ocena nowej formuacji proszku do inhalacji zawierającego propionian flutikazonu. *Alergia* 2010, 3: 13-17.
13. Zduńczyk A., Pirożyński M.: Tabelaiczny wykaz leków inhalacyjnych zarejestrowanych w Polsce. W: *Astma i choroby obturacyjne oskrzeli u dzieci*. Bręborowicz A., Emeryk A., Lis G. (red.). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010: 331-359.
14. Roy A., Battle K., Lurslurchachai L. et al.: Inhaler device, administration technique, and adherence to inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Prim. Care Respir. J.* 2011, 20: 148-154.
15. Price D., Haughney J., Sims E. et al.: Effectiveness of inhaler types for real-world asthma management: retrospective observational study using the GPRD. *J. Asthma Allergy* 2011, 4: 37-47.
16. Emeryk A. et al.: Glikokortykosteroidy w astmie. W: *Astma i choroby obturacyjne oskrzeli u dzieci*. Bręborowicz A., Emeryk A., Lis G. (red.). Elsevier Urban & Partner 2010, 121-144.
17. Banes N.C.: The properties of inhaled corticosteroids: similarities and differences. *Prim. Care Respir. J.* 2007, 16: 149-154.
18. Sobande P.O., Kerckmar C.M.: Inhaled corticosteroids in asthma management. *Respir. Care* 2008, 53: 625-633.
19. Winkler J., Hochhaus G., Derendorf H.: How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2004, 1: 356-363.
20. Derendorf H., Pedersen S.: Choosing an inhaled corticosteroid for once-daily administration in asthma. *Respir. Dig.* 2004, 6: 1-11.
21. Tunek A., Sjödin K., Hallström G.: Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an antiasthma glucocorticoid, in human lung and microsomes. *Drug Metab. Dispos.* 1997, 25: 1311-1317.
22. Allen D.P., Bielory L., Derendorf H. et al.: Inhaled corticosteroids: past lessons and future issues. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003, 112 (suppl. 3): S1-S40.
23. Thorsson L., Edsbacker S., Conradson T.B.: Lung deposition of budesonide from Turbuhaler is twice that from a pressurized metered-dose inhaler p-MDI. *Eur. Respir. J.* 1994, 7: 1839-1844.
24. Pitcairn G., Leader S., Pavia D. et al.: Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J. Aerosol. Med.* 2005, 18: 264-272.
25. Leach C.L., Davidson P.J., Hasselquist B.E. et al.: Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone: a cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002, 122: 510-516.
26. Newman S., Salmon A., Nave R. et al.: High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patient with asthma. *Respir. Med.* 2006, 100: 375-384.
27. Pickering H., Pitcairn G.R., Hirst P.H. et al.: Regional lung deposition of a technetium 99m-labeled formulation of mometasone furoate administered by hydrofluoroalkane 227 metered-dose inhaler. *Clin. Ther.* 2000, 22: 1483-1493.
28. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al.: Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010, 23: 137-148.
29. Dolovich M.B.: Aerosol delivery devices and airway/lung deposition. W: *Inhaled steroids in asthma – optimizing effects in the airways*. Schleimer R.P. (red.). Marcel Dekker Inc., New York, Basel 2002: 169-212.
30. Dolovich M.B., Dhand R.: Aerosol drug delivery: developments in device design and clinical use. *Lancet* 2011, 377 (9770): 1032-1045.

31. Munzel U., Marschall K., Fyrnys B. et al.: Variability of fine particle dose and lung deposition of budesonide delivered through two multidose dry powder inhalers. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005, 21: 827-833.
32. Newman S., Pitcairn G., Hirst P. et al.: Scintigraphic comparison of budesonide deposition from two dry powder inhalers. *Eur. Respir. J.* 2000, 16: 178-183.
33. Agertoft L., Pedersen S.: Lung deposition and systemic availability of fluticasone Diskus and budesonide Turbuhaler in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2003, 168: 779-782.
34. Hirst R.H., Newman S.R., Clark D.A. et al.: Lung deposition of budesonide from the novel dry powder inhaler Airmax. *Respir. Med.* 2002, 96: 389-396.
35. Derendorf H., Nave R., Drollmann A. et al.: Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur. Respir. J.* 2006, 28: 1042-1050.
36. Mullinger B.: Drug output of inhalers is not a predictor of lung dose. *Inhaled Drug Delivery Conference. 12-13 Nov. 2008, Sofitel, London.*
37. De Backer W., Devolder A., Poli G. et al.: Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic and COPD patients. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2010, 23: 137-148.
38. Broeders M.E., Molema J., Burnell P.K. et al.: Ventolin Diskus and Inspyryl Turbuhaler: an in vitro comparison. *J. Aerosol Med.* 2005, 18: 74-82.
39. Virchow J.Ch.: What plays a role in the choice of inhaler device for asthma therapy? *Curr. Med. Res. Opin.* 2005, 21 (suppl. 4): S19-S26.
40. Czerwińska-Pawluk I.: Czynniki determinujące wybór inhalatora suchego proszku u dzieci chorych na astmę oskrzelową. *Praca doktorska. Akademia Medyczna w Lublinie, 2005.*
41. Hirst P.H., Bacon R.E., Pitcairn G.R. et al.: A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler, Turbuhaler and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Respir. Med.* 2001, 9: 720-727.
42. Palander A., Mattila T., Karka M. et al.: In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers. *Clin. Drug. Invest.* 2000, 20: 25-33.
43. Thorsson L., Edsbacker S., Kallen A. et al.: Pharmacokinetics and systemic activity of fluticasone via Diskus and pMDI, and of budesonide via Turbuhaler. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2001, 52: 529-538.
44. Barnes P., Virchow J., Sanchis J. et al.: Asthma management: important issues. *Eur. Respir. Rev.* 2005, 14: 147-151.
45. Lass J.S., Sant A., Knoch M.: New advances in aerosolised drug delivery: vibrating membrane nebuliser technology. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2006, 5: 693-702.
46. Rubin B.K.: Nebulizer therapy for children: the device-patient interface. *Respir. Care* 2002, 47: 1314-1319.
47. Nikander K., Agertoft L., Pedersen S. et al.: Breath-synchronized nebulization diminishes the impact of patient-device interfaces (face mask or mouthpiece) on the inhaled mass of nebulized budesonide. *J. Asthma* 2000, 37: 451-459.
48. Nikander K., Turpeinen M., Wollmer P. et al.: Evaluation of pulsed and breath-synchronized nebulization of budesonide as a means of reducing nebulizer wastage of drug. *Ped. Pulmonol.* 2000, 29: 120-126.
49. Rubin B.K.: Air and soul: the science and application of aerosol therapy. *Respir. Care* 2010, 55: 911-921.
50. Powell H., Gibson P.: Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence based approach. *Med. J. Austr.* 2003, 178: 223-228.
51. Global Initiative for Asthma Prevention and Treatment. GINA 2010 [online: www.ginastma.com].
52. Agertoft L., Pedersen S.: Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respir. Med.* 1994, 88: 373-381.
53. Knuffman J.E., Sorkness C.A., Lemanske R.F. Jr et al.: Phenotypic predictors of long-term response to inhaled corticosteroid and leukotriene modifier therapies in pediatric asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2009, 123: 411-416.
54. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Summary Report 2007. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007, 120 (5 suppl.): S94-S138.
55. Volovitz B., Bilavsky E., Nussinovitch M.: Effectiveness of high repeated doses of inhaled budesonide or fluticasone in controlling acute asthma exacerbations in young children. *J. Asthma* 2008, 45: 561-567.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Andrzej Emeryk

Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

20-093 Lublin, ul. Chodźki 2

e-mail: andrzejemeryk@plusnet.pl