

W poszukiwaniu idealnego steroidu wziewnego

Properties of the ideal corticosteroid therapy

DR MYRON J. ZITT

Profesor medycyny na Uniwersytecie Nowojorskim w Stony Brook; Dyrektor Allergy-Immunology, Queens Long Island Medical Group PC; Dyrektor Adult Allergy Clinic, Uniwersytet Nassau

Sterydy wziewne (wGKS) są obecnie uważane za najbardziej efektywne leki kontrolujące zapalenie w leczeniu astmy przewlekłej u dorosłych i u dzieci [2,3]. Pomimo tego, liczba zgonów z powodu astmy w USA jest szacowana na ponad 5000 rocznie [1]. Choć leki te charakteryzują się dużą skutecznością, obecnie dostępne wGKS mają szereg działań niepożądanych, do których należy: zmienna odpowiedź na leczenie, zjawisko oporności na sterydy, oraz miejscowe i układowe działania niepożądane. Poszukiwanie nowych wGKS jest ściśle związane z ustaleniem farmakokinetycznych (FK) i farmakodynamicznych (FD) właściwości leku. Oba parametry mają istotny wpływ na bezpieczeństwo i skuteczność leku. W niniejszym opracowaniu przedstawiono jak różnice w FK i PD mogą wpływać na bezpieczeństwo i skuteczność steroidów wziewnych.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(1), 11-20

Słowa kluczowe: *astma oskrzelowa, steroidy wziewne*

Inhaled corticosteroids (ICS) are currently considered the most effective long-term control therapy for persistent asthma in both adults and children. However, the number of asthma deaths in the United States remains above 5000 per year. Despite their tremendous benefits, currently available ICS have several drawbacks, including variable response, glucocorticoid resistance, and local and systemic side effects. When developing a new ICS, one important area to explore is its pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) profile. The PK and PD parameters of ICS can affect both the safety and efficacy of the drug. In this overview, the importance of different PK and PD parameters as they relate to safety and efficacy is explored.

Alergia Astma Immunologia, 2005, 10(1), 11-20

Key words: *bronchial asthma, corticosteroids*

Wziewne steroidy (wGKS) są w chwili obecnej najbardziej skutecznymi lekami w długoterminowym leczeniu astmy przewlekłej. Pomimo ich powszechnej dostępności w Stanach Zjednoczonych liczba zgonów z powodu astmy pozostaje na niezmiennym poziomie powyżej 5000 zgonów rocznie [1]. Pacjenci wykazują zmienną odpowiedź na wGKS, a część z nich może mieć astmę oporną na takie leczenie. Stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów w zalecanych dawkach może także chronić przed pogarszaniem się lub odwracać zmniejszanie się parametrów oddechowych u chorych na astmę. Leczenie wGKS niesie ze sobą zagrożenie wystąpieniem zarówno miejscowych jak i układowych działań niepożądanych, takich jak: upośledzenie czynności osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zaburzenia wzrostu u dzieci, zmniejszenie masy kostnej, zaćma i jaskra, zmiany skórne, skłonność do pęknięcia naczyń krwionośnych oraz zaburzenia funkcji krtani. Czy zastosowanie steroidu wziewnego z poprawionym indeksem terapeutycznym i większą dostęp-

nością do drobnych dróg oddechowych może poprawić wyniki leczenia tą grupą leków? Czy możliwe jest zastosowanie silniejszych steroidów w celu przełamania oporności receptora steroidowego i zahamowanie przebudowy dróg oddechowych?

Zmieniając profil farmakokinetyczny i farmakodynamiczny leku możliwe jest uzyskanie maksymalnej odpowiedzi klinicznej pozwalającej na otrzymanie leku o niewielkich działaniach niepożądanych. Taki lek może spełniać kryteria doskonałego steroidu. Zwiększenie skuteczności działania leku może zostać uzyskane przez poprawienie depozycji płucnej – co jest możliwe do osiągnięcia dzięki zmianie kompozycji leku, optymalizację dozownika, zwiększeniu frakcji cząsteczek docierających do dróg oddechowych, zwiększeniu powinowactwa leku do receptora oraz zwiększeniu lipofilności leku, co umożliwi lepszą penetrację przez komórki nabłonka dróg oddechowych. Lek, który podlega większemu wiązaniu z lipidami, dłużej pozostaje w miejscu działania, dzięki czemu potencjalnie może być stosowany raz dziennie. Bezpieczeństwo stosowania leku może zostać poprawione przez zmianę okresu

półtrwania i klirensu osoczowego, aktywacja leku w miejscu działania może zmniejszając depozycję aktywnej substancji w gardle i krtani, zmniejszenie wiązania leku z białkami osocza pozwala na obniżenie ilości leku obecnego w krążeniu.

Cyklezonid jest nowym sterydem wziewnym przeznaczonym do leczenia astmy przewlekłej, który posiada wiele cech leku idealnego. Wydaje się, iż docieranie tego leku, posiadającego dużą siłę działania do strategicznych obszarów zapalenia, bez istotnych działań niepożądanych, może poprawić wyniki leczenia astmy.

Korzyści, wady i bezpieczeństwo stosowania wziewnych glikokortykosteroidów

Zalecenia Narodowych Instytutów Zdrowia (National Institutes of Health, NIH) dotyczące leczenia astmy sugerują stosowanie wGKS u wszystkich pacjentów z astmą przewlekłą, modyfikując dawkę leku w zależności od stopnia ciężkości choroby. W astmie umiarkowanej zalecając niską dawkę steroidu wziewnego, w astmie ciężkiej – wysoką [2]. Znajomość mechanizmów przeciwzapalnego działania wziewnych glikokortykosteroidów umożliwia poznanie wpływu charakterystyki preparatu na możliwe do uzyskania dzięki niemu korzyści terapeutyczne i działania niepożądane, pozwala także na identyfikację bezpiecznych preparatów o dużej skuteczności.

Korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania wGKS obejmują: zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych, zmniejszenie liczby ciężkich zaostrzeń astmy, zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz wezwań pomocy doraźnej, poprawę funkcji płuc. Wykazano także, że wGKS zmniejszają zapalenie w drogach oddechowych, zmniejszają konsumpcję doraźnie stosowanych beta-mimetyków oraz poprawiają jakość życia pacjentów [4].

Wady wziewnych glikokortykosteroidów są ściśle związane z ich skutecznością i bezpieczeństwem. Pomimo tego, że wGKS są wysoce skuteczne, wykazano zmienną odpowiedź na ich stosowanie u różnych pacjentów. Niektórzy chorzy mają intensywne przewlekłe zapalenie tkankowe, pomimo stosowania dużych dawek steroidów [5,6]. Ponad jedna trzecia pacjentów chorujących na astmę, leczonych wGKS nie uzyskuje istotnej poprawy [6]. Odpowiedź w zakresie FEV₁ u pacjentów chorujących na astmę przewlekłą lekką i umiarkowaną leczonych 200 mcg beklometazonu dwa razy dziennie charakteryzuje się rozkładem zbliżonym do normalnego, gdzie istnieje grupa pacjentów z niewielką poprawą i grupa chorych charakteryzujących się znaczącym wzrostem FEV₁ [7]. Przyczyny zmiennej odpowiedzi na leczenie steroidami nie są do końca jasne i mogą mieć wiele przyczyn, wliczając w to zjawisko oporności na glikokortykosteroidy.

Oporność na steroidy może być nabyta (Typu I) lub wrodzona (Typu II). Definiuje się ją jako brak poprawy

Tabela I. Cechy oporności na steroidy

Zwiększona ekspresją beta izoformy receptora steroidowego
Zwiększona aktywacją limfocytów
Zwiększona ekspresja genów kodujących IL-2 i IL-4 w drogach oddechowych
Zmniejszone wiązanie ligandu do receptora steroidowego i zmniejszone wiązaniem receptora steroidowego do DNA w komórkach jednojądrowych
Zmieniona aktywność transkrypcyjna białka AP-1 w komórkach jednojądrowych krwi obwodowej.
Brak wpływu steroidów na eozynofilię i poziom syntezy IL-2, IL-4 i IL-5

porannego FEV₁ o co najmniej 15% lub więcej (w stosunku do wartości wyjściowej) po 7 do 14 dni przyjmowania 40 mg prednizonu/d w dwóch dawkach podzielonych [5]. Wrodzona oporność na steroidy (Typu II) jest mniej częsta, dotyczy zaledwie 5% przypadków wszystkich oporności na steroidy. Najbardziej prawdopodobnym mechanizmem jest mutacja genu zmieniająca funkcję receptora steroidowego. Częstsza oporność typu I, występująca w 95% przypadków jest zwykle wywołwana przez cytokiny i dzieli się ją na pierwotną, spowodowaną prawdopodobnie polimorfizmem genetycznym związanym z nadprodukcją cytokin i wtórną, która jest wynikiem ekspozycji na alergeny, infekcje i leki. Ze względu na różnorodność czynników wywołujących to zjawisko, wyróżnia się kilka jej podtypów. Większość badań nad nabytą opornością na steroidy dotyczy roli beta izoformy receptora dla glikokortykosteroidów (GR β). W przeciwieństwie do izoformy alfa (GR α), która wiąże steroidy, GR β nie jest w stanie wiązać hormonów steroidowych i jest niezdolny do aktywacji genów wrażliwych na steroidy [5]. GR β blokuje także aktywność GR α wiążąc się z DNA i uniemożliwiając wiązanie GR α . Może także wiązać się z GR α , tworząc heterodimer.

Przełamywanie oporności na steroidy można uzyskać ze zwiększeniem dawki leku, który konkuruje o wiązanie z izoformą beta. Istnieją eksperymentalne dowody, że strategia leczenia astmy wysokimi dawkami steroidów skierowana na leczenie nadreaktywności oskrzeli (a nie na zmniejszenie skali objawów i poprawę parametrów czynnościowych płuc) prowadzi do bardziej optymalnej kontroli choroby [8]. Pomimo tego, że strategia ta skutecznie prowadziła do zmniejszenia grubości warstwy siateczkowej, dawki steroidów były większe niż obecnie rekomendowane w zaleceniach. Tak wysokie dawki były uprzednio związane z układowymi działaniami niepożądanymi, włączając w to supresję nadnerczy [9]. Propionian flutikazonu stosowany w wysokiej dawce (większej niż 800 mcg/d) powodował istotną supresję czynności nadnerczy [9,10].

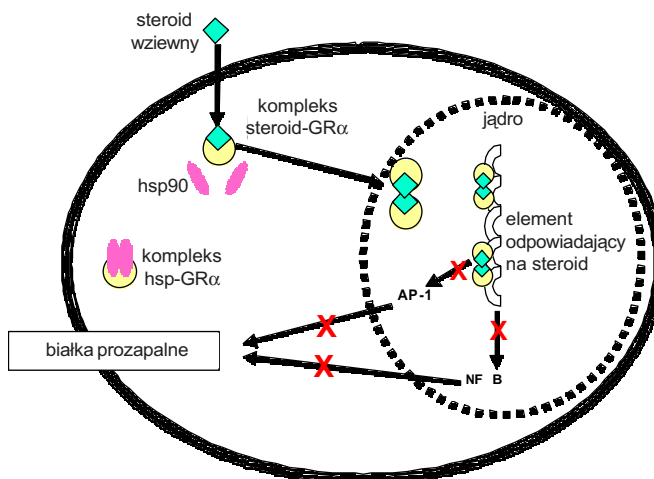
Dane uzyskane z pomiarów wskazują, że u dzieci leczonych wGKS może występować krótkotrwałe zmniejszenie szybkości wzrastania, zjawisko to ma niewielki zakres i nie nasila się podczas kontynuowania leczenia [11-13]. Ponadto, osteopenia lub obniżenie gęstości mineralnej kości (*bone mineral density*, BMD) niepokoi wszystkich pacjentów. Wpływ długotrwałego leczenia wziewnymi glikokortykosteroidów na gęstość mineralną kości jest niejasny, co może wyjaśniać różnice w ocenie bezpieczeństwa wGKS [14]. Metaanaliza wpływu długotrwałego leczenia wGKS na gęstość mineralną kości wskazuje, że istotne jej zmiany nie były związane z leczeniem astmy lub POChP [14]. Z drugiej jednak strony obserwowano zależne od skumulowanej dawki wGKS zmniejszenie masy kostnej kręgosłupa u kobiet [15-18]. Wydaje się więc prawdopodobne, że stosowanie wGKS może mieć wpływ na masę kostną, lecz zjawisko to może zależeć zarówno od dawki i rodzaju steroidu. Konieczne są dalsze badania analizujące to zjawisko.

Działania niepożądane takie jak kandydiaza, zapalenie gardła lub dysfonia występują w związku z depozycją istotnej części inhalowanej dawki wGKS w jamie ustno-gardłowej. Podobnie jak w przypadku gęstości mineralnej kości, oczne działania niepożądane wGKS nie są w pełni zrozumiałe. Jednym z tych działań może być zaćma związana prawdopodobnie z wiązaniem się steroidów z białkami soczewki, co prowadzi do ich utleniania. Istnieje udowodniony związek pomiędzy przedłużonym stosowaniem wysokich dawek wGKS a ryzykiem jaskry [12,19]. Podobnie jak poprzednio, konieczne są dalsze badania naukowe w tym obszarze.

Ryzyko ścieczenia skóry i występowanie skłonności do wybroczyn są zwiększone u pacjentów otrzymujących wGKS [12]. Dawka i czas stosowania leku są ważnymi elementami wpływającymi na ostateczne ryzyko powstania działań niepożądanych. [12]. Zmniejszenie syntezy kolagenu stwierdzono nawet podczas stosowania wGKS w małych dawkach. Stężenia kolagenu zmniejszyły się istotnie po 6 tygodniach stosowania zarówno dawki budesonidu 1600 mcg/dobę jak i dawki 400 mcg/dobę, bez zauważalnych zmian w grupie kontrolnej. Brak było różnic w stopniu zmniejszenia wytwarzania kolagenu pomiędzy grupami pacjentów stosujących wysokie i niskie dawki wziewnych steroidów [20].

Mechanizm działania wziewnych steroidów

Działanie przeciwzapalne glikokortykosteroidów jest związane z ich wnikaniem do wnętrza komórki i wiązaniem się z cytoplazmatycznymi receptorami dla glikokortykosteroidów (GR), znanymi także jako receptory GR α (ryc. 1) [21]. Zdolność steroidu do przenikania do wnętrza komórki zależy od lipofilności cząsteczki. Receptory dla glikokortykosteroidów są obecne cytoplazmie prawie wszystkich typów komórek, chociaż ich gęstość może być



Ryc. 1. Mechanizm działania glikokortykosteroidów. Glikokortykosteroidy działają po wniknięciu do wnętrza komórek i po połączeniu się z wewnątrzkomórkowym receptorem dla glikokortykosteroidów (GR), znanym także jako jego klasyczna izoforma GR α .

Receptor ten znajduje się w cytoplazmie, związany z kompleksem białek szoku termicznego. W cytoplazmie, steroid wiąże się z receptorem i powoduje jego aktywację. W wyniku tego zjawiska dochodzi do powstania homodimeru złożonego z 2 GR, który następnie jest transportowany do jądra. Działanie glikokortykosteroidów zależy od wpływu kompleksu GR-steroid na regulację transkrypcji genów, których promotory zawierają sekwencje łączące się z tym kompleksem. Część genów ulega aktywacji a transkrypcja genów takich jak NF- κ B czy AP-1 ulega zahamowaniu. Te czynniki transkrypcyjne mogą zmieniać ekspresję innych genów. Adaptacja ryciny z pracy Farrell i Kelner 2003.

różna w różnych komórkach [22]. Nie związany receptor ulega sekwestracji w cytoplazmie, poprzez wiązanie z białkami szoku termicznego. Po związaniu cząsteczki glikokortykosteroidu z GR α w cytoplazmie receptor ten ulega aktywacji w wyniku czego powstaje homodimer złożony z dwóch cząsteczek receptora GR α . Homodimer ten ulega następnie przemieszczeniu do jądra komórkowego, gdzie zmienia transkrypcję genów. Aktywacja GR α może także powodować zahamowanie aktywności transkrypcyjnej genów takich jak NF- κ B czy AP-1 [21]. Ponieważ te czynniki transkrypcyjne wpływają na regulację ekspresji szeregu genów kodujących cytokiny prozapalne, steroidy są zdolne do zmniejszania zapalenia w drogach oddechowych i modyfikacji nadreaktywności oskrzeli w tym mechanizmie [4].

Znaczenie skuteczności klinicznej wGKS

Skuteczność kliniczna leku może być mierzona zmniejszeniem nasilenia objawów astmy i liczby zaostrzeń, poprawą parametrów wentylacyjnych płuc (mierzonych jako PEF, FEV₁ i nadreaktywność oskrzeli), kontroli zapalenia w drogach oddechowych, zmniejszeniem konsumpcji leków rozszerzających oskrzela, zmniejszeniem liczby hospitalizacji i wizyt w oddziałach pomocy doraźnej oraz poprawą jakości życia [3]. Zasadniczymi czynnikami

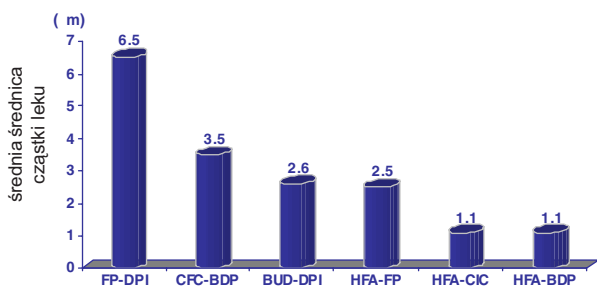
wpływającymi na skuteczność kliniczną wGKS są depozycja leku, powinowactwo do receptora oraz okres półtrwania leku w miejscu jego działania.

Depozycja leku

Astma jest chorobą całych płuc, nie tylko dużych oskrzeli, istotne jest więc zapewnienie dostarczenia leku także do małych, położonych obwodowo dróg oddechowych aby zwiększyć skuteczność jego działania [23]. Większa skuteczność kliniczna leku jest ściśle związana ze zwiększoną proporcją dawki, która zawiera małe cząsteczki zdolne do dotarcia do małych oskrzeli [6]. Ilość leku ulegająca depozycji zależy od inhalatora, formuły leku oraz rozmiaru cząstek. Im większa część dawki leku ulega depozycji tym większa skuteczność leczenia i mniejsze lokalne działania niepożądane.

Formuła leku i inhalator

Formuła leku oraz rodzaj inhalatora są podstawowymi czynnikami wpływającymi na depozycję leku. Wziewne glikokortykosteroidy są dostępne w inhalatorach proszkowych, inhalatorach ciśnieniowych opartych na chlorofluorowęglanach (CFC) lub hydrofluoroalkanach (HFA) oraz w preparatach przeznaczonych do stosowania w nebulizatorach. Wspomniane inhalatory służą do podawania trzech formuł leku – suchego proszku, zawiesiny lub roztworu [24,25]. W USA beklometazon jest dostępny zarówno jako zawiesina i roztwór, budezonid jest dostępny w inhalatorze proszkowym a propionian flutikazonu jest dostępny zarówno w inhalatorze proszkowym jak i ciśnieniowym [24,25]. Cyklezonid, nowy steroid obecnie znajdujący się w końcowej fazie badań klinicznych jest podawany jako roztwór w inhalatorze ciśnieniowym [26]. Inhalator proszkowy wytwarza zwykle większe cząsteczki niż ciśnieniowy, a inhalator ciśnieniowy podający roztwór dostarcza większą ilość cząstek o średnicy mniejszej niż 5 μm , niż zawiesina podawana w inhalatorze ciśnieniowym (ryc. 2) [27,28]. Formuła leku ma decydujące znaczenie jeśli chodzi o rozmiar dostatecznych cząstek, co wpływa na depozycję płucną leku.



Ryc. 2. Średni rozmiar cząstek uzyskiwanych dzięki zastosowaniu różnych inhalatorów [29,30]. Cząsteczki o średniej średnicy zbliżonej do 2 μm są uważane za docierające do drobnych oskrzeli. Skuteczność działania steroidu wziewnego zależy od rozmiaru cząstek leku i formuły preparatu.

Propelanty stosowane w aerozolach mogą wpływać na zróżnicowanie wielkości cząstek leku; roztwory powstające przy użyciu CFC powodują powstawanie większych cząsteczek niż podczas stosowania HFA. Udowodniono, że HFA jest lepsze w dostarczaniu leków do małych oskrzeli niż CFC, które powoli są wycofywane z rynku [27,28]. W badaniu na zdrowych ochotnikach, gdy beklometazon był podawany za pośrednictwem nośnika HFA 55-60% leku ulegało depozycji w płucach (30% w jamie ustnej) w porównaniu z 7% depozycji płucnej leku przy użyciu CFC (90-94% leku ulegało depozycji w jamie ustnej) [31]. W innym badaniu wykazano, że jeśli cyklezonid podawany jest w inhalatorze wykorzystującym nośnik HFA, to więcej niż 50% dawki było równomiernie dostarczanych do płuc: 34% do obwodowych oskrzeli a 36% do pośrednich, 30% do centralnych dróg oddechowych [26].

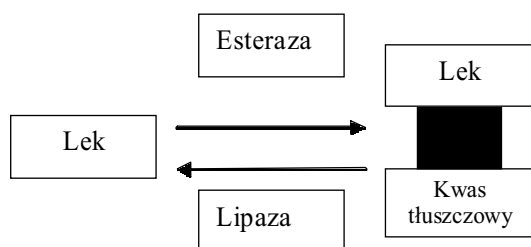
Rozmiar cząstek leku

Rozmiar cząstek leku jest ważnym elementem decydującym o skuteczności wGKS. Najmniejsze oskrzeliki mają średnicę około 2 μm [27]. Z tego powodu preparaty, których cząsteczki mają średnicę poniżej 2 μm mają większą dostępność płucną niż preparaty o większej cząsteczce. Cząstki i średnicy $>5 \mu\text{m}$ są w większości deponowane w jamie ustnej i gardle [34], czego efektem jest zmniejszenie ilości leku docierającej do płuc i pojawienie się objawów niepożądanych dotyczących jamy ustnej i gardła [15,35,36]. Cząstki leku o średnicy pomiędzy 2 a 5 μm ulegają depozycji w oskrzelach i oskrzelikach a te o średnicy pomiędzy 1 i 2 μm docierają do obwodowych części płuc wywierając optymalne działanie lecznicze. Cząstki o średnicy mniejszej niż 1 μm mogą ulec natychmiastowemu usunięciu z płuc wraz z powietrzem wydechowym, nie mając żadnego działania terapeutycznego.

Powinowactwo do receptora steroidowego

Powszechnie akceptowanym wyjaśnieniem mechanizmu działania steroidów jest ich zdolność do wiązania się z receptorem steroidowym: im większe powinowactwo leku do receptora tym większa skuteczność leku [37]. Siła wiązania leku do receptora steroidowego ma szereg konsekwencji związanych ze skutecznością i bezpieczeństwem, ponieważ efekt terapeutyczny i działania niepożądane są mediowane przez ten sam receptor [37]. O ile wysokie powinowactwo leku do receptora steroidowego w płucach może być korzystne przez przedłużenie jego działania, to może wywoływać działania niepożądane w innych narządach. [37]. Wybór steroidu wziewnego musi być związany z oceną korzyści wynikających z dużego powinowactwa do receptora a jednocześnie z możliwością wystąpienia działań niepożądanych.

Siła wiązania receptora jest mierzona względnym powinowactwem do receptora (ang. *relative receptor affinity*; *RRA*) i jest odnoszona do deksametazonu, którego



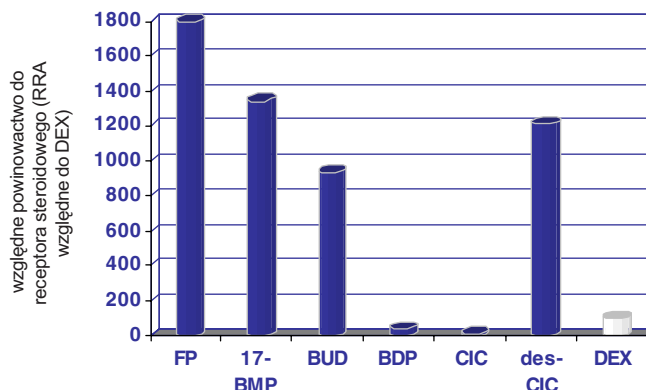
Ryc. 3. Interakcja steroidów z lipidami błony komórkowej

względne powinowactwo do receptora zostało arbitralnie ustalone na 100 [38]. Z preparatów steroidów, które obecnie znajdują zastosowanie w leczeniu astmy, flutikazon ma najwyższą wartość RRA wynosząca 1800, monopropionian 17-beklometazonu (17-BMP) ma RRA równe 1345, budezonid 935, a dwupropionian beklometazonu (BDP) (nieaktywny składnik monopropionianu 17-beklometazonu) ma RRA równy 53 (ryc. 4 [39]). Cyklezonid jest inhalowany jako nieaktywna substancja o wartości RRA równej 12, w płucach lek jest aktywowany do desizobutyrylo-cyklezonidu (des-CIC), który ma RRA równa 1212 [40,41]. Aspekty aktywacji leków zostaną przedstawione w dalszej części niniejszego opracowania.

Lipofilność

Steroid wziewny musi przedostać się przez podwójną warstwę fosfolipidową błon komórkowych zanim zwiąże się z receptorem steroidowym [11]. Łatwość z jaką leki pokonują błony biologiczne jest określona przez cały szereg czynników takich jak rozmiar, konfiguracja, ładunek oraz lipofilność [43].

Jedną z metod zwiększania czasu przebywania steroidów w płucach jest dodawanie łańcuchów bocznych do pierścienia wziewnych glikokortykosteroidów [11]. Łańcuchy boczne wydłużają czas rozpuszczania się steroidu w fazie wodnej płynu oskrzelowego, zwiększając czas przebywania leku w świetle oskrzeli. Gdy lek jest rozpuszczony, grupy lipofilne ułatwiają jego przenikanie przez błony fosfolipidowe do wnętrza komórek, gdzie dociera on do receptora steroidowego. Duża lipofilność steroidu może wpływać na powinowactwo leku do receptora [11,44,45]. Tak więc, duża lipofilność jest pożądaną cechą steroidu, ponieważ prowadzi do wydłużenia retencji leku i wydłużenia czasu jego działania. Z drugiej jednak strony, cząsteczki o wysokiej lipofilności mogą ulegać akumulacji w tkankach organizmu, czego skutkiem będą niepożądane działania ogólnoustrojowe. Lipofilność steroidów uszeregowana od preparatu o największej lipofilności przedstawia się następująco: cyklezonid>des-CIC>propionian flutikazonu> monopropionian 17-beklometazonu> di-propionian beklometazonu>budezonid [11,46,47].



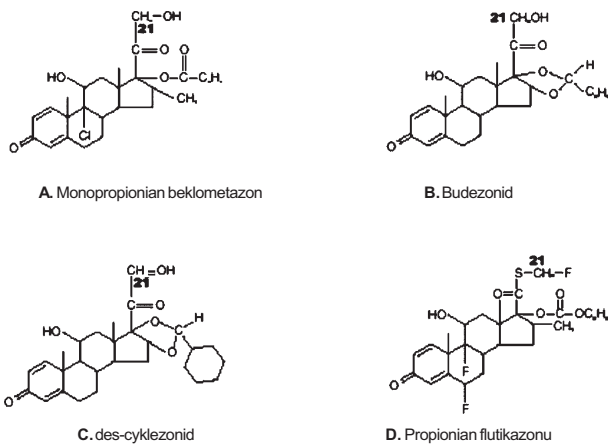
Ryc. 4. Względne powinowactwo wybranych steroidów wziewnych do receptora steroidowego [38,40,42]

Wiązanie leku z lipidami

Związanie substancji czynnej leku z lipidami, lub estryfikacja kwasów tłuszczowych jest jednym z mechanizmów, dzięki którym wziewne glikokortykosteroidy mogą być zatrzymywane w płucach na dłuższy czas [48]. Zjawisko to, będące reakcją chemiczną skutecznie zwiększa zatrzymywanie leku w płucach. Jak pokazano na diagramie poniżej reakcja ta jest odwracalna przez lipazy, które uwalniają lek, który staje się w ten sposób dostępny dla receptorów steroidowych [48,49]. Reakcja wiązania steroidów z lipidami jest magazynem leku o powolnym uwalnianiu, na skutek deestryfikacji estrów, procesu katalizowanego przez lipazy. Szybkość tego zjawiska zależy od szybkości reakcji hydrolizy [50,51].

Wiązanie leku z lipidami, wydłuża czas w jakim lek jest dostępny dla tkanki płuc, tak więc zwiększa czas jego działania przeciwpalnego. Właściwość wydłużonego działania pozwala na stosowanie dawkowania leku raz dziennie w przypadku budezonidu (BUD) i cyklezonidu (CIC) [48,50,52,53]. Porównanie skuteczności flutikazonu podawanego dwa razy dziennie i cyklezonidu podawanego raz dziennie wskazuje, że ten ostatni jest dwa razy bardziej skuteczny niż flutikazon [54].

Nie wszystkie steroidy podlegają wiązaniu z lipidami. Podstawowym warunkiem do zaistnienia tego zjawiska jest posiadanie przez steroid wolnej grupy hydroksylowej przy węglu w pozycji 21 (ryc. 5) [51]. Pomimo tego, że BUD, flunizolid oraz aktywna forma cyklezonidu (des-CIC) mają wolną dostępną grupę hydroksylową w pozycji 21, zjawisko to opisano tylko dla budezonidu i des-CIC [49,52,55]. Różnica ta może zostać wytłumaczona różnymi przestrzennymi ułożeniami cząsteczek tych substancji [50]. Wiązanie steroidów z lipidami porównywano wykonując doświadczenia na płucach szczurów, gdzie aktywna forma cyklezonidu (des-CIC) tworzyła 25,8% konjugatów,



Ryc. 5. Wzory strukturalne wybranych steroidów. Wyróżniono węgiel 21. Wiązanie z lipidami wymaga grupy hydroksylowej przy węglu 21

podczas gdy budezonid tworzył związki z lipidami w 42, 3% a BDP nie występował w stabilnych związkach z lipidami [55].

Znaczenie bezpieczeństwa klinicznego steroidów

Indeks terapeutyczny leku jest stosunkiem pomiędzy możliwym ryzykiem wynikającym z przyjmowania leku a możliwymi korzyściami. Pomimo faktu, że indeks terapeutyczny steroidów jest uważany za akceptowalny, modyfikacje tych leków mogą poprawić bezpieczeństwo i zmniejszyć liczbę ich działań niepożądanych.

Czynniki wpływające na profil bezpieczeństwa wziewnych steroidów

Wziewne steroidy mogą być źródłem działań niepożądanych zarówno miejscowych jak i układowych [15]. Wiele elementów, włączając w to inhalatory oraz właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne tych leków może wpływać na ich profil bezpieczeństwa. Profil ten może być zmieniany dzięki modyfikowaniu tych czynników. Na przykład miejscowe działania niepożądane leków mogą być zmniejszone przez ograniczenie depozycji aktywnego leku w jamie ustnej a działania niepożądane ogólnoustrojowe mogą zostać zmniejszone przez obniżenie biodostępności aktywnego steroidu.

Biodostępność

Główną zaletą steroidów wziewnych jest fakt, że są one dostarczane do płuc, miejsca objętego zapaleniem w astmie oskrzelowej. Jest to tzw. biodeosteność płucna. Część przyjętej dawki leku ulega depozycji w jamie ustnej, jest połykana i przedostaje się w ten sposób do krążenia systemowego przez przewód pokarmowy. Ta część dawki jest odpowiedzialna za biodostępność doustną [56]. Wziewne glikokortykosteroidy są dobrze wchłaniane w płucach i można przyjąć, że całość dawki docierającej do płuc zostaje wchłonięta [39]. Biodostępność doustna zależy od

ilości leku wchłoniętego przez przewód pokarmowy i efektu pierwszego przejścia [56]. Dla steroidów wziewnych ulegających w dużym stopniu metabolizmowi wątrobowemu, takich jak flutikazon, doustna biodostępność nie ma większego znaczenia, dla leków w niewielkim stopniu metabolizowanych w wątrobie, takich jak budezonid – doustna biodostępność jest ważnym parametrem [39].

Całkowita biodostępność systemowa jest sumą płucnej i doustnej biodostępności. Ponieważ zarówno działania terapeutyczne steroidów jak i ich działania niepożądane, bez względu na miejsce ich wystąpienia, dokonują się za pośrednictwem receptora steroidowego, im większa biodostępność tym większa możliwość wystąpienia systemowych działań niepożądanych. Tak więc aby uzyskać jak największy efekt terapeutyczny leku przy jak najmniejszych działaniach niepożądanych doustna biodostępność leku powinna być jak najmniejsza [39,56]. Wartość ta waha się w zakresie od 26% dla 17-BMP do 11% dla BUD i jest mniejsza niż 1% dla cyklezonidu i flutikazonu [39,57,58]. Odpowiednio, biodostępność płucna wynosi 28% dla budezonidu, 36% dla 17-BMP 16-30% dla flutikazonu i 51% dla cyklezonidu [39,57,59]. Sama wartość biodostępności nie musi być rzeczywistym wskaźnikiem bezpieczeństwa leku, takim parametrem może być natomiast aktywność biologiczna substancji. Na parametr ten wpływają właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne leku włączając w to wiązanie z tkankami docelowymi, wiązanie z receptorem oraz okres półtrwania leku [28].

Okres półtrwania

Okres półtrwania leku jest czasem jaki upływa do zmniejszenia stężenia leku w surowicy krwi o 50% w stosunku do wartości wyjściowych. Okres półtrwania zależy od właściwości farmakokinetycznych leku, takich jak objętość dystrybucji, metabolizm oraz stała eliminacji [60]. Krótki okres półtrwania jest teoretycznie zaletą leków stosowanych w leczeniu astmy, ponieważ zmniejsza ryzyko wystąpienia potencjalnych układowych działań niepożądanych powstających w wyniku ekspozycji ogólnoustrojowej na lek [37]. Należy jednak zwrócić uwagę, że wysokie dawki steroidów wziewnych o krótkim okresie półtrwania mogą wywołać tyle samo działań niepożądanych co niskie dawki leków o długim okresie półtrwania.

Rzeczywisty okres półtrwania leku może być zmierzony tylko po podaniu dożylnym, tak aby wchłanianie preparatu do krążenia nie wpływało na jego stężenie w krwiobiegu. Nie mniej jednak, w przypadku wziewnych glikokortykosteroidów, okres półtrwania leku zależy nie tylko od szybkości eliminacji leku z osocza ale także od wchłaniania w płucach. Ten drugi czynnik jest uwzględniany jako ostateczny okres półtrwania po inhalacji i może różnić się od rzeczywistego okresu półtrwania jeśli proces wchłaniania leku w płucach jest elementem limitującym [38,39]. Dłuższy ostateczny okres półtrwania po inhalacji, dłuższy niż okres półtrwania po podaniu dożylnym

pozytywnie koreluje z retencją płucną leku i może od niego zależeć skuteczność kliniczna leku [38,39,60].

Okresy półtrwania 17-BMP, budezonidu i des-CIC wynoszą pomiędzy 2 a cztery godziny [57,59,60-62]. Okres półtrwania flutikazonu wynosi 7,8 godziny po podaniu doustnym a 14,4 godziny po podaniu w inhalacji [60]. Sugeruje to, że lek jest dostępny w tkance płucnej dłużej i że jest z niej wolniej wchłaniany [38,39]. Z drugiej jednak strony oznacza to, że flutikazon dość długo znajduje się w krążeniu systemowym co zwiększa możliwość wystąpienia działań niepożądanych.

Klirens leku

Klirens jest miarą efektywności usuwania leku z organizmu [63,64]. Parametr ten, związany z polem pod krzywą stężenia leku, stanowi objętość płynów ogólnoustrojowych oczyszczoną z leku w ciągu jednostki czasu (L/h, mL/min), jest zwykle wartością stałą. Ponieważ leki są usuwane z osocza przez różne narządy (przede wszystkim przez nerki i wątrobę, klirensy różnych narządów sumują się. W ujęciu teoretycznym im większy klirens tym wyższy indeks terapeutyczny leku, ponieważ duża wartość klirensu wskazuje na niższą biodostępność [38].

Wziewne glikokortykosteroidy są głównie metabolizowane w wątrobie, gdzie maksymalna wartość klirensu wynosi około 90 ml/godzinę i jest bliska wartości przepływu wątrobowego. Budezonid i flutikazon mają wysokie wartości klirensu, odpowiednio: 84 L/h i 69 L/h. Wartości te zbliżają się do wartości przepływu wątrobowego, która to wartość stanowi maksymalny klirens wątrobowy [38]. Wartości klirensu dla BDP i 17-BMP wynoszą 150 L/h i 120 L/h, co wskazuje na pozawątrobowe wydalanie tych leków (zjawisko konwersji BDP do 17-BMP wyjaśnia tak wysoki klirens dla substancji macierzystej) [38,57]. Pozawątrobowy metabolizm jest też cechą des-CIC. Zakładając całkowitą konwersję cyklozonidu do jego aktywnej formy des-CIC, klirens des CIC wynosi od 228 do 396 L/h [59, 62].

Dostarczanie leku do płuc

Opracowanie odpowiednich systemów inhalacyjnych zapewnia uniknięcie zarówno miejscowych jak i ogólnoustrojowych działań niepożądanych glikokortykostroidów wziewnych. Istnieją dwie podstawowe metody poprawiające dostawę leków wziewnych do płuc – zmniejszenie rozmiaru cząstek leku oraz aktywacja leku w miejscu depozycji.

Jak przedstawiono powyżej, mały rozmiar cząstek leku może zwiększyć potencjalną skuteczność wziewnych glikokortykosteroidów, może również zmniejszyć częstość występowania działań niepożądanych. Cząstki leku o średnicy większej niż 5 µm ulegają raczej depozycji w jamie ustnej niż są wdychane do płuc [34]. Wziewne glikokortykosteroidy mogą wywierać lokalne działanie immuno-

supresyjne w obrębie jamy ustnej i prowadzić do zakażeń oportunistycznych takich jak kandydiaza jamy ustnej [15]. Steroidy wziewne mogą być także przyczyną dyskinetazji mięśni kontrolujących napięcie strun głosowych powodując dysfonię [15]. Ponieważ zawiesiny charakteryzują się większą średnicą cząstek niż roztwory, inhalatory ciśnieniowe zawierające roztwory wytwarzają prawdopodobnie większą liczbę cząstek docierających do płuc [27,28].

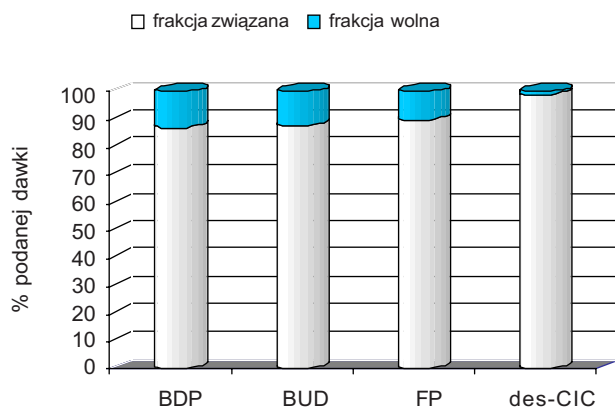
Drugą metodą pozwalającą na potencjalne zmniejszenie działań niepożądanych leku ze strony jamy ustno-gardłowej jest stosowanie preparatów nieaktywnych, które stają się aktywne po dotarciu do płuc. Miejscowa aktywacja leku w płucach wydaje się mieć wiele zalet poprawiających zarówno bezpieczeństwo jak i skuteczność wziewnych steroidów. Prolek nie posiada lub ma niewielką aktywność i dopiero po osiągnięciu płuc ulega przekształceniu w aktywny lek przez esterazy płucne [38,39]. Wziewne glikokortykosteroidy wykorzystujące ten mechanizm to BDP i cyklozonid, które podlegają konwersji do aktywnych leków odpowiednio 17-BDP i des-CIC dzięki działaniu esteraz płucnych [38,39,65]. *In vitro* cyklozonid jest całkowicie hydrolizowany do des-CIC przez tkankę płuc. BDP jest co prawda hydrolizowany do 17-BMP w ponad 90%, jednak aktywna substancja jest następnie metabolizowana ponownie do biologicznie nieaktywnego beklometazonu [55].

Badania prowadzone nad cyklozonidem wykazały brak lub niewielką aktywację leku w jamie ustno-gardłowej. Cyklozonid wydaje się powodować mniej działań niepożądanych ze strony jamy ustnej niż ekwiwalentne dawki budezonidu i flutikazonu, z częstości zbliżoną do placebo [66,69].

Jak wspomniano powyżej, aktywne formy leków mają większe powinowactwo do receptora steroidowego niż ich odpowiednie substancje macierzyste. Wartości RRA leków aktywowanych miejscowo są następujące BDP = 55, 17-BMP (aktywna forma BDP)=1345, CIC=12, des-CIC (aktywna forma CIC)=1210 [39,41]. RRA aktywnych form beklometazonu i cyklozonidu są 25 i 100 razy większe w porównaniu z RRA ich substancji macierzystych.

Stopień wiązania z białkami

Wiązanie steroidów z białkami dotyczy białek powszechnie występujących w krążeniu takich jak np. albuminy. Powstające wiązania są elektrostatyczne i łatwo odwracalne. Wiązanie leku z białkami zależy od powinowactwa białek osocza do leku [43]. Lek związany z białkami osocza jest niedostępny dla receptora dla glikokortykosteroidów [39]. Wiązanie steroidów z białkami jest mechanizmem czasowo usuwającym lek z krążenia potencjalnie zmniejszającym jego ogólnoustrojowe działania niepożądane. Tak więc stężenie wolnego leku raczej niż stężenie leku w osoczu powinno być uwzględniane jako zasadniczy parametr pozwalający na ocenę systemowych działań niepożądanych [39].



Ryc. 6. Procent wiązania wziewnych steroidów z białkami wyrażony jako frakcja wolna wobec frakcji związanej z białkami [29, 38]

Idealną sytuacją byłoby wiązanie leku z białkami osocza w 100%, co nie pozostawiało by wolnego leku i znacząco zmniejszało ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Obecnie stosowane glikokortykosteroidy wziewne wiążą się z osoczem w zakresie od 71 do 90%, co pozostawia do 10 do 23% wolnego leku, który może połączyć się receptorem będąc źródłem działań niepożądanych (ryc. 6) [39].

Aktywna forma cyklozonidu, des-CIC wiąże się z białkami osocza w około 99% [29, 52]. Dla porównania BDP wiąże się z białkami osocza w 87%, budezonid w 88% a flutikazon w 90% [38]. Wskazuje to na fakt, że po podaniu leku w inhalacji około 1% cyklozonidu jest dostępne jako wolny lek w krążeniu w porównaniu z 10% flutikazonu, 12% budezonidu i 13% BDP. W uproszczeniu: co najmniej 10 razy mniej wolnych cząsteczek cyklozonidu może wiązać się z receptorem steroidowym i być źródłem działań niepożądanych w porównaniu z innymi steroidami wziewnymi.

Zasady opracowywania nowych steroidów wziewnych w leczeniu astmy

Opracowując nowy steroid wziewny należy wziąć pod uwagę jego potencjalne parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne tak aby poprawić skuteczność i bezpieczeństwo leku.

Poprawa skuteczności może być osiągnięta przez:

- zastosowanie preparatów HFA, które pozwalają na uzyskanie małych cząstek łatwo przenikających do obwodowych oskrzeli [26,29],

- wydłużenie czasu działania leku przez wiązanie z lipidami, tak aby uzyskać wolne uwalnianie leku i/lub tworzenie wysoce lipofilnych cząsteczek leku, które mogą łatwo przenikać do wnętrza komórek [52,55],
- zwiększenie siły działania przez zwiększenie powinowactwa do receptora steroidowego [40,41].

Bezpieczeństwo leku można poprawić dzięki:

- zapewnienie jak najmniejszych działań niepożądanych leku. Efekt ten można osiągnąć przez zmniejszenie dostępności leku po podaniu doustnym [59], uzyskanie okresu półtrwania leku zapewniającego równowagę między skutecznością a bezpieczeństwem [29], zapewnienie wysokiego klirensu leku redukującego czas jego przebywania w krążeniu [59] oraz zwiększenie wiązania leku z białkami osocza, co zmniejszy wolną frakcję leku w krążeniu – dostępną dla receptorów steroidowych [29],
- uzyskanie jak najmniejszych działań niepożądanych związanych z depozycją leku w jamie ustno-gardłowej. Można to uzyskać przez zmniejszenie średnicy cząstek preparatu, zwiększając frakcję leku docierającą do obwodowych oskrzeli [26,29]. Podobnie miejscowa aktywacja leku może powodować obecność aktywnej formy leku wyłącznie w płucach [66-68].

Podsumowanie

W chwili obecnej glikokortykosteroidy wziewne są najbardziej skutecznymi lekami w leczeniu astmy oskrzelowej przewlekłej. Leki te mają szereg ograniczeń związanych ze zmienną odpowiedzią na ich stosowanie, opornością na steroidy, brakiem ich wpływu na remodeling oskrzeli oraz występowaniem szeregu miejscowych i ogólnych działań niepożądanych. W niniejszym opracowaniu omówiono potencjalne sposoby pozwalające na zwiększenie skuteczności steroidów wziewnych i zmniejszenie ich działań niepożądanych. Idealny lek powinien nie budzić zastrzeżeń pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Manipulacje cząsteczką leku prowadzące do zmian jego parametrów farmakokinetycznych i farmakodynamicznych oraz zmiany składu preparatu mogą powodować uzyskanie leków bardziej skutecznych i lepiej tolerowanych niż dostępne obecnie. Cyklozonid należy do nowej generacji wziewnych steroidów posiadających nowe właściwości. Lek ten uwzględnia szereg postulatów wyszczególnionych w niniejszym opracowaniu. Terapia tym lekiem jest wysoce skuteczna i ma dobry profil bezpieczeństwa.

Piśmiennictwo

1. Moorman JE, Mannino DM. Increasing US asthma mortality rates: who is really dying? *J Asthma* 2001; 38: 65-71.
2. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report: guidelines for the diagnosis and management of asthma. Update on selected topics – 2002. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110: S149-219.
3. National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel report 2. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. NIH publication No. 97-4051, July 1997.
4. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. New developments. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(Suppl pt2): S1-S53.

5. Leung DYM, Bloom JW. Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 3-22.
6. Szeffler SJ, Martin RJ, King TS, Boushey HA i wsp. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 410-418.
7. Malmstrom K, Rodriguez-Gomez G, Guerra J, Villaran C i wsp. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. *Ann Intern Med* 1999; 130: 487-495.
8. Sont JK, Willems LNA, Bel EH, van Krieken JHJM i wsp. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1043-1051.
9. Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 941-955.
10. Afrime MB, Kosoglou T, Thonoor CM, Flannery BE, Herron JM. Mometasone furoate has minimal effects on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis when delivered at high doses. *Chest* 2000; 118: 1538-1546.
11. Pedersen S, O'Byrne PM. A comparison of the efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. *Allergy* 1997; 52(suppl 39): 1-34.
12. Leone FT, Fish JE, Szeffler SJ i wsp. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma. *Chest* 2003; 124: 2329-2340.
13. Agertoft L, Pedersen S. Lower-Leg Growth Rate and HPA-Axis Function in Children With Asthma During Treatment With Inhaled Ciclesonide *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(2 Suppl): S119.
14. Halpern MT, Scmier JK, Van Kerkhove MD i wsp. Impact of long-term inhaled corticosteroid therapy on bone mineral density: results of a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 201-207.
15. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 1995; 98: 196-208.
16. Israel E, Banerjee TR, Fitzmaurice GM, Kotlov TV, LaHive K, LeBoff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345: 941-947.
17. Wisniewski AF, Lewis SA, Green DJ, Maslanka W, Burrell H, Tattersfield AE. Cross sectional investigation of the effects of inhaled corticosteroids on bone density and bone metabolism in patients with asthma. *Thorax* 1997; 52: 853-860.
18. Wong CA, Walsh LJ, Smith CJ, Wisniewski AF i wsp. Inhaled corticosteroid use and bone-mineral density in patients with asthma. *Lancet*. 2000; 355: 1399-1403.
19. Dickerson JE Jr, Dotzel E, Clark AF. Steroid-induced cataract: new perspective from in vitro and lens culture studies. *Exp Eye Res* 1997; 65: 507-516.
20. Autio P, Karjalainen J, Risteli L i wsp. Effects of an inhaled steroid (budesonide) on skin collagen synthesis of asthma patients in vivo. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1172-1175.
21. Farrell RJ, Kelleher D. Glucocorticoid resistance in inflammatory bowel disease. *J Endocrinol* 2003; 178: 339-346.
22. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* 1993; 14: 436-441.
23. Tashkin DP. New devices for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S409-S416.
24. Physicians' Desk Reference. 53rd ed. Montvale, NJ: Medical Economics Company; 1999.
25. Falcoz C, Horton J, Mackie AE i wsp. Pharmacokinetics of fluticasone propionate inhaled via the Diskhaler[®] and Diskus[®] powder devices in patients with mild-to-moderate asthma. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39(suppl 1): 31-37.
26. Bethke TD, Boudreau RJ, Hasselquist BE i wsp. High lung deposition of ciclesonide in 2D and 3D imaging. *Eur Respir J* 2002; 20(suppl 38): S109.
27. Vanden Burt JA, Busse WW, Martin RJ i wsp. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: 1209-1226.
28. Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids. *Drug Safety*. 2000;23:11-33.
29. Rohatagi S, Derendorf H, Zech K, Nave R i wsp. PK/PD of inhaled corticosteroids: the risk/benefit of inhaled ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(pt2): A598.
30. McFadden ER Jr, Dolovich M, Colice G. The suspension is over: new solutions for the treatment of asthma. Available at: <http://www.medscape.com/viewprogram/2420>. Accessed May 15, 2004
31. Leach CL, Davidson PJ, Boudreau RJ. Improved airway targeting with the CFC-free HFA-beclomethasone metered-dose inhaler compared with CFC-beclomethasone. *Eur Respir J* 1998; 12: 1346-1353.
32. Howarth PH. Why particle size should affect clinical response to inhaled therapy. *J Aerosol Med* 2001; 14(suppl 1): S27-S34.
33. Lötvall J, O'Byrne P. Targeting drugs to the airways by different inhalation devices. Role of deposition characteristics. *Biodrugs* 1999; 12: 279-289.
34. Pritchard JN. The influence of lung deposition on clinical response. *J Aerosol Med* 2001; 14(suppl 1): S19-S26.
35. Borgström L. The pharmacokinetics of inhaled hydrofluoroalkane formulations. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: S246-S249.
36. Toogood JH, Jennings B, Greenway RW i wsp. Candidiasis and dysphonia complicating beclomethasone treatment of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 145-153.
37. Hochhaus G, Mollmann H, Derendorf H i wsp. Pharmacokinetic/pharmacodynamic aspects of aerosol therapy using glucocorticoids as a model. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 881-892.
38. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Resp Med* 1997; 91(suppl A): 22-28.
39. Derendorf H, Hochhaus G, Meibohm B i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S440-S446.
40. Bundschuh DS, Riedel R, Hatzelmann A i wsp. Efficacy and safety profile of the novel on-site activated corticosteroid ciclesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A588.
41. Stoeck M, Riedel R, Hochhaus G i wsp. In vitro and in vivo anti-inflammatory activity of the new glucocorticoid ciclesonide. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 309: 249-258.
42. Boobis AR. Comparative physicochemical and pharmacokinetic profiles of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide. *Respir Med* 1998; 92(suppl B): 2-6.
43. Rang HP, Dale MM. Pharmacology. Second Edition. New York: Churchill Livingstone, 1991.
44. Brattsand R. Drug development of inhaled steroids. A pharmacologist's view based on experiences from the budesonide project. In: Schleimer RP, O'Byrne PM, Szeffler SJ, Brattsand R, eds. *Inhaled Steroids in Asthma. Optimizing Effects in the Airways*. New York:Marcel Dekker Inc 2002; 3-33.

45. Brattsand R. The ideal steroid. *Pulm Pharmacol Ther* 1999; 12: 119-122.
46. Edsbäcker S. Uptake, retention, and biotransformation of corticosteroids in the lung and airways. In: Schleimer RP, O'Byrne PM, Szeffler SJ, Brattsand R, eds. *Inhaled Steroids in Asthma. Optimizing Effects in the Airways*. New York: Marcel Dekker Inc 2002; 213-244.
47. Miller-Larsson A, Axelsson BO, Brattsand R, Edsbäcker S, Ingelf J. Variable lipophilicity of budesonide: Comparison with fluticasone propionate, mometasone furoate, and ciclesonide. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): P332.
48. Edsbäcker S, Brattsand R. Budesonide fatty-acid esterification: a novel mechanism prolonging binding to airway tissue. Review of available data. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 88: 609-616.
49. Miller-Larsson A, Jansson P, Runström A, Brattsand R. Prolonged airway activity and improved selectivity of budesonide possibly due to esterification. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162: 1455-1461.
50. Miller-Larsson A, Mattsson H, Hjertberg E i wsp. Reversible fatty acid conjugation of budesonide: novel mechanism for prolonged retention of topically applied steroid in airway tissue. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 623-630.
51. Tunek A, Sjödin K, Hallström G. Reversible formation of fatty acid esters of budesonide, an anti-asthma glucocorticoid, in human lung and liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1311-1317.
52. Nave R, Sättele N, Meyer W i wsp. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide-active principle in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: A771.
53. Hansel T, Engelstaetter R, Benezet O, Kafe H, Ponitz HH, Cheung D, Barnes PJ. Once daily ciclesonide (80 μ g or 320 μ g) is equally effective as budesonide 200 μ g given twice daily: a 12-week study in asthma patients. *Eur Respir J* 2003; 22(Suppl 45): P2639.
54. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, Rybacki C i wsp. Once daily ciclesonide is as effective as fluticasone propionate given twice daily in treating patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A91.
55. Nave R, Hummel RP, Wohlsen A, Herzog R, Zech K. The active metabolite of ciclesonide, des-isobutyryl ciclesonide, forms highly lipophilic fatty acid conjugates in precision-cut rat lung slices. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: A91.
56. Rohatagi S, Rhodes GR, Chaikin P. Absolute oral versus inhaled bioavailability: significance for inhaled drugs with special reference to inhaled glucocorticoids. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 661-663.
57. Daley-Yates PT, Price AC, Sisson JR i wsp. Beclomethasone dipropionate: absolute bioavailability, pharmacokinetics and metabolism following intravenous, oral, intranasal and inhaled administration in man. *J Clin Pharmacol* 2001; 51: 400-409.
58. Nave R, Bethke TD, van Marle SP, Zech K. Pharmacokinetics of 14 C-ciclesonide after oral and intravenous administration to healthy subjects. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43: 479-486.
59. Nave R, Bethke T, Seiberling M, Steinijans V, Zech K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide and its active principle after inhalative and intravenous administration in healthy subjects. *Eur Respir J* 2002; 20(suppl 38): S110.
60. Kelly HW. Comparative potency and clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Respir Care Clin NA* 1999; 5: 537-553.
61. AstraZeneca. Pulmicort prescribing information. 2001.
62. Rohatagi S, Arya V, Zech K, Nave R i wsp. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 365-378.
63. Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics: Concepts and Applications*. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 1995.
64. Hochhaus G, Derendorf H, Talton J i wsp. Factors involved in the pulmonary targeting of inhaled glucocorticoids. The use of pharmacokinetic/dynamic simulations. In: Schleimer RP, O'Byrne PM, Szeffler SJ, Brattsand R, eds. *Inhaled Steroids in Asthma. Optimizing Effects in the Airways*. New York: Marcel Dekker Inc 2002; 283-305.
65. Reynolds NA, Scott LJ. Ciclesonide. *Drugs* 2004; 64: 511-519.
66. Nave R, Zech K, Bethke TD. Oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and budesonide in healthy subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(part 2): A606.
67. Berger WE, Mansfield L, Pinter C i wsp. Ciclesonide is well tolerated and has minimal oropharyngeal side effects at once daily doses of 80 μ g, 160 μ g, and 320 μ g in the treatment of patients with mild-to-moderate asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S38.
68. Bernstein JA, Noonan MJ, Rim C i wsp. Ciclesonide has minimal oropharyngeal side effects in the treatment of patients with moderate-to-severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: S113.
69. Kaliner M, White M, Chervinsky P, Amin D i wsp. Ciclesonide, a novel inhaled corticosteroid (ICS), does not suppress hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA)-axis function. *World Allergy Organization. Allergy Clin Immunol Int* 2003; (Suppl 1): Abs: O-17-1.