

KRZYSZTOF WYTRYCHOWSKI, JANUSZ PATKOWSKI

## Zastosowanie budezonidu w nebulizacji w ciężkiej, kortykosteroidozależnej astmie – ocena stanu klinicznego

### Nebulized Budesonide in Severe Corticosteroid-Dependent Asthma – Evaluation of Clinical Efficacy

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu

#### Streszczenie

**Wprowadzenie.** Kortykosteroidooporność (KSO) występuje u około 10–20% pacjentów chorych na ciężką, trudną astmę. Wyróżnia się dwie postaci KSO: typ 1 indukowany przez cytokiny oraz typ 2 związany z mutacją genu dla receptora glikokortykosteroidowego. KSO jest poważnym problemem w leczeniu astmy, ponieważ nie uzyskuje się poprawy klinicznej, mimo stosowania dużych dawek systemowych kortykosteroidów (SKS).

**Cel pracy.** Ocena wpływu budezonidu w nebulizacji oraz podawanego z inhalatora ciśnieniowego (MDI) na przebieg ciężkiej, trudnej astmy oskrzelowej.

**Materiał i metody.** Badanie zostało wykonane w grupie 20 chorych na ciężką astmę leczonych SKS dłużej niż rok, u których  $FEV_1$  było  $> 70\%$  wartości należnej. Stosując test z doustnym prednizolonem Carmichaela oraz test kurczliwości naczyń skórnych według McKenzie i Stoughtona, z badanej grupy wyodrębniono 10 chorych z astmą KSO i 10 chorych z astmą wrażliwą na kortykosteroidy (KSW). Po 2 tygodniach wstępnej obserwacji w obu grupach dotychczasowy inhalacyjny kortykosteroid (IKS) był zastępowany budezonidem w nebulizacji w dawce 1000  $\mu g$  dwa razy dziennie. Co 2 tygodnie, na podstawie pomiarów PEF,  $FEV_1$ , częstości stosowania salbutamolu oraz oceny punktowej objawów astmy, dzienna dawka prednizonu była zmniejszana o 2,5 mg. Po 8 tygodniach budezonid w nebulizacji zastępowano budezonidem z inhalatora ciśnieniowego (MDI) ze „spacerem” w dawce 800  $\mu g$  dwa razy dziennie.

**Wyniki.** W okresie wstępnej obserwacji wartości  $FEV_1$  były podobne w badanych grupach (KSO  $60,2 \pm 5,4\%$  wartości należnych, KSW  $63,2 \pm 7,6$ ). Po zakończeniu leczenia budezonidem w nebulizacji  $FEV_1$  wzrosła w grupie KSO o  $9,8 \pm 7,0\%$ , a w grupie KSW o  $11,0 \pm 10,1\%$ ; dzienna dawka prednizonu, w porównaniu do okresu wstępnego, istotnie statystycznie obniżyła się (KSO 44,4%, KSW 42,5%;  $p < 0,001$ ). Po 8 tygodniach leczenia budezonidem z MDI wzrost  $FEV_1$  oraz zmniejszenie dziennej dawki prednizonu nie były istotne statystycznie w obu badanych grupach. Po 16 tygodniach leczenia dzienna dawka prednizonu była istotnie statystycznie mniejsza w grupie KSW ( $5,75 \pm 2,9$  mg) w porównaniu do grupy KSO ( $9,3 \pm 3,6$ );  $p < 0,001$ .

**Wnioski.** Budezonid w nebulizacji jest skuteczną i bezpieczną formą leczenia trudnej, ciężkiej kortykosteroidozależnej astmy (Adv Clin Exp Med 2004, 13, 6, 993–1002).

**Słowa kluczowe:** budezonid w nebulizacji, astma oskrzelowa kortykosteroidooporna.

#### Abstract

**Background.** Corticosteroid resistance (CR) occurs in about 10–20% of patients with difficult-to-control asthma. There are two major types of CR asthma: type 1 cytokine-induced and type 2 associated with mutation in glucocorticoid receptor gene. CR represents a serious problem in treatment of bronchial asthma because patients did not show any clinical improvement despite the administration of high doses of systemic glucocorticosteroid (GCS).

**Objectives.** The aim of the study was to compare the clinical effect of nebulised budesonide and budesonide from MDI with spacer in the treatment of patients with severe, chronic asthma.

**Material and Methods.** The study was performed in a group of 20 patients with severe asthma treated continuously with systemic glucocorticosteroid longer than year and with  $FEV_1 < 70\%$  of predicted values. 10 CR patients and 10 CS (corticosteroid sensitive) were selected using the oral prednisolone test according to Carmichael and vasoconstrictor assay according to McKenzie and Stoughton, modified by Brown. After 2-week run-in period previous

inhaled corticosteroids were switched to nebulised budesonide 1000 µg bid in both study group. Every 2 weeks, on the basis of PEF, FEV<sub>1</sub>, salbutamol usage, asthma symptom score, prednisone daily dose were reduced of 2.5 mg. After 8 weeks nebulized budesonide was replaced by budesonide MDI from spacer in dose 800 µg bid.

**Results.** In run-in period FEV<sub>1</sub> values were similar in study groups (CR 60.2 ± 5.4% of predicted values, CS 63.2 ± 7.6). After treatment with nebulised budesonide FEV<sub>1</sub> increased 9.8 ± 7.0% in CR and 11 ± 10.1 in CS group and daily prednisone dose compared to run-in period was reduced (CR 44.4%, CS 42.5%;  $p < 0.001$ ). After treatment with budesonide MDI FEV<sub>1</sub> increase and prednisone daily dose reduction were not statistically significant in both study groups. After 16 weeks treatment prednisolone daily dose was significantly lower in CS group (5.75 ± 2.9 mg) compared to CR group (9.3 ± 3.6;  $p < 0.001$ ). Any observed asthma parameter deteriorated significantly during the study.

**Conclusion.** Nebulized budesonide is an effective and safety treatment for difficult-to-control asthma (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 6, 993–1002).

**Key words:** nebulized budesonide, corticosteroid resistant bronchial asthma.

Astma oskrzelowa kortykosteroidooporna (KSO) jest rzadką, ale szczególnie ciężką kliniczną postacią astmy, która sprawia duże trudności diagnostyczne i terapeutyczne. Ocenia się, że w grupie chorych na astmę kortykosteroidozależną KSO może występować u około 10–20% [1]. Większość tych chorych jest obciążona powikłaniami wynikającymi z przewlekłej systemowej steroidoterapii. Skutki uboczne tych powikłań przewyższają niekiedy objawy negatywne samej astmy i znamienne obniżają jakość życia [2]. Wczesna diagnostyka astmy KSO ma więc istotne znaczenie nie tylko w ustaleniu strategii leczenia, ale przede wszystkim pozwala na uniknięcie dużych dawek kortykosteroidów (KS), które nie przynosząc spodziewanej poprawy klinicznej, pogłębiają jedynie objawy uboczne.

Pierwszy na zjawisko KSO w astmie oskrzelowej zwrócił uwagę Schwartz w 1968 r. [3]. Należy zaznaczyć, że KSO nie występuje tylko w astmie oskrzelowej, ale także np.: w reumatoidalnym zapaleniu stawów, toczniu trzewnym układowym i wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego [4, 5].

Mimo licznych badań doświadczalnych i klinicznych, diagnostyka KSO w astmie oskrzelowej opiera się nadal na obserwacjach klinicznych, posługując się testem z doustnym prednizolonem Carmichaela w modyfikacji Browna [6, 7]. Według tego testu jako KSO określa się tych pacjentów, u których poprawa FEV<sub>1</sub> po 2 tygodniach stosowania prednizolonu nie przekracza 15% w stosunku do wartości wyjściowych, przy jednoczesnym zwiększeniu FEV<sub>1</sub> o ponad 15% po inhalacji β<sub>2</sub>-agonistą. Cennym uzupełnieniem testu doustnego, którego nie można czasem przeprowadzić (np. w czynnej chorobie wrzodowej), jest test kurczliwości naczyń skórnych [7, 8], którego pełną przydatność w diagnostyce astmy KSO autorzy potwierdzili we wcześniejszych badaniach własnych [9].

Patomechanizm astmy KSO jest złożony i nie w pełni wyjaśniony. Kluczowym mechanizmem warunkującym kortykosteroidooporność jest wysoka aktywność proliferacyjna komórek zapal-

nych biorących udział w późnej reakcji astmatycznej i w następstwie duże stężenie prozapalnych cytokin i czynników transkrypcyjnych [10–12]. W badaniach *in vitro* wykazano, że do zahamowania aktywności tych komórek (ocenianej poprzez ilość wytwarzanych mediatorów, np. IL-2, IFN-γ) są potrzebne 100–1000-krotnie wyższe stężenia kortykosteroidu w porównaniu do komórek pacjentów z astmą wrażliwą na kortykosteroidy (KSW) [10, 13]. Sher et al. zwrócili uwagę na ilościowe i jakościowe zaburzenia receptorów kortykosteroidowych [14]. Obserwacje te, prowadzone na niewielkiej liczbie pacjentów z astmą KSO, nie potwierdziły się w dalszych badaniach, podobnie jak wcześniejsze obserwacje stwierdzające zaburzenia metabolizmu kortykosteroidów. Rzadkie przypadki rodzinnej KSO są związane z punktową mutacją genu kodującego sekwencję aminokwasów w domenie wiążącej KS receptora steroidowego [15].

Podkreśla się przede wszystkim znaczenie pozareceptorowych czynników transkrypcyjnych (białko aktywatorowe AP-1 oraz białko NF-κB) w indukowaniu oporności na KS [12, 16]. Oba białka wykazują niezwykle silne działanie prozapalne. W astmie KSO w wyniku zahamowania syntezy białka inhibitorowego dla NF-κB i AP-1, dochodzi do niezwykle wysokiego stężenia tych czynników w komórkach. Jednocześnie większość receptorów dla kortykosteroidów (GR), będąc związana z czynnikami transkrypcyjnymi, nie jest w stanie łączyć się ze swoistymi miejscami odpowiedzi glikokortykosteroidowej – GRE (glucocorticosteroid response element) i kontrolować zapalenia [17].

Obecnie, według Leunga i Blooma [18], przyjmuje się istnienie 2 typów KSO. Typ 1 jest zaburzeniem nabytym, wywołanym przede wszystkim przewlekłą ekspozycją na czynniki infekcyjne lub przedawkowaniem leków (β<sub>2</sub>-agonistów). Dla tego typu charakterystyczny jest: brak supresji wytwarzania IL-2, IL-4, IL-5 przez KS oraz duże stężenie czynników transkrypcyjnych (AP-1, NF-κB), podwyższone stężenie izoformy β receptora gli-

kortykosteroidowego, małe stężenie kortyzolu w surowicy oraz kliniczny zespół Cushinga. Typ 1 dotyczy komórek zaangażowanych w mechanizmy alergicznego zapalenia, stąd pacjenci z tej grupy prezentują liczne objawy uboczne związane z systemową steroidoterapią. Typ 2 KSO ma charakter uogólniony, dotyczy wszystkich komórek i jest związany z mutacją genu dla GR lub genów modulujących funkcje GR. Mimo wieloletniej terapii systemowymi GKS w dużych dawkach, u pacjentów z tej grupy nie występują objawy uboczne. Typ 2 stanowi około 5% wszystkich pacjentów chorych na astmę KSO [18].

Podział ten rozstrzyga w znacznej mierze długoletnią dyskusję i odpowiada na pytanie, czy kortykosteroidooporność w astmie jest zjawiskiem pierwotnym, czy też wtórnym, np. skutkiem wieloletniej niekontrolowanej steroidoterapii. Wskazują na to m.in. obserwacje Andersona et al. [19] nad mechanizmem typu „down regulation”, w którym dochodzi do istotnego zmniejszenia syntezy m-RNA dla GR. Wszystkie więc przypadki tzw. wtórnej KSO, wywołane niekontrolowanym stosowaniem dużych dawek KS (wzrost degradacji metabolicznej KS w wątrobie) lub  $\beta_2$ -agonistów (wzrost innego czynnika transkrypcyjnego CREB), zgodnie z aktualnym podziałem według Leunga i Blooma należy zaliczyć do 1 typu kortykosteroidooporności [16, 17, 20].

Astma KSO jest poważnym problemem terapeutycznym, w większości przypadków są to chorzy na astmę umiarkowaną i ciężką z częstymi epizodami zaostrzeń wymagającymi leczenia szpitalnego, niekiedy w ramach oddziałów intensywnej opieki. Rozpoznanie KSO nie upoważnia do wycofania tej grupy leków z terapii, gdyż istnieje tutaj znacznie upośledzona odpowiedź na KS. Dlatego też inhalacyjne kortykosteroidy (IKS), ze względu na wielokrotnie większe powinowactwo do receptora kortykosteroidowego w porównaniu do systemowych kortykosteroidów (SKS), powinny być stosowane u tych chorych w dużych dawkach. Kontrowersyjne jest stosowanie SKS u tych pacjentów, lecz trzeba przyznać, że we wszystkich publikacjach na ten temat zaleca się dawki 10–20 mg dziennie w przeliczeniu na prednizon [1].

W nowoczesnej terapii astmy KSO jest niezbędne zastosowanie IKS za pomocą coraz doskonalszych metod generowania aerozoli [21]. Włączenie do leczenia IKS w dużych dawkach pozostaje obecnie jedyną metodą pozwalającą na zmniejszenie zapotrzebowania na SKS. Szczególnie zaleca się stosowanie budezonidu i propionianu flutikazonu z uwagi na bardzo silne działanie przeciwzapalne i wysokie powinowactwo do GR [22, 23]. Budezonid wykazuje blisko 200-krotnie silniejsze powinowactwo do GR oraz ponad 1000-krotnie silniejsze działanie przeciwzapalne od kortyzolu, natural-

nego ligandu tego receptora [25]. W badaniach *in vitro* budezonid wywiera silne działanie hamujące proliferację limfocytów krwi obwodowej indukowanych fitohemaglutyniną, przewyższające działanie triamcinolonu i flunizolidu u chorych na astmę KSO [10]. W licznych obserwacjach klinicznych porównywano działanie flutikazonu i budezonidu u chorych na ciężką astmę leczonych dużymi dawkami SKS. Wykazano przede wszystkim korzystny wpływ budezonidu w nebulizacji zarówno w grupie dzieci [25], jak i w grupie dorosłych chorych na astmę [27]. Budezonid w zawiesinie do nebulizacji ma szybki początek działania oraz wywołuje poprawę wartości spirometrycznych i punktowych objawów w skali oceny astmy w odniesieniu do wartości wyjściowych [28]. Leki antyleukotrienowe, jako silne czynniki przeciwzapalne i immunosupresyjne przez blokowanie działania bronchokonstrykcyjnego i prozapalnego leukotrienów cysteinylowych C4 i D4, wywierają korzystny wpływ w astmie KSO. Ich zastosowanie pozwala na zmniejszenie dawki SKS i  $\beta_2$ -agonistów, co autorzy wykazali we wcześniej opublikowanych badaniach [2]. Szczególnie ciężkie i oporne na przedstawione wyżej leczenie przypadki wymagają niekiedy dodatkowego zastosowania leków immunosupresyjnych w postaci cyklosporyny, antybiotyków makrolidowych, a nawet soli złota. Obok pewnej poprawy klinicznej i zmniejszenia dawki SKS u chorych na astmę obserwowano jednak liczne objawy uboczne, które nie pozwalały na wprowadzenie tych leków jako terapii referencyjnej w astmie KSO [29–31]. Do rozważenia pozostaje jedynie metoda z zastosowaniem małych dawek metotreksatu raz w tygodniu [32].

W badaniach autorzy porównują efekt kliniczny budezonidu w nebulizacji oraz budezonidu z inhalatorką ciśnieniowego (MDI) u chorych na ciężką, steroidozależną astmę, u których nie uzyskuje się wyraźnej poprawy, mimo dużych dawek SKS. Zastosowanie IKS w dużej dawce, szczególnie w postaci zawiesiny do nebulizacji, stwarza nadzieję na korzystny efekt kliniczny, który będzie objawiał się zmniejszeniem dawek SKS, poprawą wskaźników spirometrycznych, zmniejszeniem zapotrzebowania na krótko działające leki  $\beta_2$ -agonistów.

Celem pracy była ocena wpływu budezonidu w nebulizacji oraz podawanego z MDI na przebieg ciężkiej astmy oskrzelowej kortykosteroidozależnej w otwartej próbie klinicznej, na grupach równoległych.

## Material i metody

Do badania zakwalifikowano pacjentów z ustalonym rozpoznaniem astmy oskrzelowej ciężkiej. Badani pacjenci znajdują się pod stałą obserwacją

w Klinice Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM we Wrocławiu. Dawka prednizonu u każdego pacjenta została ustalona na podstawie wielokrotnych badań czynnościowych płuc i prób obniżenia dawki dobowej doustnego kortykosteroidu. Chorzy, u których zostały stwierdzone inne przyczyny mogące mieć niekorzystny wpływ na przebieg astmy (zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, przedawkowanie krótko działających  $\beta_2$ -mimetyków, inne leki, narażenie na alergeny), nie byli zakwalifikowani do badania. Dozwolone było ustabilizowane leczenie innych chorób (np. nadciśnienia tętniczego, cukrzycy leczonej doustnymi lekami, choroby wrzodowej żołądka).

Kryterium kwalifikacyjnym była ciągła systemowa terapia KS w ciągu ostatnich 12 miesięcy, w czasie których, mimo stosowania IKS w dawce co najmniej 800  $\mu$ g dziennie budesonidu (lub równoważnej innego IKS), nie udało się przerwać podawania SKS (brak wzrostu  $FEV_1 > 70\%$  wartości należnych). Dodatkowym kryterium kwalifikacyjnym było  $FEV_1 \geq 40$  i  $\leq 70\%$  wartości należnych przed zastosowaniem  $\beta_2$ -agonisty. Jednocześnie wykluczono inne przyczyny wpływające negatywnie na przebieg astmy (narażenie na alergeny domowe lub zawodowe, brak współpracy, palenie tytoniu, inne choroby układu oddechowego, stosowanie leków pogarszających przebieg astmy). Diagnostyka astmy KSO została przeprowadzona z użyciem testu z doustnym prednizolonem według Carmichaela w modyfikacji Browna [7]. W 1. tygodniu testu pacjenci otrzymywali 20 mg prednizonu doustnie, jeżeli wzrost  $FEV_1$  w 7. dniu był  $> 15\%$  w porównaniu do wartości wyjściowej. W 2. tygodniu zwiększano tę dawkę do 40 mg dziennie. Jeżeli wzrost  $FEV_1$  był  $< 15\%$  przy jednocześnie dodatniej próbie rozkurczowej (wzrost  $FEV_1 > 12\%$  po inhalacji  $\beta_2$ -agonistą), pacjenta kwalifikowano jako KSO. W celu potwierdzenia rozpoznania wykonywano test kurczliwości naczyń skórnych według McKenzie i Stough-

tona [8]. U pacjentów KSO stwierdza się upośledzoną odpowiedź naczyń skórnych na aplikowane w opatrunku okluzyjnym kortykosteroidy objawiającą się brakiem zblednięcia skóry. U osób wrażliwych na kortykosteroidy w miejscu aplikacji KS powstaje zblednięcie, będące wynikiem skurczu naczyń krwionośnych, utrzymujące się przez kilka godzin.

Do badania zakwalifikowano 20 pacjentów, z których u 10 rozpoznano astmę KSO, a u 10 astmę KSW. Analizując wiek, czas trwania choroby i terapii SKS oraz średnią dzienną dawkę SKS w ciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami (tab. 1). W grupie KSW u 3 pacjentów rozpoznano astmę atopową, w grupie KSO odpowiednio u 5 pacjentów. Idiosynkrazja aspirynowa występowała u 2 pacjentów KSW oraz u 5 KSO. Średnie dawki układowych kortykosteroidów nie różniły się w istotny statystycznie sposób między badanymi grupami i wahały się w granicach 10–20 mg dziennie w przeliczeniu na prednizon. Obie grupy pacjentów miesiąc przed włączeniem do badania były leczone podobnymi dawkami IKS w przeliczeniu na budesonid (1 mg budesonidu = 0,5 mg propionianu flutikazonu): KSW średnio  $970 \pm 221 \mu$ g, KSO  $1080 \pm 355 \mu$ g. Dodatkowo wszyscy pacjenci stosowali długo działające  $\beta_2$ -mimetyki (salmeterol 100  $\mu$ g/dobę lub formoterol 36  $\mu$ g/dobę), teofilinę w dawce 500 mg/dobę, salbutamol 100  $\mu$ g w razie potrzeby.

Podczas 1 wizyty przeprowadzano badanie lekarskie, wykonywano badanie spirometryczne (Jaeger Flowscreen) wraz z próbą rozkurczową (po 400  $\mu$ g salbutamolu). W grupie KSW średnia wartość  $FEV_1$  przed podaniem salbutamolu wynosiła  $1,91 \pm 0,42$  l, co stanowiło  $63,2 \pm 7,6\%$  średniej wartości oczekiwanej, w grupie KSO odpowiednio  $1,82 \pm 0,51$  l, czyli  $60,2 \pm 5,4\%$  średniej wartości oczekiwanej. Po podaniu 400  $\mu$ g salbutamolu uzyskano podobny procentowy wzrost  $FEV_1$  w porów-

**Tabela 1.** Ogólna charakterystyka badanych pacjentów

**Table 1.** General characteristic of studied patients

| Grupa badana<br>(Studied groups) | K/M<br>(F/M) | Wiek – lata<br>(Age – years) |      | Czas trwania<br>astmy – lata<br>(Asthma duration – years) |     | Czas trwania<br>steroidoterapii – lata<br>(Duration of corticosteroids therapy – years) |     | Średnia dzienna<br>dawka prednizonu<br>(Mean daily prednisone dose)<br>mg |     | FEV <sub>1</sub> % wartości<br>należnej<br>(FEV <sub>1</sub> % predicted value) |     |
|----------------------------------|--------------|------------------------------|------|---|-----|---|-----|---|-----|---|-----|
|                                  |              | $\bar{x}$                    | SD   | $\bar{x}$   | SD  | $\bar{x}$   | SD  | $\bar{x}$   | SD  | $\bar{x}$   | SD  |
| Astma KSW<br>(CS asthma)         | 6/4          | 47,8                         | 11,2 | 16,7  | 5,8 | 11,7  | 3,5 | 12,0  | 3,5 | 63,2  | 7,6 |
| Astma KSO<br>(CR asthma)         | 5/5          | 45,4                         | 13,3 | 16,5  | 7,9 | 13,1  | 6,7 | 16,0  | 3,2 | 60,2  | 5,4 |



**Tabela 2.** Test odwracalności w badanych grupach**Table 2.** Reversibility test in studied groups

| Badane grupy<br>(Studied<br>groups) | Przed salbutamolem<br>(Before salbutamol)   |      |   |      | Po salbutamolu<br>(After salbutamol)  |      |   |      |                     |      |
|-------------------------------------|---|------|---|------|---|------|---|------|---------------------|------|
|                                     | FEV <sub>1</sub> % wartości<br>należnej<br>(FEV <sub>1</sub> %<br>predicted values) |      | FVC % wartości<br>należnej<br>(FVC %<br>predicted values) |      | FEV <sub>1</sub> % wartości<br>należnej<br>(FEV <sub>1</sub> %<br>predicted values) |      | FVC % wartości<br>należnej<br>(FVC %<br>predicted values) |      | ΔFEV <sub>1</sub> % |      |
|                                     | $\bar{x}$   | SD   | $\bar{x}$   | SD   | $\bar{x}$   | SD   | $\bar{x}$   | SD   | $\bar{x}$           | SD   |
| KSW<br>(CS)                         | 63,2  | 7,57 | 77  | 4,27 | 75  | 19,8 | 92  | 5,56 | 19,3                | 5,31 |
| KSO<br>(CR)                         | 60,17   | 5,4  | 72,4  | 3,27 | 70  | 28,9 | 87  | 5,9  | 15,9                | 3,38 |

naniu do wartości wyjściowych:  $19,3 \pm 5,31$  w grupie KSW i  $15,9 \pm 3,38$  u pacjentów KSO. Wyniki próby rozkurczowej przedstawiono w tabeli 2.

Miedzy wizytą 1. a 3. pacjenci stosowali niezmienioną dawkę prednizonu oraz pozostałe ww. leki. W ciągu 2 tygodni pacjenci wypełniali w domu kartę obserwacji, która zawierała następujące wskaźniki:

- 3 pomiary porannego przepływu wydechowego (PEF) oraz 3 pomiary PEF wieczornego (pomiary były wykonywane przez zażyciem leków),
- liczbę wdechów salbutamolu w ciągu doby,
- liczbę tabletek prednizonu w ciągu doby,
- punktową ocenę objawów astmy w nocy (0 – bez dolegliwości, sen przez całą noc, 1 – dobry sen, rano lekka duszność, 2 – konieczność użycia salbutamolu raz w ciągu nocy, 3 – konieczność użycia salbutamolu więcej niż raz w ciągu nocy, 4 – noc nieprzespana, dodatkowa tabletka prednizonu),
- punktową ocenę objawów astmy w ciągu dnia (0 – samopoczucie bardzo dobre, bez dolegliwości, 1 – jeden incydent duszności lub kaszlu ustępujący po jednym wdechu salbutamolu, 2 – więcej niż jeden incydent duszności lub kaszlu, ustępujący po salbutamolu, ale niezakłócający codziennych czynności, 3 – duszność przez większą część dnia zakłócająca codzienne czynności, 4 – silna duszność, konieczność zażycia dodatkowej tabletki prednizonu).

Przez pierwsze 14 dni badania chory był leczony jak dotychczas. Po 7 i 14 dniach odbywały się wizyty, w czasie których wykonywano spirometrię i analizowano zapisy z dzienniczka. Po 14 dniach wstępnej obserwacji u wszystkich badanych pacjentów odstawiano dotychczasowy IKS zastępując go budezonidem w nebulizacji (Pulmicort, AstraZeneca) w dawce 2 razy 1000 µg. Do nebulizacji stosowano inhalator sprężarkowy Eurosol (Secura Nova). Następną wizytę odbywała się po 7 dniach, podczas której oceniano technikę posługiwania się nebulizatorem, oceniano zapisy w dzienniczku i wykonywano spirometrię. Co 14 dni, od dnia

wprowadzenia do leczenia budezonidu w nebulizacji, odbywały się 3 kolejne wizyty, w czasie których zmniejszano dawkę dobową prednizonu o 2,5 mg, jeżeli pacjent spełniał następujące warunki:

- FEV<sub>1</sub> równa lub większa w porównaniu do średniej wartości FEV<sub>1</sub> z wizyt 1, 2 i 3,
- średnie wartości PEF (najlepszy wynik z porannych i wieczornych pomiarów) nie były niższe w porównaniu do 14 dni obserwacji między wizytami 1 i 3,
- w ciągu 14 dni poprzedzających wizytę pacjent nie miał zaostrzenia astmy wymagającego zwiększenia dawki systemowego KS.

Jeżeli po 2 tygodniach nastąpiło pogorszenie jednego z wymienionych wyżej wskaźników, to została przywrócona poprzednia dawka kortykosteroidu. Przez cały okres badania utrzymywano stałe dawki długo działających β<sub>2</sub>-agonistów i metyloksantyn.

W czasie trwania badania, oprócz ww. leczenia, pacjenci mogli stosować doustne i miejscowo działające leki przeciwhistaminowe oraz donosowe KS. Dodanie do leczenia KS dożylnych lub w formie depot, bromku ipratropium, leków mukolitycznych i antybiotyków powodowało wyłączenie pacjenta z badania. Dozwolone było stosowanie innych leków w leczeniu chorób towarzyszących, pod warunkiem utrzymania stałego dawkowania przez okres badania.

Po 8 tygodniach leczenia następowała zmiana leczenia: odstawiano budezonid w nebulizacji zastępując go budezonidem z MDI (GlaxoSmithKline) podawanego przez „spacer” (aeroscopic) w dawce 2 razy 800 µg. Przebieg badania przedstawiono w tabeli 2.

## Wyniki

Analizie zostały poddane następujące wskaźniki: zmniejszenie dawki prednizonu, średnie wartości FEV<sub>1</sub> przed, w czasie i po zakończeniu bada-

**Tabela 3.** Program badania**Table 3.** Study procedures

| Okres badania<br>(Study period)  | Okres wstępny<br>(Run-in) |   | Okres aktywnego leczenia<br>(Active treatment period) |     |     |     |     |                                   |     |     |     |    |
|--|---------------------------|---|---|-----|-----|-----|-----|-----------------------------------|-----|-----|-----|----|
|  |                           |   | budezonid w nebulizacji<br>(nebulized budesonide)     |     |     |     |     | budezonid MDI<br>(budesonide MDI) |     |     |     |    |
| Wizyta<br>(Visit)  | 1                         | 2 | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   | 8                                 | 9   | 10  | 11  | 12 |
| Wywiad<br>(Anamnesis)  | x                         |   |   |     |     |     |     |                                   |     |     |     |    |
| Badanie fizyczne<br>(Physical examination)   | x                         | x | x   | x   | x   | x   | x   | x                                 | x   | x   | x   | x  |
| Spirometria<br>(Spirometry)  | x                         | x | x   | x   | x   | x   | x   | x                                 | x   | x   | x   | x  |
| Test odwracalności<br>(Reversibility test)   | x                         |   |   |     |     |     |     |                                   |     |     |     |    |
| Wydanie dzienniczka (W)<br>i kontrola dzienniczka (K)<br>(Patients diary issue – W<br>and diary control – K) | W                         | K | W/K   | W/K | W/K | W/K | W/K | K                                 | W/K | W/K | W/K | K  |
| Zmniejszenie dziennej<br>dawki prednizonu<br>(Daily prednisone<br>dose reduction)                            |                           |   |   |     | x   | x   | x   | x                                 |     | x   | x   |    |
| Wydanie badanego leku<br>(Study drug issue)  |                           |   | x   |     | x   | x   | x   | x                                 |     | x   | x   |    |

Protokół przeprowadzonego badania uzyskał akceptację Komisji Bioetyki przy Akademii Medycznej we Wrocławiu.

nia, średnie wartości PEF przed, podczas i po zakończeniu badania, punktowa skala oceny objawów astmy w nocy i w ciągu dnia, średnia liczba wdechów salbutamolu na dobę.

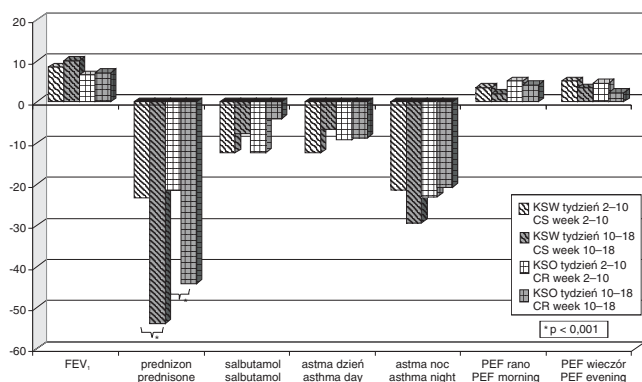
cy w dawce prednizonu podczas 1. wizyty ( $p = 0,05$ ), natomiast w czasie 7. wizyty dawka prednizonu w grupie KSW była istotnie niższa w porównaniu do KSO ( $p = 0,0002$ ) (ryc. 2 i 3).

## Zmniejszenie dawki prednizonu

Przez pierwsze 4 tygodnie badania pacjenci z obu grup otrzymywali taką samą dobową dawkę prednizonu, wynoszącą średnio  $12 \pm 3,5$  mg w grupie KSW i  $16 \pm 3,2$  mg w grupie KSO. Po 8 tygodniach leczenia budezonidem w nebulizacji (7. wizyta) w grupie KSW średnia dawka prednizonu wynosiła  $7,0 \pm 3,07$  mg, a w grupie KSO  $9,25 \pm 3,74$  mg. W obu badanych grupach zmniejszenie dawki prednizonu było istotne statystycznie ( $p < 0,001$ ). W czasie leczenia budezonidem MDI w grupie KSW (wizyty 8–12) uzyskano także zmniejszenie dawki prednizonu z  $7,0$  do  $5,75 \pm 2,9$  mg; różnica ta nie była istotna statystycznie (ryc. 1). W grupie KSO po 8 tygodniach leczenia budezonidem MDI nie zmniejszono dawki prednizonu, średnia dawka na 12. wizycie wynosiła  $9,3 \pm 3,6$  mg. Między pacjentami KSW i KSO nie stwierdzono istotnej statystycznie różni-

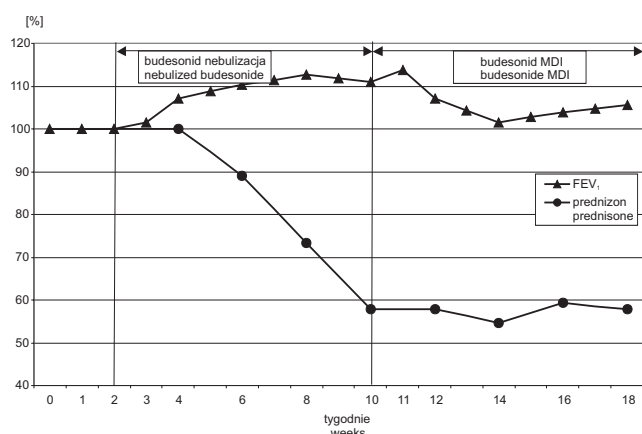
## Średnie wartości FEV<sub>1</sub>

Jako wartość wyjściową przyjęto średnią z pomiaru FEV<sub>1</sub> podczas 1., 2. i 3. wizyty, czyli przed wprowadzeniem do leczenia budezonidu w nebulizacji. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między grupami (KSW  $1,91 \pm 0,42$ , KSO  $1,82 \pm 0,5$ ). FEV<sub>1</sub> wyrażona jako procent wartości należnej wynosiła w grupie KSW  $63,2 \pm 7,57\%$ , a w grupie KSO odpowiednio  $60,2 \pm 5,42\%$ . W obu grupach wystąpił wzrost FEV<sub>1</sub> po leczeniu budezonidem w nebulizacji: w grupie KSW średni wzrost wyniósł  $11,0 \pm 10,1\%$ , w grupie KSO odpowiednio  $9,8 \pm 6,99\%$ . Po zmianie leczenia na budezonid z MDI podczas następnych 8 tygodni obserwowano wzrost FEV<sub>1</sub> w porównaniu do wartości z 1. wizyty ( $2,2 \pm 7,1\%$  dla KSW i  $4,6 \pm 5,83\%$  dla KSO). Porównując średnie wartości FEV<sub>1</sub> w okresie leczenia budezonidem z MDI z leczeniem budezonidem w zawieszynie, stwierdzono niewielki spadek FEV<sub>1</sub> ( $-7,6 \pm 9,17\%$



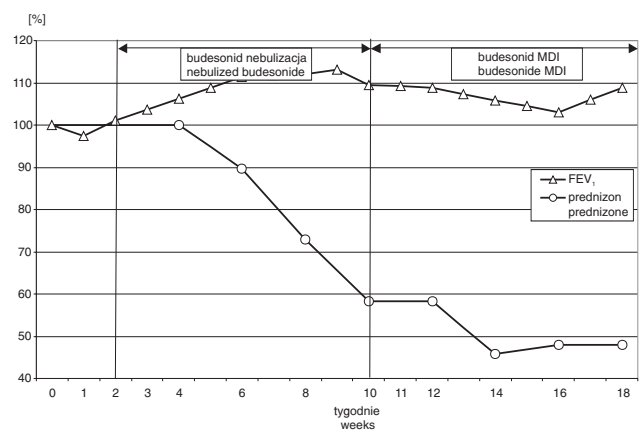
Ryc. 1. Przebieg badania w grupie KSO i KSW

Ryc. 1. Study flow in CR and CS group



Ryc. 2. Przebieg badania w grupie KSO

Ryc. 2. Study flow in CR



Ryc. 3. Przebieg badania w grupie KSW

Ryc. 3. Study flow in CS group

w grupie KSW i  $-4,6 \pm 7,46\%$  w grupie KSO), który nie był istotny statystycznie (dla KSW  $p = 0,042$ , dla KSO  $p = 0,018$ ). W obu badanych grupach nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między badanymi grupami we wzroście  $FEV_1$  wyrażonym jako średnia wartość w litrach ( $p = 0,1$ ) lub w % wartości należnych ( $p = 0,15$ ) (ryc. 1–3).

## Średnie wartości porannego PEF

Wartość wyjściowa (średnia z pomiarów PEF z pierwszych 14 dni badania) wyniosła w grupie KSW  $286 \pm 71,9$  l/min, co stanowiło 65% średniej wartości należnej, w grupie KSW wartości porannego PEF wynosiły odpowiednio  $254 \pm 63,8$  l/min; 57%. Podczas 8 tygodni leczenia budezonidem w zawieszynie obserwowano niewielki, nieistotny statystycznie wzrost porannego PEF (KSW  $296 \pm 71,51$  l/min, KSO  $267 \pm 65,7$  l/min). Następnę 8 tygodni leczenia budezonidem z MDI nie zmieniło wartości porannego PEF (KSW  $292 \pm 66,8$ , KSO  $266 \pm 66,4$ ). Nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic, porównując badane grupy między sobą (ryc. 1).

## Średnie wartości wieczornego PEF

Wartość wyjściowa wyniosła w grupie KSW  $293 \pm 71,4$  l/min, co stanowiło 67% średniej wartości należnej, w grupie KSW średnia z wartości wieczornych PEF wyniosła odpowiednio  $266 \pm 66,8$ , 60%. W ciągu 8 tygodni leczenia budezonidem w zawieszynie obserwowano nieistotny statystycznie wzrost wieczornego PEF (KSW  $308 \pm 72,9$  l/min, KSO  $277 \pm 67,9$  l/min). Kolejne 8 tygodni leczenia budezonidem z MDI nie zmieniło wartości porannego PEF (KSW  $303 \pm 69,3$ , KSO  $272 \pm 65,8$ ). Nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic, porównując badane grupy między sobą (ryc. 1).

## Objawy astmy w dzień

Wartości punktowe objawów astmy w ciągu dnia w pierwszych 14 dniach badania nie różniły się w istotny sposób między badanymi grupami (KSW  $2,2 \pm 0,57$ , KSO  $2,2 \pm 0,32$ ). W obu grupach po 8 tygodniach leczenia budezonidem w zawieszynie obserwowano nieistotny statystycznie spadek punktacji objawów (KSW  $1,97 \pm 0,47$ , KSO  $2,09 \pm 0,14$ ). W ciągu kolejnych 8 tygodni leczenia budezonidem z MDI punktacja w obu grupach była na podobnym poziomie (KSW  $2,01 \pm 0,34$ , KSO  $2,09 \pm 0,15$ ). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w obrębie badanych grup oraz porównując grupy między sobą (ryc. 1).

## Objawy astmy w nocy

Wartości punktowe objawów astmy w ciągu nocy w pierwszych 14 dniach badania nie różniły się w istotny sposób między badanymi grupami (KSW  $1,26 \pm 1,04$ , KSO  $1,3 \pm 0,61$ ). W obu gru-

pach po 8 tygodniach leczenia budezonidem w zawiesinie obserwowano nieistotny statystycznie spadek punktacji objawów (KSW  $0,99 \pm 0,72$ , KSO  $1,0 \pm 0,49$ ). W czasie kolejnych 8 tygodni leczenia budezonidem z MDI punktacja w obu grupach była na podobnym poziomie (KSW  $0,88 \pm 0,86$ , KSO  $1,03 \pm 0,29$ ). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w obrębie badanych grup oraz porównując grupy między sobą (ryc. 1).

### Liczba dawek salbutamolu w ciągu doby

W czasie początkowych 14 dni badania w grupie KSO częstość stosowania salbutamolu była większa w grupie KSO ( $4,16 \pm 1,13$ ) w porównaniu do KSW ( $2,91 \pm 1,07$ ;  $p = 0,023$ ). Podczas 8 tygodni stosowania budezonidu w zawiesinie w obu grupach obserwowano niewielki spadek zapotrzebowania na salbutamol (KSW  $2,55 \pm 0,94$ , KSO  $3,65 \pm 0,69$ ). W ciągu kolejnych 8 tygodni leczenia budezonidem w zawiesinie nastąpił niewielki, nieistotny statystycznie wzrost częstości stosowania salbutamolu (KSW  $2,7 \pm 0,74$ , KSO  $3,99 \pm 0,78$ ) (ryc. 1).

Wszyscy zakwalifikowani pacjenci zakończyli badanie zgodnie z protokołem. U żadnego z chorych w obu grupach nie stwierdzono wystąpienia objawów ubocznych związanych ze stosowaniem budezonidu.

Po 8 tygodniach leczenia budezonidem w zawiesinie do nebulizacji w dawce 2 razy 1 mg uzyskano istotne statystycznie zmniejszenie dawki prednizonu w porównaniu do wartości wyjściowych w obu badanych grupach. W grupie chorych na astmę KSW obniżenie dawki prednizonu wyniosło 42,5%, w grupie KSO – 44,4%.

Zastąpienie budezonidu w nebulizacji budezonidem z MDI umożliwiło dalsze, niewielkie zmniejszenie dawki prednizonu w grupie KSW (17,9% w stosunku do okresu leczenia budezonidem w nebulizacji). W grupie KSO w okresie leczenia budezonidem z MDI nie obniżono dawki prednizonu. W obu badanych grupach podczas zmiany wielkości dawki prednizonu nie obserwowano pogorszenia żadnego ze wskaźników klinicznej oceny astmy.

Budezonid w nebulizacji jest bezpieczną i skuteczną formą przewlekłej terapii inhalacyjnym kortykosteroidem w astmie ciężkiej, którą należy stosować szczególnie w okresie zaostrzeń oraz u chorych biorących duże dawki systemowych kortykosteroidów. Budezonid z MDI podawany przez „spacer” stanowi skuteczną alternatywę dla nebulizacji, zalecaną w przewlekłym leczeniu w okresie między zaostrzeniami lub u chorych sto-

sujących mniejsze dawki systemowych kortykosteroidów.

## Omówienie

Astma oskrzelowa oporna na kortykosteroidy jest poważnym problemem terapeutycznym, ponieważ kortykosteroidy, leki o najsilniejszym działaniu przeciwzapalnym, wykazują w tym przypadku znacznie zmniejszoną aktywność [1, 2]. Mimo to nie ma alternatywy dla inhalacyjnych i systemowych kortykosteroidów w leczeniu ciężkiej astmy. Do leczenia wprowadza się SKS tylko w przypadku braku kontroli choroby podczas leczenia dużymi dawkami IKS. Dawka SKS powinna być adekwatna do aktualnego stanu chorego i w miarę możliwości jak najwcześniej zmniejszana ze względu na liczne działania uboczne tych leków. IKS są nie tylko bezpieczniejsze w długotrwałej terapii astmy, ale mają znacznie silniejsze działanie miejscowe, przez co indeks terapeutyczny IKS jest wielokrotnie wyższy niż SKS [22, 23]. Porównując działanie hamujące budezonidu *in vitro* na stymulowaną fitomeaglutyniną aktywność mitotyczną limfocytów T wykazano, że 50% zahamowanie transformacji blastycznej osiągnięto przy stężeniu  $10^{-10}$  mol/l w grupie chorych na astmę KSW i  $10^{-8}$  mol/l u chorych KSO. Dla porównania, hydrokortyzon podobne działanie hamujące wywierał w stężeniu  $10^{-8}$  mol/l u chorych KSW i  $10^{-6}$  mol/l u KSO pacjentów [24]. Głównym celem leczenia astmy jest opanowanie alergicznego stanu zapalnego w drogach oddechowych. Istnieje wiele sposobów oceny stopnia zaawansowania stanu zapalnego oraz skuteczności leczenia przeciwzapalnego: badania czynnościowe płuc, próby prowokacyjne, obecność markerów zapalenia w płwocinie lub w krwi. O sile działania przeciwzapalnego IKS decyduje jego zdolność wiązania się z GR oraz aktywność wewnętrzna. Za działania uboczne IKS odpowiada frakcja leku, która wywiera działanie układowe. Im większa jest depozycja płucna IKS, tym mniejsze są działania uboczne. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań porównujących depozycję płucną IKS podawanych z inhalatorów proszkowych (DPI) oraz z inhalatorów ciśnieniowych zawierających jako nośnik CFC (chlorofluorokarbon) lub HFA (hydroksyfluoroalkan). Wyniki różnych badań wykazują dość szeroki zakres depozycji: od 11% dla dwupropionianu beklometazonu z MDI CFC do 28–32% dla budezonidu z MDI [33]. Około 15% dawki nominalnej ulega depozycji w płucach po podaniu leku w formie zawiesiny z nebulizatora [34]. Ważną rolę w podawaniu leku w formie nebulizacji odgrywa układ



nebulizator–sprężarka. O depozycji leku podawanego w nebulizacji decyduje głównie wielkość kropelek preparatu, tzn. średnia masowa średnica aerodynamiczna (MMAD). Optymalna wartość MMAD powinna być mniejsza od 5  $\mu\text{m}$ , co zapewnia dobrą penetrację leku do małych oskrzeliaków. Przeciętna wartość MMAD dla kropelek budezonidu w nebulizacji wynosi 3,8–5,5  $\mu\text{m}$  [35]. Badania porównujące skuteczność budezonidu podawanego z MDI z użyciem „spacera” oraz budezonidu w nebulizacji wykazały istotną poprawę stanu pacjentów (wzrost PEF, spadek objawów astmy w dzień i w nocy, zmniejszenie dawek salbutamolu) w grupie leczonych budezonidem w nebulizacji w dawce 2 razy 1 mg w porównaniu do grupy leczonej budezonidem z MDI w dawce 2 razy 0,8 mg. Porównanie skuteczności dwóch dawek budezonidu w nebulizacji (2 mg/dobę i 4 mg/dobę) nie wykazało istotnych statystycznie różnic [7].

Przeprowadzone badania potwierdzają podstawową rolę inhalacyjnych KS stosowanych w dużych dawkach w leczeniu astmy ciężkiej. To zalecenie dotyczy także astmy odpornej na KS, gdyż poza rzadkimi przypadkami rodzinnej oporności na KS, zjawisko to ma charakter w wielu wypadkach przejściowy lub charakteryzuje się istotnie zmniejszoną wrażliwością na KS (w badaniach *in vitro* są wymagane stężenia KS 100–1000 razy większe dla pacjentów KSO). Długotrwała terapia IKS w dużych dawkach > 800  $\mu\text{g}$ /dobę w przeliczeniu na budezonid) stwarza dwa główne problemy: utrzymanie przez chorego regularnego dawkowania leku oraz pojawienie się objawów ubocznych. Analiza sposobu leczenia pacjentów z wieloletnią, ciężką astmą wykazuje, że w planie leczenia właśnie IKS są lekami, które są stosowane przez pacjenta nieregularnie, a spora grupa chorych samodzielnie rezygnuje z ich stosowania, nie informując o tym swego lekarza. Na podstawie analizy zużycia leków, wpisów do książeczek steroidowych, w które są zaopatrywani pacjenci oraz wywiadów z pacjentami, autorzy zaobserwowali,

że pacjenci z ciężką astmą najczęściej są leczeni długo i krótko działającymi  $\beta_2$ -agonistami, ksantynami i systemowymi KS. Być może jest to spowodowane dłuższym okresem oczekiwania na wynik działania inhalacyjnych KS. Innym powodem rezygnacji przez chorych z terapii IKS są miejscowe objawy uboczne, czyli chrypka i grzybica jamy ustnej. W większości przypadków objawy te są związane z nieprawidłową techniką inhalacji. Wybór metody inhalacji przy stosowaniu IKS w dużych dawkach jest niezwykle istotny, gdyż zależy od niego nie tylko stopień depozycji leku w płucach, ale także akceptacja przez pacjenta sposobu leczenia. W przewlekłym leczeniu systemem najchętniej stosowanym przez pacjentów, obciążonym małą liczbą miejscowych powikłań, są inhalatory proszkowe. W okresie zaostrzeń astmy, co występuje najczęściej w przebiegu zakażeń, jest zalecana nebulizacja.

Reasumując należy stwierdzić, że wyniki przedstawionych badań wykazały, że budezonid zarówno w zawiesinie do nebulizacji, jak i w postaci inhalacji z MDI jest dobrze tolerowany i nie wywołuje objawów niepożądanych. Zanotowano istotną poprawę stanu klinicznego i wentylacji płuc u chorych na astmę wymagających ciągłego leczenia steroidami systemowymi. Zgodnie z oczekiwaniami powyższe obserwacje potwierdziły wyniki badań autorów z innych ośrodków zarówno u dzieci, jak i u dorosłych [31–34].

Ponieważ badanie obejmowało chorych na astmę ciężką, niedostatecznie kontrolowaną, mimo intensywnego leczenia, porównanie z placebo nie było możliwe ze względów etycznych. Alternatywnym rozwiązaniem byłoby zastosowanie metody skrzyżowanego leczenia, ale wtedy badanie trwałoby dwukrotnie dłużej. Pacjenci z tej grupy są obciążeni dużym ryzykiem zaostrzeń astmy, głównie w przebiegu infekcji. Podczas badania trwającego 36 tygodni spora część pacjentów została wyłączona z badania ze względu na konieczność zastosowania dodatkowego leczenia.

## Piśmiennictwo

- [1] Chan MT, Leung DY, Szeffler SJ, Spahn JD: Difficult-to-control asthma: clinical characteristics of steroid-insensitive asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 1998, 101, 594–601.
- [2] Wytrychowski K, Patkowski J, Kuźniar T, Małolepszy J: Zafirlucast w leczeniu astmy wrażliwej i odpornej na kortykosteroidy – ocena stanu klinicznego i jakości życia. *Adv Clin Exp Med* 2001, 10, 337–347.
- [3] Schwartz HJ, Lowell FC, Melby JC: Steroid resistance in bronchial asthma. *Ann Intern Med* 1968, 69, 493–499.
- [4] van Schaardenburg D, Valkema R, Dijkmans BA: Prednisolone treatment of elderly-onset rheumatoid arthritis. Disease activity and bone mass in comparison with chloroquine treatment. *Arthritis Rheum* 1995, 38, 334–342.
- [5] Honda M, Orii F, Ayabe T: Expression of glucocorticoid receptor beta in lymphocytes of patients with glucocorticoid-resistant ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000, 118, 859–866.
- [6] Carmichael J, Peterson IC, Diaz P: Corticosteroid resistance in chronic asthma. *Br Med J* 1981, 282, 1419–1422.
- [7] Brown PH, Teelucksingh S, Matusiewicz SP: Cutaneous vasoconstrictor response to glucocorticoids in asthma. *Lancet* 1991, 337, 576–580.

- [8] **Stoughton RB**: Bioassay system of formulation of topically applied glucocorticosteroids. *Arch Dermatol* 1972, 106, 825–827.
- [9] **Wytrychowski K, Patkowski J**: Test kurczliwości naczyń skórnych w ocenie kortykosteroidoopornej astmy oskrzelowej. *Post Med Klin Dośw* 1995, 4, 21–27.
- [10] **Corrigan CJ, Brown PH, Barnes NC**: Glucocorticoid resistance in chronic asthma. *Am. Rev Respir Dis* 1991, 144, 1026–1032.
- [11] **Barnes PJ**: Molecular mechanisms of steroid action in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 97, 159–168.
- [12] **Barnes PJ, Karin M**: NF- $\kappa$ B a pivotal role in chronic inflammation. *N Eng J Med* 1997, 336, 1066–1071.
- [13] **Lane SJ, Lee TH**: Glucocorticoid receptor characteristic in monocytes of patients with corticosteroid-resistant bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143, 1020–1024.
- [14] **Sher ER, Leung DM, Surs W**: Steroid resistant asthma. Cellular mechanism contributing to inadequate response to glucocorticoid therapy. *J Clin Invest* 1994, 93, 33–39.
- [15] **Hurley DM, Accili D**: Point mutation causing a single amino substitution in the hormone binding domain of the glucocorticoid receptor in familial glucocorticoid resistance. *J Clin Invest* 1991, 87, 680–686.
- [16] **Adcock IM, Shirasaki H, Gelder CM**: AP-1 glucocorticoid receptor DNA binding in peripheral blood mononuclear cells from steroid sensitive and resistant patients. *J Exp Med* 1995, 182, 1951–1958.
- [17] **Barnes PJ**: Effect of  $\beta$ -agonists on inflammatory cells. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 104, 10–17.
- [18] **Leung DY, Bloom JW**: Update on glucocorticoid action and resistance. *J Allergy Clin Immunol* 2003, 111, 3–22.
- [19] **Anderson D, Cassel TN, Gronberg R, Bronengard M**: *In vivo* modulation of glucocorticosteroid receptor m-RNA by inhaled fluticasone propionate in bronchial mucosa and blood lymphocytes in subjects with mild asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999, 103, 595–598.
- [20] **Patkowski J, Wytrychowski J**: Oporność na kortykosteroidy w leczeniu astmy. *Alergia, Astma, Immunologia* 2000, 5, Supl. 2, 208–212.
- [21] **Alkiewicz J**: Glikokortykosteroidy w nebulizacji w astmie. *Alergia, Astma, Immunologia* 2003, 8, Supl. 27–29.
- [22] **Ayres JG**: High dose fluticasone propionate, 1 mg daily versus fluticasone propionate, 2 mg daily or budesonide, 1.6 mg daily, in patients with chronic severe asthma. *Eur Respir J* 1995, 8, 4, 579–586.
- [23] **Barnes NC, Marone G, Di Maria GU**: A comparison of fluticasone propionate, 1 mg daily, with beclomethasone dipropionate, 2 mg daily, in the treatment of severe asthma. *Eur Respir J* 1993, 6, 877–885.
- [24] **Spahn JD, Landwehr LP, Nimmagadda S**: Effects of glucocorticoids on lymphocyte activation in patients with steroid-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996, 98, 1073–1079.
- [25] **Agertoft L, Padersen S**: Effect of long-term treatment with inhaled budesonide in children with asthma. *N Engl J Med* 2000, 343, 1064–1069.
- [26] **Padersen S, Hansen OR**: Dose response relationship to nebulised budesonide in children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155, A268.
- [27] **Bisgaard H, Nikander K, Munch E**: Comparative study of budesonide as a nebulised suspension vs pressurized metered-dose inhaler in adult asthmatics. *Respir Med* 1998, 92, 44–49.
- [28] **Sano F, Cortez GK, Sole D**: Inhaled budesonide for the treatment of acute wheezing and despnæa in children up to 24 months old receiving intravenous hydrocortisone. *J Allergy Clin Immunol* 2000, 105, 699–703.
- [29] **Mullarkey MF, Lammert JK, Blumenstein BA**: Long-term methotrexate treatment in corticosteroid dependent asthma. *Ann Intern Med* 1990, 112, 557–581.
- [30] **Szczeklik A, Niżankowska E, Dworski R**: Cyclosporin for steroid dependent asthma. *Allergy* 1991, 46, 312–315.
- [31] **Bernstein IL**: The use of auranofin in steroid dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1994, 93, 259–263.
- [32] **Corrigan CJ, Shiner R, Shakur BH**: Methotrexate therapy in asthma increases T cell susceptibility to corticosteroid inhibition. *Clin Exp Allergy* 2003, 33, 1090–1096.
- [33] **Högger P**: Dose response and therapeutic index of inhaled corticosteroids in asthma. *Curr Opin Pulmonol Med* 2003, 9, 1–8.
- [34] **Dahlström K, Larsson P**: Lung deposition and systemic availability of budesonide inhaled as nebulized suspension from different nebulisers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153, A339.
- [35] **Smaldone GC, Cruz-Riviera M, Nikander K**: *In vitro* determination of inhaled mass and particle distribution for budesonide nebulizing suspension. *J Aerosol Med* 1998, 11, 113–125.

### Adres do korespondencji:

Krzysztof Wytrychowski  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii AM  
ul. Traugutta 57/59  
50-417 Wrocław

Praca wpłynęła do Redakcji: 8.03.2004 r.  
Po recenzji: 15.06.2004 r.  
Zaakceptowano do druku: 15.06.2004 r.

Received: 8.03.2004  
Revised: 15.06.2004  
Accepted: 15.06.2004