

흡입 스테로이드제제의 Update

순천향대학교 의과대학 내과학교실

장 안 수

Inhaled Steroids in Asthma Therapy: An Update

An-Soo Jang

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital,
Soonchunhyang University School of Medicine, Bucheon, Korea

Asthma is a chronic inflammatory disease of airways in which many cells and cellular elements play a role. The chronic airway inflammation is associated with airway hyper-responsiveness, causing recurring episodes of wheezing, breathlessness, chest tightness, and coughing. The goal of asthma treatment, to achieve and maintain clinical control, can be reached in most patients with pharmacological treatment. Inhaled glucocorticoids are a very effective treatment for asthma. This review provides an update on inhaled glucocorticoids therapy and recent findings. (Korean J Med 2011;80:129-134)

Key Words: Glucocorticoids; Inhalation; Asthma

서 론

스테로이드는[1] 천식의 중요한 병리생리학적인 기도염증을 감소시키는 중요한 치료제이며 특히 흡입스테로이드는 기도로 직접 분사되어 효과적이고 부작용이 적어 천식치료의 근간이 되는 치료이다. 천식의 기도염증은 호산구, 비만세포, IL-4, IL-5, IL-13을 분비하는 Th2세포, 돌기세포, 호중구, 대식세포 등이 관여하는 염증을 일으킨다. 이러한 염증으로 기도개형이 나타나며 기도개형[2-5]은 기저막비후, 상피세포 탈락, 배상세포 증가, 기도평활근 비후 및 증가, 신경손상, 혈관 재생성 등이 나타난다. 기도개형의 기능적인 효과는 잘 알려져 있지 않지만 스테로이드의 치료효과를 감소시킬 수 있다.

천식조절은 낮 증상이 일주일에 2번이하, 운동을 포함한 정상활동, 밤 증상 및 수면장애, 증상 완화제 사용이 일주일

에 2번 이하, 정상 폐기능 유지, 악화가 없음으로 정의한다. 이러한 천식조절을 달성하기 위하여 질병조절제(흡입 스테로이드, 류코트리엔 조절제, 흡입 테로이드와 지속성 흡입 베타2 항진제 복합제, 서방형 테오필린, 크로몰린제, 지속성 경구 베타2 항진제, 항IgE 항체(omalizumab), 경구 스테로이드, 면역치료)와 증상완화제(속효성 흡입 베타2 항진제, 경구 스테로이드, 흡입 항콜린제, 속효성 테오필린, 속효성 경구 베타2 항진제)가 쓰이는데 질병조절제인 스테로이드는 천식 증상을 조절하기 위해 장기간 매일 꾸준히 사용하는 약제이며 특히 흡입 스테로이드는 현재 사용하는 조절제 중에서 항염증 효과를 나타내는 주 치료제로 권장하고 있다. 여기서는 최근 발표된 GINA 가이드라인[1], 한국의 천식치료지침[7]을 중심으로 천식치료에서 흡입스테로이드 제제의 최근 소견을 기술 하고자 한다.

Table 1. Estimated equipotent daily doses of inhaled glucocorticosteroids for adults

Drug	Low (μg)	Medium (μg)	High dose (μg)
Beclomethasone dipropionate	200~500	>500~1,000	>1,000~2,000
Budesonide	200~400	>400~800	>800~1,600
Ciclesonide	80~160	>160~320	>320~1,280
Fluticasone propionate	100~250	250~500	>500~1,000
Mometasone furoate	200~400	400~800	800~1,200
Triamcinolone acetonide	400~1,000	1,000~2,000	>2,000

Table 2. Pharmacodynamic/pharmacokinetic properties of inhaled corticosteroids

Drug	Receptor binding affinity*	Lung delivery (%)	Protein binding (%)	Oral bioavailability	Systemic clearance (L/h)	Distribution volume (L)	Half life (h)	
							IV	Inhale
Beclomethasone/Dipropionate/17-monopropionate†	0.4/13.5	50~60	87	20/40	150/120	20/424	0.5/2.7	UK/2.7
Budesonide	9.4	15~30‡	88	11	84	280	2.8	2.0
Ciclesonide/des-ciclesonide‡	0.12/12.0	50	99/99	<1/<1	152/228	207/897	0.36/3.4	0.5/4.8
Flunisolide	1.8	68	80	20	58	96	1.6	1.6
Fluticasone propionate	18	20‡	90	≤1	66	318~859	7.8	14.4
Mometasone furoate	23§	11§	99	<1	53	152	5.0	UK
Triamcinolone acetonide	3.6	22	71	23	45~69	103	2.0	3.6

* Receptor binding affinities are relative to dexamethasone=1.

† Beclomethasone dipropionate and ciclesonide are prodrugs that are activated in the lung to their active metabolites, beclomethasone 17-monopropionate and des-ciclesonide, respectively.

‡ These values are for the respective dry-powder inhalers (DPIs). All other delivery values are for the respective hydro-fluoroalkane-preserved metered-dose inhaler (HFA-MDI) preparations under ideal conditions in older children and adults. Actual deliveries are highly patient-dependent. The fluticasone propionate DPI delivers 15%; budesonide inhalation suspension delivers 5~8%, depending on the nebulizer.

§ Mometasone furoate was studied for a different receptor system. The value is estimated from the relative values for beclomethasone dipropionate, triamcinolone acetonide, and fluticasone propionate in that system.

흡입스테로이드작용, 용량과 약물작용

스테로이드는 세포질에서 glucocorticoid 수용체에 결합하여 핵 내로 들어가 glucocorticoid 수용체 element에 결합하여 다양한 염증매개물의 전사를 증가시키거나 감소시켜 기도염증[6,8]에 효과를 나타낸다. 이러한 기도염증조절로 기도와 민증을 호전시키고 폐기능을 개선시키며 천식 증상을 감소시켜 환자의 삶의 질을 개선하고 천식 악화의 빈도와 천식 사망률을 줄인다. 흡입 스테로이드[7]의 효과와 생체이용률은 약제마다 차이가 있으며 표 1은 여러 가지 흡입 스테로이드가 동등한 효능을 보이는 용량이며 저용량, 중간용량, 고

용량 등으로 분류되고 표 2 [9-21]는 약물역동학을 나타낸 표이다. 일부 스테로이드는 약제를 투입하는 기구에 따라 효능이 달라지기도 한다. 대부분 성인환자에서 흡입 스테로이드의 효능은 부테소니드 용량으로 400 μg/일 정도의 용량이면 나타나며, 용량을 높일수록 천식을 조절하는데 대한 이득에 비해 부작용 위험이 커질 수 있다. 흡입 스테로이드의 반응도는 환자 개개인에 따라 차이가 있어 흡연자는 흡입 스테로이드의 효능이 감소하므로 필요한 투여 용량이 증가할 수 있다. 천식조절이 만족스럽지 못한 경우, 흡입 스테로이드 용량을 올리면 심한 천식악화를 줄일 수 있고, 일부 심한 천식 환자는 흡입 스테로이드를 고용량으로 사용하는 것이 도

←Reduce		Treatment Steps	Increase →	
Step 1	Step 2	Step 3	Step 4	Step 5
Asthma Education Environmental Control				
As needed rapid acting β_2 agonist				
Controller options	Select one	Select one	To Step 3 treatment, select one or more	To Step 4 treatment, add either
	Low dose inhaled ICS	Low dose ICS plus long acting β_2 agonist	Medium or high dose i ICS plus long acting β_2 agonist	Oral glucocorticoid (lowest dose)
	Leukotriene modifier	Medium or high dose inhaled ICS Low dose ICS plus leukotriene modifier	Leukotriene modifier Sustained release theophylline	Anti IgE treatment
		Low dose ICS plus sustained release theophylline		

Figure 1. Stepwise approach for managing asthma in adults [1,7].

움이 되지만, 일반적으로 효과적인 천식 조절을 위하여 흡입 스테로이드의 용량을 증가시키는 것보다 질병조절제 중 다른 약제를 추가하는 것을 권장한다.

흡입제의 종류와 사용법

천식 치료 약제는 흡입, 경구, 주사 등이 있으며 흡입 약제[22]는 약제를 직접 기도에 전달함으로써 약제의 농도를 높여서 효능을 극대화하고 전신 부작용을 최소화 할 수 있다는 장점이 있다. 흡입제에는 정량분사흡입제(metered-dose inhalers, MDIs), 흡입작동성흡입제(breath-actuated MDIs), 분말흡입제(dry powder inhalers, DPIs), 연무흡입제(soft mist inhalers), 네불라이저 등이 있다. 흡입기에 따라 하부기도로의 약제 전달 능력이 서로 다른데, 이는 흡입기 종류나 약제의 제형, 입자 크기, 분무 속도, 사용 편리성 등에 따른 차이이다. 환자마다 편리하다고 생각하는 흡입제가 다르며, 선호하는 흡입제를 사용하면 약제 전달 효과를 최대화 할 뿐만 아니라 환자가 약제를 계속 잘 사용함으로써 천식 조절이 더 효과적일 수 있다. 정량분사흡입제 사용법을 의사는 잘 교육하고 반복 교육하여 치료효율을 높여야한다. 흡입작동성흡입제는 가압 정량분사흡입기를 잘 사용하지 못하는 환자에게 도움을 줄 수 있다. 연무흡입제는 흡입하는 기술이 더 간단하다. 분말 흡입기도 일반적으로 사용하는 방법이 더 간단하지만 분말을 흡입하는데 필요한 흡입력이 조금은 있

어야 하기 때문에 일부 환자는 힘들 수 있다. 네불라이저는 성인 천식 환자의 유지 치료에는 거의 사용하지 않는다.

단계별 치료계획에서 흡입스테로이드

천식치료약제[1,7](그림 1)는 천식의 조절 정도에 따라 단계별로 사용하도록 추천하고 있으며, 자료의 증거수준에 따라 A는 무작위 통제 테스트(RCT)와 데이터가 충분한 경우, B는 RCT이나 데이터가 충분치 않은 경우, C는 비 무작위 테스트와 관찰연구, D는 전문가의견 등으로 나누어 추천하고 있다.

2단계

처음 치료하는 환자에서 저용량의 흡입스테로이드를 질병조절제로 사용할 것을 권장하며(근거 A), 흡입 스테로이드 대신 사용할 수 있는 질병조절제로는 류코트리엔 조절제가 있다(근거 A). 류코트리엔 조절제는 환자가 흡입 스테로이드를 사용할 수 없거나 사용을 꺼려하는 경우, 또는 흡입 스테로이드 때문에 목이 쉬는 등 상당한 부작용을 경험하거나 알레르기 비염이 동반된 경우에 사용하는 것이 적절하다(근거 C). 반면에 서방형 테오필린은 항염증작용과 조절제 효능이 약할 뿐만 아니라(근거 B) 부작용이 흔하데 그 정도는 다양하여 미미하기도 하고 환자에게 고통을 줄 정도로 심하기도 하다.

3단계

저용량 흡입 스테로이드와 지속성 흡입 베타2 항진제를 함께 사용하는 것을 추천한다(근거 A). 두 질병조절제를 혼합하여 사용하면 부가적인 효과가 있어 흡입 스테로이드는 보통 저용량으로 충분하며 만약 3-4개월 이내에 천식조절이 되지 않을 경우에는 용량을 올린다(근거 A). 포모테롤과 부테소니드를 혼합한 흡입제는 증상완화제 나 유지치료제로 모두 사용할 수도 있다. 이러한 방법은 성인과 청소년 천식 환자에게 상대적으로 적은 약제 용량으로 천식 악화를 줄이고 천식 조절 상태를 향상시킨다(근거 A).

또 다른 방법은 흡입 스테로이드를 중간용량으로 단독 사용하는 것이다(근거 A). 스페이서를 사용하면 기도로 약제가 더 잘 전달할 수 있고 구인후 부작용이 적으며 전신적인 약제 흡수도 줄어든다(근거 A). 그리고 저용량의 흡입 스테로이드를 사용하면서 류코트리엔 조절제를 함께 사용하는 것이다(근거 A). 류코트리엔 조절제 대신 서방형 테오필린을 고려해 볼 수도 있다(근거 B).

4단계

흡입 스테로이드를 중간용량 또는 고용량으로 투여하면서 지속성 베타2항진제를 함께 사용하는 것이다. 그러나 환자 대부분은 흡입 스테로이드를 중간용량에서 고용량으로 증가시켜도 추가로 얻는 효과가 상대적으로 적다(근거 A). 따라서 고용량의 흡입스테로이드제는 흡입 스테로이드를 중간용량으로 투여하면서 지속성 흡입 베타2 항진제 및 다른 조절제(류코트리엔 조절제나 서방형 테오필린)를 함께 사용하여도 천식 조절이 되지 않을 때만, 3~6개월동안 일시적으로 사용하여 효과 여부를 판단하기를 권한다(근거 B). 흡입 스테로이드를 중간용량 또는 고용량으로 사용할 때는 대부분 하루 2회 사용한다(근거 A). 부테소니드의 경우에는 하루 4회 정도로 투여횟수를 늘이면 치료효과가 호전될 수 있다(근거 B).

약제 사용 기간 및 조정

질병조절제로 사용하는 약제 대부분은 치료 시작 수일 내에 환자가 호전되기 시작하지만 최대 효과는 3~4개월 이후에나 확실해지는 경우도 있다. 심한 천식 환자가 오랫동안 천식 치료를 하지 않았다면 더 오래 걸릴 수 있다.

천식 치료 단계를 낮추는 방법은 천식이 조절된 후 흡입

스테로이드제 단독으로 중간용량 또는 고용량으로 사용하는 경우 3개월 간격으로 50% 감량을 시도해야 한다(근거 B). 흡입 스테로이드제 단독으로 저용량을 사용하여 천식이 조절되면 환자 대부분이 일일 1회 사용으로 조절된 상태로 유지할 수 있다(근거 A).

흡입 스테로이드와 지속성 베타2항진제를 함께 사용하여 천식이 조절된 상태라면 흡입 스테로이드 용량은 먼저 50%로 줄이고 지속성 베타2항진제는 동일 용량으로 유지한다(근거 B). 만일 천식 조절 상태가 유지되면 흡입 스테로이드 용량을 더 줄여서 저용량까지 낮추고, 그 다음에는 지속성 베타2항진제를 중단할 수 있다(근거 D). 그리고 다른 방법은 병합요법을 하루 1회 투여로 줄일 수도 있다. 또 다른 방법으로 지속성 베타2 항진제를 일찍 중단하고 흡입 스테로이드 용량을 동일하게 단독으로 사용할 수도 있으나 일부 환자에서는 천식 조절이 실패하기도 한다(근거 B). 흡입 스테로이드에 추가하여 지속성 베타2항진제 외에 다른 질병조절제를 함께 사용하여 천식을 조절한 경우, 흡입 스테로이드 용량을 서서히 줄여서 저용량까지 낮춘 다음 함께 사용하는 질병조절제를 중단한다(근거 D). 조절제를 줄여서 최소량으로 천식이 조절되고 최소량의 조절제로 환자 증상 재발이 1년 간 없으면 조절제를 중단해 볼 수 있다(근거 D).

천식조절에 실패한 경우 흡입 스테로이드 용량을 일시적으로 2배 증가시켜서 사용하는 것은 효과가 없어 더 이상 권장하지 않는다(근거 A). 성인에서 천식 악화 때 흡입 스테로이드 용량을 4배 또는 그 이상 증가시켜서 사용해야 경구 스테로이드를 단기간 사용하는 만큼의 효과가 있다(근거 A). 이와 같이 아주 높은 용량으로 7~14일 사용해야 하며 이 방법을 표준화 하는 데는 더 연구가 필요하다.

증상 완화와 천식 조절을 위한 흡입 스테로이드제와 속효성 지속성 기관지확장제(예. 포모테롤)의 병합 치료, 증상 완화와 천식 조절을 위해 흡입 스테로이드와 속효성 지속성 베타2 항진제를 한 용기에 병합하여 투여하는 경우 전신적 스테로이드의 투여와 입원 치료를 요하는 천식악화의 발생을 줄이고 천식조절을 극대화할 수 있다(근거 A). 이와 관련된 연구에서는 2일 이상 증상이 계속되면 복합제의 투여량을 늘리게 되어 결국 천식악화가 임박했을 때에 조기에 치료를 하여 천식악화를 예방하게 된다는 것인데 그 효과는 아직 부분적이며 일관되지 못하다. 또한 다른 질병조절제와 증상완화제의 복합요법에서도 부테소나이드와 포모테롤의 복합

요법과 비슷한 효과가 있는지에 대한 연구가 아직 없는 실정이다.

급성악화에서 흡입 스테로이드제

급성 천식 발작[23]에서 속효성 베타2 항진제 단독 투여보다 흡입 스테로이드제와의 병용투여가 더 큰 기관지확장 효과를 나타낸다(근거 B). 응급실에서 퇴원한 환자 중 스테로이드 단독 투여군보다 흡입스테로이드제를 병용 투여한 환자군에서 재발율이 낮다(근거 B). 그리고 천식 발작 후에 흡입 스테로이드를 규칙적으로 사용하면 경구 스테로이드 복용과 비슷한 정도로 추후의 발작을 최소한으로 억제할 수 있음은 입증되어 있으며 고용량의 흡입 스테로이드(하루 2.4 mg의 부데소니드)는 하루 40 mg의 프레드니솔론과 비슷한 천식 발작 예방효과를 가진다(근거 A).

부작용

국소 부작용으로 구강 칸디다증, 목소리 변성, 상기도 자극에 의한 간헐적 기침 등이 있다. 정량분사흡입제를 사용하는 경우 스페이서를 사용하면 국소 부작용을 줄일 수 있다. 약제 흡입 후 입안을 물로 헹구면 구강 칸디다증을 줄일 수 있다. 최근의 시클리소니드는 전구약제를 흡입하여 약제가 폐에 도달해야 활성화되므로 흡입용기나 구강세척을 하지 않아도 국소 부작용이 적다. 구인두 약제 침착을 줄인 새로운 제형 및 흡입기를 사용하면 스페이서나 구강세척을 사용하지 않아도 국소 부작용은 적다. 흡입 스테로이드의 일부는 폐에서 흡수되어 전신적 부작용이 나타날 수 있으며, 이는 흡입 스테로이드의 용량, 효능, 사용한 투여 기구, 생체이용률, 간에서 일차 통과 대사(비활성대사물로 전환) 및 반감기(폐 또는 장에서 흡수 후) 등에 따라 차이가 나므로, 흡입 스테로이드의 종류에 따라 전신적 효과도 차이가 난다. 이들 중 시클리소니드, 부데소니드, 플루티카손 등은 비슷한 효능을 보이는 용량을 사용하였을 때 상대적으로 전신적 효과가 적다고 알려져 있다. 현재까지의 연구에서는 부데소니드 400 µg/일 혹은 비슷한 정도의 용량으로 사용하면 전신적인 부작용이 매우 낮다. 고용량 흡입 스테로이드를 장기간 사용하면, 전신적 부작용이 나타날 수 있는데, 흔한 것으로 피부 명, 부신 억제, 골밀도 감소 등이 있다. 흡입 스테로이드가 백내장,

녹내장과 관련성이 있다. 이러한 부작용에 대한 임상적인 중요성을 판단하는데 고용량의 흡입 스테로이드를 사용하는 중증 천식 환자가 경구 스테로이드도 동시에 사용하기 때문에 두 약제의 효과를 분리해서 평가하기가 어렵다. 한편, 흡입 스테로이드가 결핵을 포함하여 호흡기 감염을 증가시킨다는 증거는 없으며, 활동성 결핵 환자에서 흡입 스테로이드의 사용도 금기가 아니다.

스테로이드에 반응하지 않는 난치성 천식

천식환자의 5~10%에서는 스테로이드를 포함한 천식 약제에 잘 반응하지 않는 중증 천식[24,25]에 해당되며, 4단계 이상의 약물치료에도 천식조절이 되지 않으면 난치성 천식으로 정의된다. 천식치료에 잘 반응하지 않으면 약제를 잘 흡입하는지 잘 확인하고 만성폐쇄성폐질환, 성대장애, 흡연 여부 등의 확인이 필요하다. 그리고 만성부비동염, 위식도 역류증, 비만, 수면무호흡증, 정신적인 문제 등에 대해 검토하여야 한다. 이러한 한계를 극복하기 위하여 여러가지 약제²⁶⁾들, 새로운 스테로이드제, 새로운 기관지 확장제, PDE4 억제제, 전사인자 억제제, 접착분자 억제제, mediator 길항제, 항산화제, 항 IgE, cytokine 억제제 및 항진제, chemokine 수용체 억제제 및 항진제, 설하면역치료와 같은 면역조절제 등의 치료들이 임상에서 시도되고 있다.

결론

스테로이드는 천식 기도 염증을 감소시키며 흡입스테로이드는 기도에 직접 들어가 효과적이며 부작용이 적은 천식 치료의 근간이 되는 치료로 그 사용법을 잘 파악하여 천식의 단계에 따라 적절히 사용함으로써 천식조절을 효과적으로 도달할 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어: 스테로이드; 흡입치료; 천식

REFERENCES

1. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. National asthma education and prevention program: global strategy for asthma management and prevention. Global initiative for asthma report. 2009. Available from www.ginasthma.org.

2. Lee YM, Park JS, Hwang JH, et al. High-resolution CT findings in patients with near-fatal asthma: comparison of patients with mild-to-severe asthma and normal control subjects and changes in airway abnormalities following steroid treatment. *Chest* 2004; 126:1840-1848.
3. Chetta A, Foresi A, Del Donno M, Bertorelli G, Pesci A, Olivieri D. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997;111:852-857.
4. Reed CE. The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:539-547.
5. Ten Hacken NH, Postma DS, Timens W. Airway remodeling and long-term decline in lung function in asthma. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:9-14.
6. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:531-538.
7. 2007 한국 성인천식의 치료지침. 천식 및 알레르기학회 Available from: <http://www.allergy.or.kr>
8. Barnes PJ. Corticosteroids: the drugs to beat. *Eur J Pharmacol* 2006;533:2-14.
9. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids: an update. *Ann Pharmacother* 2009;43:519-527.
10. Deeks ED, Perry CM. Ciclesonide: a review of its use in the management of asthma. *Drugs* 2008;68:1741-1770.
11. Derom E, Van De Velde V, Marissens S, Engelstätter R, Vincken W, Pauwels R. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2005;18:328-336.
12. Lee DK, Fardon TC, Bates CE, Haggart K, McFarlane LC, Lipworth BJ. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high-dose ciclesonide and fluticasone in moderate persistent asthma. *Chest* 2005;127:851-860.
13. Pedersen S, Garcia Garcia ML, Manjra A, Theron I, Engelstätter R. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 microg/day and fluticasone propionate 176 microg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006;41:954-961.
14. O'Connor B, Bonnaud G, Haahtela T, et al. Dose-ranging study of mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of moderate persistent asthma using fluticasone propionate as an active comparator. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:397-404.
15. Sharpe M, Jarvis B. Inhaled mometasone furoate: a review of its use in adults and adolescents with persistent asthma. *Drugs* 2001;61:1325-1350.
16. Kelly HW. Comparison of inhaled corticosteroids. *Ann Pharmacother* 1998;32:220-232.
17. Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1:356-363.
18. Kelly HW. Pharmaceutical characteristics that influence the clinical efficacy of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:326-334.
19. Hübner M, Hochhaus G, Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol Allergy Clin North Am* 2005;25:469-488.
20. Rossi GA, Cerasoli F, Cazzola M. Safety of inhaled corticosteroids: room for improvement. *Pulm Pharmacol Ther* 2007;20: 23-35.
21. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006;28:1042-1050.
22. Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1002-1014.
23. Rodrigo GJ. Rapid effects of inhaled corticosteroids in acute asthma: an evidence-based evaluation. *Chest* 2006;130:1301-1311.
24. Busse WW, Banks-Schlegel S, Wenzel SE. Pathophysiology of severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1033-1042.
25. Jang AS, Lee JH, Park SW, Park JS, Kim DJ, Park CS. Risk factors related to fixed airway obstruction in patients with asthma after antiasthma treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99:408-412.
26. Adcock IM, Caramori G, Chung KF. New targets for drug development in asthma. *Lancet* 2008;372:1073-1087.