10.21518/2079-701X-2017-18-56-60

Р.С. ФАССАХОВ, д.м.н., профессор, Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета

БОЛЬШАЯ РОЛЬ МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ:

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЦИКЛЕСОНИДА В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

В обзоре рассматриваются значение малых дыхательных путей в развитии патологического процесса при бронхиальной астме, влияние дисфункции мелких бронхов на симптомы, частоту обострений и контроль заболевания. Обсуждаются роль малых дыхательных путей как мишени для противовоспалительной терапии, возможности применения мелкодисперсных аэрозолей в лечении астмы. Детально разбираются особенности клинической фармакологии, клинические эффекты и безопасность современного ингаляционного кортикостероида циклесонида.

***Ключевые слова**: бронхиальная астма, малые дыхательные пути, циклесонид.*

R.S. FASSAKHOV, MD, Institute of Fundamental Medicine and Biology of Kazan (Privolzhsky) Federal University

SIGNIFICANT ROLE OF SMALL RESPIRATORY TRACTS: NEW POSSIBILITIES OF CYCLESONIDE IN THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

The review considers the importance of small airways in the development of the pathological process in bronchial asthma, the effect of dysfunction of small bronchi on the symptoms of asthma, the frequency of exacerbations, and disease control. The role of small airways as a target for anti-inflammatory therapy, the possibility of using fine-dispersed aerosols in the treatment of asthma, the features of clinical pharmacology, clinical effects and the safety of modern inhaled corticosteroid ciclesonides are discussed in detail.

***Keywords:** bronchial asthma, small respiratory tracts, cyclesonide.*

Исследования последних десятилетий убедительно продемонстрировали определяющую роль воспаления воздухоносных путей в патогенезе бронхиальной астмы (БА). Это привело к пониманию ведущей роли противовоспалительной терапии заболевания и созданию высокоэффективных фармакотерапевтических препаратов, среди которых лидирующие позиции обоснованно заняли ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), используемые либо самостоятельно, либо в комплексе – обычно с длительно действующими бета-2 агонистами (ДДБА).

С внедрением современных руководств по диагностике и терапии БА стали активно использоваться ИГКС, в результате чего удалось в глобальном масштабе не только существенно снизить количество обострений и связанных с ними госпитализаций больных БА, но и добиться устойчивого снижения смертности, а также значимо улучшить качество жизни пациентов.

Вместе с тем, несмотря на очевидные успехи, в многочисленных исследованиях отмечалось, что даже адекватное применение современных препаратов приводит к достижению контроля далеко не у всех больных БА.

Проведенный анализ позволил выделить несколько причин недостаточной эффективности терапии при БА:

1. Недостаточная комплаентность пациентов.
2. Наличие сопутствующих заболеваний, ухудшающих течение БА.
3. Существование фенотипов заболевания, различающихся:
   - типом воспаления (эозинофильный/нейтрофильный),
   - уровнем поражения дыхательных путей (ДП), в частности, преимущественным вовлечением в патологический процесс бронхов среднего и/или мелкого диаметра.

В целом ряде исследований было показано, что воспаление воздухоносных путей при БА затрагивает не только центральные, но и дистальные отделы бронхиального дерева, называемые часто *периферическими* или *малыми* воздухоносными путями (МДП) («small airways»).

Расширение диагностических возможностей позволило «заглянуть» в эти в свое время недоступные для исследователей отделы воздухоносного тракта, что привело сначала к получению новых свидетельств участия МДП в формировании патологического процесса и клинических проявлений БА, а впоследствии и к разработке и получению новых форм противоастматических препаратов.

ХАРАКТЕРИСТИКА МАЛЫХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ

Первые 15 генераций ДП называются проводящими ДП, не принимающими участия в газообмене, которые составляют так называемое анатомическое «мертвое пространство». За этой областью располагаются респираторные бронхиолы, от которых отпочковываются единичные альвеолы. Они продолжают делиться до достижения альвеолярных мешочков, достигая в итоге суммарной площади поверхности 70–80 м^2.

МДП, определяемые как ДП диаметром менее 2 мм, начинаются приблизительно с 8-й генерации и включают часть проводящих ДП и ацинарные ДП.

Основные различия между крупными и малыми ДП отражены в *таблице 1*.

МДП достаточно трудны для изучения вследствие их относительной недоступности для биопсии и малого размера, затрудняющего прямую визуализацию. Общее количество МДП и бронхиол в легких человека достигает

Таблица 1. Характеристики больших и малых дыхательных путей

Большие ДП	Малые ДП
Наличие хрящевой оболочки и слизистых желез	Отсутствие хрящевой оболочки и слизистых желез
Небольшая суммарная площадь сечения	Большая суммарная площадь сечения
Турбулентный ток воздуха	Ламинарный ток воздуха
Плотность газа влияет на сопротивление дыхательных путей	Плотность газа не влияет на сопротивление дыхательных путей
Отсутствие сурфактанта	Наличие сурфактанта, снижающего поверхностное натяжение

24 000, однако в норме их вклад в суммарное сопротивление воздушному потоку не превышает 10%. Отличительные особенности МДП состоят в том, что нервы, как правило, не заходят глубоко в МДП, отсутствует хрящевая оболочка, что в случае патологии приводит к легкому спадению их стенок. Препятствует этому, и, соответственно, играет важную роль в обеспечении проходимости МДП сурфактант [1]. У людей со здоровыми ДП сопротивление, скорость воздушного потока и наличие гладкой мускулатуры в бронхиальных стенках уменьшаются от больших (>2 мм диаметра) до небольших (<2 мм) ДП с увеличением площади поверхности поперечного сечения.

При БА воспалительная инфильтрация слизистой оболочки происходит по всему бронхиальному дереву, но непропорционально повышенное периферическое сопротивление отмечается у людей с фенотипом МДП. Стандартные размеры вдыхаемых частиц (>2 мкм) достигают только проксимальных ДП большого и среднего диаметров, тогда как сверхтяжелые вдыхаемые частицы (<2 мкм) достигают самых дистальных небольших ДП [2].

МАЛЫЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Расширение диагностических возможностей позволило детально исследовать состояние МДП у больных БА.

При обследовании 441 страдающего среднетяжелой и тяжелой БА, получавших терапию ИГКС и ДДБА, у 222 из которых показатели $ОФВ_1$ и $ОФВ_1$/ЖЕЛ были нормальными или близкими к норме, по крайней мере один признак дисфункции МДП, выявляемый с помощью комплексной оценки спирометрических (FEV25-75) и плетизмографических параметров для оценки наличия «воздушных ловушек» (функциональная остаточная емкость, резервный объем и др.) был выявлен более чем у половины обследованных [3]. Среди признаков дисфункции МДП чаще (в 39% случаев) выявлялась гиперинфляция. Этот факт особенно важен в свете того, что гиперинфляция вследствие «воздушных ловушек» является характерным признаком тяжелой плохо контролируемой БА [4, 5].

Используя импульсную осциллометрию при обследовании 368 больных, состоявших на амбулаторном учете и получавших терапию в соответствии со стандартами BTS, Andersson et al. [6] выявили дисфункцию МДП (R5-R20 превышало 0,03 $kPa/1^{-1}$) у 65% пациентов, получавших лечение, соответствующее 2 ступени, и у 64% и 70% – на 3 и 4 ступенях.

Систематический обзор с включением 15 исследований показал, что дисфункция МДП выявляется у 50–60% страдающих БА вне зависимости от степени тяжести, включая больных с нормальными показателями $ОФВ_1$ [7] и с невыраженным или полным отсутствием обструкции в проксимальных бронхах [8]. Это подтверждает, что обычные методы спирометрии не могут надежно выявлять дисфункцию МДП.

Основываясь на результатах исследования фракционного NO и метода оценки вымывания азота, авторы пришли к выводу, что дисфункция МДП присутствует у подавляющего большинства страдающих БА детей [9].

Резюмируя полученные результаты, можно заключить, что дисфункция МДП, не выявляемая при стандартном спирометрическом обследовании, встречается у значимого числа страдающих БА и может являться одной из причин недостаточного контроля заболевания.

ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ МДП НА СИМПТОМЫ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Вовлечение в патологический процесс МДП оказывает неблагоприятное влияние на клинические проявления астмы. Shiphof-Godard et al. [10], разделив больных по наличию/отсутствию признаков дисфункции МДП, выяснили, что у пациентов с поражением малых бронхов отмечено более быстрое развитие приступов удушья, вызванных физической нагрузкой, контактом с аллергенами (при аллергической БА) и изменениями погоды, что было подтверждено в исследованиях с провокационными тестами с холодным сухим воздухом [11]. У них развивается более выраженная обструкция и в провокационном тесте с метахолином [12]. Для больных с дисфункцией МДП характерны более частые и клинически выраженные ночные симптомы БА [13, 14].

Поражение МДП значимо повышает риски обострений заболевания. В исследовании Rao et al. [15] было показано, что у больных БА детей с низкими показателями FEF 25–75% обострения развивались в 6 раз чаще, что требовало назначения системных ГКС в 3 раза чаще. У больных с поражением МДП показатель R5–R20 значительно пре-

вышал таковой у больных без обострений, а характерное для поражения МДП при астме наличие «воздушных ловушек» ассоциировалось с развитием тяжелых обострений в последние 3 мес. [16].

ВЛИЯНИЕ ДИСФУНКЦИИ МДП НА КОНТРОЛЬ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Выраженная симптоматика и повышенный риск обострений у больных БА с дисфункцией МДП создают предпосылки к неконтролируемому течению БА. Takeda et al., обследовав 65 больных БА, показали, что выявляемая (с помощью импульсной осциллометрии) дисфункция МДП лучше коррелировала с уровнем контроля БА (ACQ), а также индексом одышки (BaselineDyspnea Index) и качеством жизни, чем со спирометрическими показателями [17]. Аналогичные результаты были получены и при использовании другого известного метода оценки контроля БА – АСТ у 33 взрослых больных БА с нормальными показателями $ОФВ_1$ [18, 19].

Все изложенное позволило выделить взрослых больных БА с нормальными показателями $ОФВ_1$, но имеющих дисфункцию МДП и, как следствие, худший контроль заболевания, в так называемый «фенотип бронхиальной астмы с поражением МДП», характеризующийся нормальными показателями при обычной спирометрии, но плохим контролем, при выраженной дисфункции МДП [2].

Такая ситуация, когда спирометрические показатели остаются в пределах нормы даже при тяжелом течении заболевания, достаточно типична для детей [20]. У детей с низкими показателями FEF 25–75% выявлены и худшие показатели контроля БА, и более высокая частота обострений [21]. Сравнив $ОФВ_1$ и показатели импульсной осциллометрии у детей с контролируемой и неконтролируемой БА, Shi et al. [22] показали, что на основании показателя R5–R20 можно различать больных с контролируемым и неконтролируемым течением БА с высокой чувствительностью (84%) и специфичностью (86%), существенно превосходя чувствительность $ОФВ_1$ и бронходилатационного ответа. Проспективное исследование этой группы показало и прогностическую значимость функционального состояния МДП: дети с низкими показателями импульсной осциллометрии были в группе риска по потере контроля БА [23].

Таким образом, обструкция на уровне МДП оказывает существенное негативное влияние на течение БА, увеличивая частоту и выраженность приступов, гиперреактивность бронхов к физической нагрузке и метеофакторам, повышая частоту обострений, что приводит к неэффективному контролю БА даже у больных, получающих стандартную фармакотерапию. В связи с этим актуальной становится проблема доставки препарата в МДП.

Среди большого количества факторов, влияющих на проникновение ингалируемого препарата в легкие, связанных как с особенностями использующего терапию пациента, так и с характеристиками ингаляционного устройства и аэрозоля препарата (*табл. 2*) [24], наиболее значимым, как показали многочисленные исследования, является размер частиц аэрозоля.

Частицы размером >6 мкм задерживаются на уровне ротоглотки, от 2 до 6 мкм – в ДП легких, а менее 2 мкм достигают альвеол [25]. Впоследствии в экспериментах с радиоактивно меченным сальбутамолом с различными размерами частиц (1,5, 3, и 6 мкм) было показано, что именно частицы размером 1,5 мкм задерживаются в легких в наибольшем количестве со значимой депозицией в периферических ДП, практически не остаются в ротоглотке, а также менее чувствительны к изменению скорости вдоха аэрозоля [26].

Эти, а также другие исследования явились основой для направленной разработки ингаляционных препаратов с заданными характеристиками аэрозоля, способными достигать и оказывать терапевтический эффект в том числе в МДП.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕЛКОДИСПЕРСНЫХ АЭРОЗОЛЕЙ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Исследования с использованием аэрозолей, содержащих частицы размером не более 1,5 мкм, показали значительно большую депозицию ингалируемых препаратов в легких: если для стандартных карманных ингаляторов, содержащих будесонид, она составляет порядка 15%, флутиказон – 12%, сальбутамол – 12% (удваиваясь при использовании спейсера), то при использовании содержащих хлорфлуорокарбоны мелкодисперсных аэрозолей беклометазона дипропионата (БДП) –

Таблица 2. Факторы, влияющие на легочную депозицию ингалируемых препаратов

Характеристики аэрозоля	Факторы со стороны пациента
Размер частиц	Ингаляционный маневр:
Плотность частиц	• вдыхаемый объем
Заряд частиц	• скорость вдоха
Липофильность	• задержка дыхания на вдохе
Гигроскопичность	Заболевание и степень тяжести
Скорость выброса и продолжительность сохранения «облака» препарата после ингаляции	Способность правильно использовать ингалятор Комплаентность

45–47%, БДП/формотерола (Ф) – 31–34%, циклесонида – 54% [27, 28].

При этом особенно важно, что проникновение таких аэрозолей в ДП не изменяется и при применении у больных с обструктивными заболеваниями легких: с использованием радиоактивно меченных препаратов была показана сопоставимая легочная депозиция мелкодисперсного аэрозоля беклометазон/формотерол у здоровых добровольцев ($ОФВ_1$ – 112%), больных БА (среднее значение $ОФВ_1$ – 54%) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) ($ОФВ_1$ – 44%) [29].

Результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что мелкодисперсные аэрозоли ИГКС обеспечивали лучший контроль БА по сравнению с терапией обычными препаратами [30], что было подтверждено и исследованиями в реальной клинической практике [31].

У больных ХОБЛ применение экстрамелкодисперсного БДП/Ф не только повышало $ОФВ_1$, но и уменьшало гиперинфляцию [32], которая, как отмечалось выше, играет существенную роль в формировании патологического процесса при БА с поражением МДП.

Вместе с тем при увеличении общей депозиции ингаляционных препаратов ИГКС, а также их проникновении в лучше васкуляризируемые мелкие бронхи вполне естественно возникновение вопросов о безопасности такой терапии, что связано с возможным повышением системной биодоступности.

Проблемы безопасности препаратов кортикостероидов вообще и ингаляционных в частности являются до сих пор весьма актуальными. Несмотря на то, что проведенные исследования показывают низкую системную биодоступность современных препаратов ИГКС, многие пациенты, а также врачи относятся с большой осторожностью к их использованию. До сих пор стероидофобия является одной из важных причин недостаточной комплаентности у больных БА.

Одним из наиболее безопасных современных ингаляционных ГКС является циклесонид.

ЦИКЛЕСОНИД В ТЕРАПИИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Циклесонид представляет собой пропрепарат с минимальной ГКС активностью, превращающийся в легких в активную форму (десциклесонид) [33], связывающая активность которого с ГКС-рецепторами превышает таковую пропрепарата в 100 раз [34]. Еще одним преимуществом циклесонида является небольшой (1,1 мкм) размер частиц аэрозоля, что обеспечивает высокую (52%) легочную депозицию препарата [35], 54% из которой достигает МДП [36].

Влияние циклесонида на МДП у больных БА

В РКИ было показано, что даже 4-недельное применение циклесонида у больных с легкой и среднетяжелой БА приводило к уменьшению «воздушных ловушек» [37]. В другом РКИ больных БА, получавших флутиказона пропионат (200 мкг/сут в течение 2 нед.), разделили на две группы, одна из которых продолжила получать флутиказон, а вторую перевели на прием циклесонида 200 мкг 1 раз в день. Анализ результатов терапии через 8 нед. лечения показал, что у получавших циклесонид показатели проходимости мелких бронхов по результатам импульсной осциллометрии достоверно превосходили таковые у получавших препарат сравнения, что было связано, очевидно, с уменьшением воспаления в МДП, о чем свидетельствовало двукратное снижение количества Эф в мокроте. Все это привело к достоверному повышению качества жизни, которое оценивалось в АСТ-тесте [38]. Последующие исследования подтвердили высокую противовоспалительную активность препарата на уровне МДП и при оценке уровня NO в выдыхаемом воздухе [36, 39].

Одно из наиболее детальных исследований эффективности терапии мелкодисперсными аэрозолями ИГКС в условиях реальной клинической практики было проведено van der Molen et al. [40]. Исследуемая популяция, выбранная в базе данных Нидерландов (Pharmo Database Network), включала пациентов в возрасте от 12 до 60 лет с диагнозом «бронхиальная астма», установленным врачами общей практики. Среди страдающих БА были выделены две (1:1) сопоставимые по демографическим и клиническим показателям группы (по 1399 больных, средний возраст – 43 года, 43% мужчин), одна из которых получала в качестве стартовой терапии мелкодисперсные препараты (БДП HFA или циклесонид), а вторая – обычный препарат БДП или флутиказон. Медиана (интерквартильный диапазон) исходных доз ICS (в эквиваленте флутиказона в мкг) составила 160 мкг для мелкодисперсных и 500 мгк для обычных ИГКС ($p < 0,001$). Проведенный анализ показал, что у пациентов, которым назначались мелкодисперсные препараты ГКС в качестве стартовой терапии, развивалось достоверно меньше обострений БА, реже возникала потребность в использовании КДБА, имелись значительно более высокие шансы достичь и поддерживать контроль астмы в течение 1 года после начала лечения, чем в группе сравнения, причем этот эффект был достигнут на значительно более низких дозах ИГКС.

Результаты аналогичного анализа с выделением в отдельную группу больных, получавших циклесонид, были опубликованы в 2017 г. [41]. В каждой из групп (по 1244 пациента) основные демографические и клинические показатели были сопоставимы, но в группе получавших циклесонид число связанных с БА госпитализаций превышало этот показатель в группе сравнения. Анализ результатов терапии в течение 1 года показал, что при назначении циклесонида (средняя доза – 160 мкг ГКС в пересчете на флутиказон) количество обострений было существенно ниже, пациенты имели значительно большие шансы достичь и поддерживать контроль заболевания, реже требовалось увеличение суточной дозы ИГКС, при средней суточной дозе циклесонида в пересчете на флутиказон на 1/3 ниже, чем в группе сравнения [41].

Безопасность циклесонида у больных бронхиальной астмой

Достижение клинического эффекта на низких дозах ИГКС само по себе является достаточным для подтвержде-

ния большей безопасности терапии. Но и специальные исследования демонстрируют, что при назначении циклесонида как местные (орофарингеальные) [42], так и системные (угнетение функции коры надпочечников) [43] побочные эффекты встречаются реже на 60% и более по сравнению с флутиказона пропионатом.

ВЫВОДЫ

В последние годы все большее внимание уделяется роли МДП в респираторных заболеваниях, и их точный вклад в патофизиологию астмы продолжает уточняться. На данный момент очевидно, что:

- дисфункция МДП часто встречается при БА, в т. ч. при легком течении;
- дисфункция МДП ассоциируется с более тяжелым течением БА, повышением частоты обострений, недостаточным уровнем контроля, снижением эффективности рутинной противовоспалительной терапии;
- циклесонид является высокоэффективным и безопасным противовоспалительным препаратом, способным проникать в нижние отделы ДП, способствуя повышению контроля БА и улучшению качества жизни пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hyde D et al. Anatomy, pathology and physiology of the tracheobronchial tree: Emphasis on the distal airways. *J. Allergy and Clin. Immunology*, 2009, 124: S72-S77.
2. Lipworth B, Manoharan A, Anderson W. Unlocking the quiet zone: the small airway asthma phenotype. *Lancet Respir Med*, 2014, 2: 497-506.
3. Perez T et al. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med*, 2013, 107(11): 1667-1674.
4. Mahut B et al. Gas trapping is associated with severe exacerbation in asthmatic children. *Respir Med*, 2010, 104: 1230–1233.
5. Busacker A et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest*, 2009, 135: 48-56.
6. Anderson WJ, Zajda E, Lipworth BJ. Are we overlooking persistent small airways dysfunction in community-managed asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2012, 109: 185-189.
7. Usmani OS, Singh D, Spinola M, Bizzi A, Barnes PJ. The prevalence of small airways disease in adult asthma: a systematic literature review. *Respir Med*, 2016, 116: 19-27.
8. Perez T, Chanez P, Dusser D, Devillier P. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med*, 2013 Nov, 107(11): 1667-1674.
9. Wennergren G, Gustafsson P. Small airway function, exhaled NO and airway hyper-responsiveness in paediatric asthma. *Respir Med*, 2011, 105(10): 1476-1484.
10. Schiphof-Godart L et al. Development of a tool to recognize small airways dysfunction in asthma (SADT). *Health Qual Life Outcomes,* 2014 Nov 22, 12: 155.
11. Kaminsky DA, Irvin CG, Gurka DA, et al. Peripheral airway responsiveness to cool, dry air in normal and asthmatic individuals. *Am J Respir Crit Care Med*, 1995, 152: 1784-1790.
12. Alfieri V et al. Small airway dysfunction is associated to excessive bronchoconstriction in asthmatic patients. *Respir Res*, 2014, 15(1): 86.
13. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. *Am J Respir Crit Care Med*, 1996, 154: 1505-1510.
14. Lehtimäki L, Kankaanranta H, Saarelainen S, Turjanmaa V, Moilanen E. *Eur Respi J*, 2002, 20: 841-845.
15. Rao DR et al. The utility of forced expiratory flow between 25% and 75% of vital capacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*, 2012, 49: 586-592.
16. Mahut B et al. Gas trapping is associated with severe exacerbation in asthmatic children. *Respir Med.*, 2010, 104: 1230-1233.
17. Takeda T et al. Relationship between Small Airway Function and Health Status, Dyspnea and Disease Control in Asthma. *Respiration,* 2010, 80: 120-126.
18. Pisi R et al. Small airway dysfunction by impulse oscillometry in asthmatic patients with normal forced expiratory volume in the 1st second values. *Allergy Asthma Proc*, 2013, 34(1): e14-20.
19. Manoharan A et al. Small airway dysfunction is associated with poorer asthma control. *Eur Respir J*, 2014, 44(5): 1353-1355.
20. Bacharier LB et al. Classifying asthma severity in children: mismatch between symptoms, medication use, and lung function. *Am J Respir Crit Care Med,* 2004, 170(4): 426-32.
21. Rao DR et al. The utility of forced expiratory flow between 25 % and 75 % of vitalcapacity in predicting childhood asthma morbidity and severity. *J Asthma*, 2012, 49: 586-592.
22. Shi Y et al. Relating small airways to asthma control by using impulseoscillometry in children. *J Allergy Clin Immunol,* 2012, 129: 671-678.
23. Shi Y, Aledia AS, Galant SP, George SC. Peripheral airway impairment measured by oscillometry predicts loss of asthma control in children. *J Allergy Clin Immunol*, 2013, 131: 718-723.
24. Labiris N, Dolovich M. Pulmonary drug delivery. Part I: Physiological factors affecting therapeutic effectiveness of aerosolized medications. *Br J Clin Pharmacol*, 2003 Dec, 56(6): 588-599.
25. Chrystyn H. Anatomy and physiology in delivery: can we define our targets? *Allergy*, 1999, 54(suppl 49): 82-87.
26. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particlesize. *Am J Respir Crit Care Med,* 2005, 172: 1497-1504.
27. Usmani O. Treating the Small Airways. *Respiration*, 2012, 84: 441-453.
28. Leach CL, Kuehl PJ, Chand R, McDonald JD. Respiratory Tract Deposition of HFA-Beclomethasone and HFA-Fluticasone in Asthmatic Patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2016 Apr, 29(2): 127-133.
29. De Backer W et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2010 Jun, 23(3): 137-148.
30. Huchon G et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler. *Respir Med*, 2009 Jan, 103(1): 41-49.
31. Price D et al. Real-life comparison of beclometasone dipropionate as an extrafine- or larger-particle formulation for asthma. *Respir Med*, 2013 Jul, 107(7): 987-1000.
32. De Backer J et al. The Effects of Extrafine Beclometasone/Formoterol (BDP/F) on Lung Function, Dyspnea, Hyperinflation, and Airway Geometry in COPD Patients: Novel Insight Using Functional Respiratory Imaging. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2015 Apr, 28(2): 88-99. doi: 10.1089/jamp.2013.1064. Epub 2014 Jul 8.
33. Mutch E et al. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue. *Biochem Pharmacol,* 2007, 73: 1657-1666.
34. Dietzel K et al. Ciclesonide: an on-site activated steroid. *Prog Respir Res*, 2001, 31: 91-93.
35. Leach CL et al. Two-dimensional and three-dimensional imaging show ciclesonide has high lung deposition and peripheral distribution: a nonrandomized study in healthy volunteers. *J Aerosol Med,* 2006, 19: 117-126.
36. Newman S et al. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med,* 2006, 100: 375-384.
37. Cohen J et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J,* 2008 Jun, 31(6): 1213-1220.
38. Hoshino M et al. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergology International*, 2010, 59: 59-66.
39. Zietkowski Z et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on exhaled nitric oxide in patients with mild allergic asthma. *Respir Med*, 2006, 100: 1651-1656.
40. Van der Molen T et al. Effectiveness of initiating extrafine-particle versus fine-particle inhaled corticosteroids as asthma therapy in the Netherlands. *BMC Pulm Med*, 2016 May 17, 16(1): 80.
41. Postma D et al. Asthma-Related Outcomes in Patients Initiating Extrafine Ciclesonide or Fine-Particle Inhaled Corticosteroids. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2017 Mar, 9(2): 116-112.
42. Bateman ED et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther,* 2008, 21: 264-275.
43. Derom E et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone proprionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5'monophosphate in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther,* 2005, 18: 328-336.