

단기간 Fluticasone Propionate 투여 용량에 따른 기저 코르티솔 농도의 변화

전북대학교 의과대학 내과학교실

김현중, 김형식, 이 홍, 문성기, 임석태, 박지현, 이흥범, 이용철, 이양근

= Abstract =

Effect of Short Term Treatment with Different Dosage of Inhaled Fluticasone Propionate on Basal Cortisol Concentration

Hyun Jung Kim, M.D., Hyoung Sik Kim, M.D., Hong Lee, M.D., Seok Tae Lim, M.D.,
Sung Gi Moon, M.D., Ji Hyun Park, M.D., Heung Bum Lee, M.D.,
Yong Chul Lee, M.D., Yang Keun Rhee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Chonbuk National University Medical School,
Chonbuk University, Chonju, Korea*

Background : The efficacy of oral corticosteroids in the treatment of chronic asthma is undisputed, but their long-term use is associated with adverse side-effects, including suppression of the hypothalamic-pituitary adrenal axis function, osteoporosis, weight gain, hypertension and impaired glucose tolerance. The introduction of inhaled corticosteroids in the early 1970's represented a significant therapeutic advance in the management of asthma, since these compounds combined high topical potency with low systemic activity. Fluticasone propionate is a new topically active synthetic glucocorticosteroid that combines a high degree of efficacy with negligible systemic bioavailability. This study was performed to determine the effect of inhaled fluticasone propionate on the adrenocortical suppression in patients with bronchial asthma or chronic obstructive pulmonary disease.

Method : The adrenocortical function was assessed by measurement of plasma cortisol concentration at 8 o'clock in morning and free cortisol in 24 hour urine collection at interval. Absolutely, no steroid was taken during pretreatment period of 10days. There after each subject inhaled fluticasone aerosol, in daily doses of 500 or 1000micrograms for 12days. The dose was delivered by metered dose inhaler(MDI).

Results :

The serum cortisol and 24hour urinary free cortisol were not decreased during the treatment period in patients with inhaled fluticasone propionate in daily doses of 500 micrograms.

In contrast, serum cortisol was significantly decreased on 9th and 12th day (p less than 0.05). And, 24hour urinary free cortisol was also significantly decreased on 3rd and 12th day of treatment period (p less than 0.05) in patients with inhaled fluticasone in daily doses of 1000 micrograms.

Conclusion : These results suggested that endogenous cortisol secretion was not suppressed after short-term inhalation of fluticasone in daily dose of 500 micrograms, but in daily dose of 1000 micrograms, the endogenous cortisol secretion was suppressed.

Key words : Fluticasone propionate, Basal cortisol concentration

서 론

스테로이드제제는 기관지 확장제등의 치료에 만족한 만한 반응을 하지 않는 천식환자의 치료에 매우 효과적으로 지난 30년이상 사용되어 왔으며 이는 스테로이드제제의 우수한 항염증 작용 및 여러 면역학적 기전으로 기관지의 증가된 과민반응을 저하시켜 기관지의 수축을 억제시키기 때문이다¹⁻⁴⁾. 하지만 스테로이드제제가 천식에 우수한 치료효과를 나타내에도 불구하고 부신피질 기능 억제, 쿠싱증후군, 골다공증 등의 전신적 부작용으로 인해 그 사용범위가 제한되어져 왔다⁵⁾. 시상하부-뇌하수체-부신축의 스트레스에 대한 반응은 일중 변동과 부신피질에 대한 당질코르티코이드의 음성 되먹임 억제 작용에 의해서 조정되는데 내인성과 외인성 당질코르티코이드는 시상하부나 뇌하수체를 경유하여 작용해 부신에서 분비되는 코티솔을 감소시킨다⁶⁾. 1970년대 초반부터 고도의 국소적 작용을 갖는 흡입성 스테로이드제제가 천식 치료에 활발히 이용되어지고 있는데, 이들 약제는 천식치료에 효과적일 뿐만 아니라 많은 환자에서 경구 스테로이드제의 요구량을 감소시킬 수 있음이 여러 연구에서 확인되고 있다⁷⁾. 이 흡입성 스테로이드제제의 주요한 이점은 경구 스테로이드제제의 사용에서 쉽게 볼 수 있는 전신적인 부작용을 낮추는 것인데^{5,8)}, 국소성 흡입 스테로이드 사용시 부신피질의 기능에 미치는 영향에 대하여는 아직도 논란이 많다⁸⁻¹³⁾. Fluticasone propionate는 최근에 개발된 강력한 스테로이드제제로서 기존의 다른 흡입성 스테로이드제제보다 더 지속적이

고 국소적인 항염작용을 나타낸다고 보고하고 있다^{7,14-19)}. 시상하부-뇌하수체-부신축에 미치는 영향에 대하여 Dahl등²⁰⁾은 fluticasone propionate을 200 μ g/day에서 500 μ g/day까지 용량을 증가하여 투여하더라도 beclomethasone dipropionate와 비교시 혈중과 24시간 요중 유리코티솔 농도의 차이가 없음을 보고하였고, Ayres등¹⁴⁾과 Lundback등¹⁶⁾에 의하면 2000 μ g/day까지 고농도의 fluticasone propionate을 투여하더라도 기저 코티솔 농도에 영향을 미치지 않는다고 보고하였다. 하지만 아직도 fluticasone propionate가 시상하부-뇌하수체-부신축에 미치는 영향에 대하여는 논란의 여지가 많다.

이에 저자들은 최근에 개발된 강력한 흡입성 스테로이드제제인 fluticasone propionate의 시상하부-뇌하수체-부신축에 미치는 영향을 알아보고자 기관지 천식과 만성폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 하여, 단기간, 투여용량에 따른 fluticasone propionate의 기저 코티솔 농도에 미치는 영향을 관찰하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1993년 7월부터 1997년 3월까지 전북대학교 병원 내과에 입원치료한 기관지 천식과 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 하였다. 나이 및 성별 분포는 fluticasone propionate 500 μ g/day 투여군에서 남자 8명, 여자 2명으로 32세에서 63세 (평균 : 52.5

세)의 나이분포를 보였으며, fluticasone propionate 1000 μ g/day 투여군에서는 남자 5명, 여자 3명으로 48세에서 77세(평균 61.1세)까지의 분포를 보였다.

2. 방법

환자는 흡입성 fluticasone propionate 투여전 최소한 10일 동안 어떠한 종류의 스테로이드도 투여하지 않았고, 치료기간 12일 동안 하루에 500 μ g과 1000 μ g을 Metered Dose Inhaler(MDI) 방법으로 투여하였다. Fluticasone propionate의 투여전과 투여 후 3, 6, 9 및 12일째 오전 8시에 혈청 코티솔을 측정하였고, 이와 동시에 24시간 소변을 채취하여 요중 유리 코티솔 농도를 측정하였다.

1) 혈청 코티솔 농도 측정

투여전 (0day)과 투여후 3, 6, 9 그리고 12일의 오전 8시에 공복 상태에서 각각 채혈하여 경쟁적 면역효소법(Stratus®, Baxter, USA)으로 측정하였다.

2) 24시간 요중 유리 코티솔 농도 측정

24시간 요는 투여전과 투여 시작후 3, 6, 9 그리고 12일째 채취하였고, 요의 적정량의 판정은 요중 크레아티닌의 배설량을 측정함으로써 판정하였는데, 즉 크레아티닌 농도가 체중당 기대되는 값에 포함될 때 fluorescence polarization immunoassay (TDx®, Abbott, USA)방법으로 24시간 요량내 유리 코티솔 농도를 측정하였다.

3. 통계 분석

약물 투여에 따라 측정된 코티솔농도의 수치는 각각의 평균과 표준편차를 이용하여 비교 검토하였으며, 이때 각각에 대한 통계학적 분석은 Wilcoxon signed-rank test를 사용하여 유의성을 판정하였다.

결 과

Fluticasone propionate로 단기간 치료받은 18명의 환자들의 혈청 코티솔 농도와 24시간 요중 유리 코티솔 농도는 다음과 같다.

1. 500 μ g/day 투여군

Fluticasone 투여전의 혈청 코티솔 평균치는 11.7 μ g/dl이었고, 투여후 3, 6, 9 그리고 12일째는 각각 11.4 μ g/dl, 12.4 μ g/dl, 12.3 μ g/dl 그리고 11.7 μ g/dl로 투여전과 비교시 유의있는 차이를 보이지 않았으며(Table 1), 24시간 요중 유리 코티솔 농도는 투여전에는 46.1 μ g/dl이었고, 투여후 3, 6, 9 그리고 12일째에는 각각 43.7 μ g/dl, 52.0 μ g/dl, 42.7 μ g/dl 그리고 41.5 μ g/dl로 역시 유의있는 차이를 보이지 않았다.(Table 3)

2. 1000 μ g/dl 투여군

Fluticasone 투여전의 혈청 코티솔 평균치는 12.6 μ g/dl이었고, 투여후 3, 6, 9 그리고 12일째에 각각 10.1 μ g/dl, 9.7 μ g/dl, 8.4 μ g/dl, 그리고 7.1 μ g/dl로 fluticasone 투여 9일째 그리고 12일째에 투여전과 비교시 유의있는 감소를 보였다.(Table 2, $P < 0.05$). 24시간 요중 유리 코티솔 농도는 투여전에는 50.8 μ g/dl이었고, 투여후 3, 6, 9 그리고 12일째에는 각각 32.9 μ g/dl, 29.4 μ g/dl, 27.0 μ g/dl 그리고 24.0 μ g/dl로 투여전에 비하여 투여후 3일째와 12일째 유의있는 감소를 보였다(Table 4, $p < 0.05$).

고 찰

흡입성 스테로이드 제제는 초기에는 하이드로코르티손(hydrocortisone)이 가루로서 사용되어졌고, 그 이후에 덱사메타손 포스페이트(dexamethasone phosphate)가 에어로졸 형태로 개발되어 상당한 효

Table 1. Sequential changes of serum cortisol levels at 8:00 A.M. before and after treatment of fluticasone with MDI(500 μ g/day)

Patients	Age/Sex	*Baseline	Inhaledfluticasone, 500 μ g/day			
		0day	3day	6day	9day	12day
1	41/M	6.8	6.1	9.5	9.3	7.9
2	37/M	10.6	11.2	10.0	18.8	17.8
3	62/M	19.8	17.1	16.7	13.6	23.8
4	58/M	12.7	9.0	10.2	9.8	10.8
5	63/M	11.4	15.5	9.5	11.2	10.4
6	52/F	16.0	9.7	11.1	9.0	6.4
7	32/F	6.8	10.0	12.2	7.3	6.9
8	59/M	12.8	16.2	18.0	19.0	14.8
9	58/F	8.7	5.4	8.6	10.1	7.3
10	63/M	11.0	14.0	18.5	14.8	10.7

* : 0day; no treatment of fluticasone, unit : μ g/dl

Table 2. Sequential changes of serum cortisol levels at 8:00 A.M. before and after treatment of fluticasone with MDI(1000 μ g/day)

Patients	Age/Sex	*Baseline	Inhaledfluticasone, 1000 μ g/day			
		0day	3day	6day	**9day	**12day
1	55/M	12.3	9.2	5.7	8.8	5.2
2	73/M	13.1	16.7	16.0	10.5	8.4
3	58/F	6.5	4.3	4.8	7.9	5.0
4	61/M	15.3	12.2	8.1	14.8	10.2
5	62/M	14.3	4.9	12.9	9.9	7.8
6	77/F	13.4	12.3	10.3	5.2	9.6
7	48/M	18.7	12.4	9.8	4.3	5.8
8	55/F	7.3	8.4	10.3	5.6	4.7

* : 0day; no treatment of fluticasone, unit : μ g/dl

** : P<0.05

과를 거두었으나 스테로이드의 전형적인 부작용이 보고되었고 부신 기능억제의 증거가 보고되었다. 그후 1972년에 영국에서 Marrow등⁵⁾에 의하여 다이프로 피온산 베클로메타손이 외인성 천식환자들에게 투여 시 부신 기능 억제없이 우수한 임상적인 효과를 나타낸다고 보고하였다.

최근에 개발된 강력한 흡입성 스테로이드 제제인 fluticasone propionate는 androstane carbothio-late glucocorticoids로 국소적 항염 능력 측정시 fluticasone propionate가 fluocinolone acetonide 와 beclomethasone dipropionate 보다 우수한 항염 작용을 나타내는 것으로 보고되고 있고²¹⁾, 인체 폐세

Table 3. Sequential changes of 24-hr urinary free cortisol levels before and after treatment of fluticasone with MDI(500 μ g/day)

Patients	Age/Sex	*Baseline	Inhaledfluticasone, 500 μ g/day			
		0day	3day	6day	9day	12day
1	41/M	46.0	53.8	21.5	26.0	50.3
2	37/M	36.2	17.2	35.0	49.8	47.0
3	62/M	67.0	70.5	88.4	36.5	34.8
4	58/M	42.0	40.6	51.6	42.2	52.9
5	63/M	18.0	21.6	25.8	18.7	15.1
6	52/F	86.9	65.8	96.2	95.0	88.0
7	32/F	24.4	54.4	47.6	45.0	28.6
8	59/M	46.2	33.8	43.3	31.3	30.3
9	58/F	35.0	30.8	43.2	38.0	36.0
10	63/M	66.0	48.8	67.4	44.6	32.1

* : 0day; no treatment of fluticasone, unit : μ g/day

Table 4. Sequential changes of 24-hr urinary free cortisol levels before and after treatment of fluticasone with MDI(1000 μ g/day)

Patients	Age/Sex	*Baseline	Inhaledfluticasone, 1000 μ g/day			
		0day	**3day	6day	9day	**12day
1	55/M	24.8	13.0	11.9	16.4	14.9
2	73/M	35.6	26.7	43.2	58.4	19.5
3	58/F	40.3	29.4	15.8	33.7	40.9
4	61/M	95.4	76.9	45.9	27.1	23.1
5	62/M	24.8	26.0	62.4	25.0	16.5
6	77/F	95.0	40.0	16.2	17.5	40.3
7	48/M	61.6	50.5	22.6	18.9	15.0
8	55/F	29.0	10.5	16.9	18.9	21.7

* : 0day; no treatment of fluticasone, unit : μ g/dl

** : $P < 0.05$

포질의 당류코르티코이드 수용체에 대한 친화성 검사 시 dexamethasone과 beclomethasone-17-mono-propionate, budesonide, flunisolide보다 더 높은 것으로 나타나며, fluticasone propionate-receptor complex의 결합 반감기가 10시간 정도로써 보다 지속적이고 국소적인 효과를 나타내는 것으로 알려져 있

다¹⁸⁾. 또한 전신적인 부작용도 적은 것으로 알려져 있는데 이는 폐조직 자체내에서 대사될 뿐만 아니라, 간을 통한 일차통과 대사가 거의 이루어져 구강 생체이용률이 거의 없기 때문이다.

기관지 천식환자에서 흡입성 스테로이드의 규칙적인 사용은 백혈구의 리소솜막을 안정화시키고, 대식세

포의 침윤을 억제하며, 모세관 투과성을 감소시키고, 세포내에서 새로운 단백 합성으로 지방조절인자를 통한 류코트리엔이나 prostaglandin의 합성을 억제하는 등의 기전으로 기도의 과민성을 개선시키며 흡입성 스테로이드를 오랫동안 치료한 후에 용량을 줄여도 약 3개월 가량 유지된다고 한다¹⁻⁴⁾.

흡입성 스테로이드제제의 가장 중요한 이점은 국소적인 항염증 작용이 있으면서 전신적인 부작용이 적다는 것이다^{5,12)}. 흡입성 스테로이드 제제의 부작용은 부신 피질 기능 저하 이외에 구강 식도내의 칸디다증(9-12%)¹⁰⁾, 애성, 상기도 자극으로 인한 기침^{10,12)}, 오심, 심와부 동통¹²⁾, 그리고 알레르기 반응과 폐 호산구 증다증²²⁾ 등이 드물게 보고되어 있다. 또한 소아에게 사용하였을 때 천식 자체 때문인지 약제 때문인지 명확하지는 않으나 성장 장애를 초래한다고 하였으며¹¹⁾, 장기간 사용하면 골다공증을 초래한다고 보고하였다^{11,23,24)}. Wolther와 Pederson¹⁹⁾의 보고에 의하면 fluticasone propionate 200 μ g/day 투여군에 비해 beclomethasone dipropionate 400 μ g/day나 800 μ g/day 투여군에서 하지 성장속도가 현저히 저하됨을 발표하였고, MacKenzie등²⁶⁾은 기준치와 비교시 고용량의 fluticasone propionate를 투여하더라도 osteocalcin, pro-collagen, bone cross-linkage 등의 골 대사 비교측정치의 별다른 변화를 보이지 않는다고 보고하였다. 반면 Lundback등¹⁶⁾의 연구에 의하면 fluticasone propionate 500 μ g/day 투여군에서 beclomethasone dipropionate 1000 μ g/day 투여시 보다 인두통이 더 호발한다고 보고하였다. 이러한 흡입성 스테로이드 치료시 칸디다증과 애성 등의 구강인두 합병증은 spacer device 사용이나 투여 횟수 감량에 의해 그 빈도를 줄일 수 있다고 TooGood등¹³⁾이 보고 하였다. 어떤 환자들은 정상 폐기능을 유지하기 위하여 많은 양의 흡입성 스테로이드제제가 필요하다. 그러나 많은 양의 스테로이드제제는 효과를 증가시키지만 폐 이외의 전신적인 부작용을 일으킬 위험성은 증대된다고 할 수 있다. 저자들의 실험에서는 단기간 투여하였기 때문에 부신 피질기능에 미치는 영

양 이외에는 부작용이 나타나지 않은 것으로 사료된다.

흡입성 스테로이드가 부신 피질 기능에 미치는 영향에 관한 연구는 많은 양까지 투여하더라도 유의있는 부신의 억제를 일으키지 않는다는 보고^{5,8,9,12)}가 있는 반면 흡입성 스테로이드를 투여시 기저 코티솔 농도를 감소시킨다는 상반된 보고^{6,10,13,25)}도 있다. 부신 기능에 대한 fluticasone propionate의 영향은 Harding²⁷⁾의 보고에 의하면 경구로 16mg까지 투여와 비강으로 4000 μ g/day 투여시 혈중 코티솔과 24시간 요중 유리 코티솔 농도의 변화를 초래하지 않는다고 하였고, Dahl등²⁰⁾의 보고에 의하면 기관지 천식환자에게 fluticasone propionate 투여 농도를 100 μ g/day에서 800 μ g/day로 증가시 용량에 비례한 증상의 호전을 관찰하였으나, 용량이 증가함에도 전신적인 부작용의 발생은 증가하지 않았다고 하였다. Ayres등¹⁴⁾ 역시 흡입성 fluticasone propionate를 100 μ g/day에서 2000 μ g/day 투여시 혈중과 요중 유리 코티솔 농도의 변동을 초래하지 않음을 보고하였다. 또한 1년 이상 장기간 흡입성 fluticasone propionate를 500 μ g/day에서 1500 μ g/day씩 기관지 천식 환자에게 투여하더라도 평균 혈중 코티솔 농도가 변화하지 않음을 Fabbri등⁷⁾이 보고하였다.

저자들의 실험에서는 fluticasone propionate 500 μ g/day 투여시 혈중 코티솔과 24시간 요중 유리 코르솔의 농도는 투여전과 비교하여 유의있는 차이를 보이지 않아 Dahl등²⁰⁾, Fabbri등⁷⁾과 동일한 결과를 얻은 반면, 1000 μ g/day 투여군에서는 투여 3일과 6일에는 혈중 코티솔 농도의 감소경향을 보였고, 투여 9일 그리고 12일째는 투여전과 비교시 유의있는 감소를 보였다. 24시간 요중 유리 코티솔 농도 또한, 투여 6일과 9일에는 감소경향을 보였고, 투여 3일 그리고 12일에는 유의있는 감소를 보였다. 이는 앞선 Harding²⁷⁾, Ayres등¹⁴⁾, Fabbri등⁷⁾, Dahl등²⁰⁾의 보고와 다른 결과로서 단기간, 고용도의 fluticasone propionate 투여시 시상하부-뇌하수체-부신축을 부분적으로 억압할 수 있다는 결론을 얻을 수 있었다.

이러한 차이점의 원인으로 여러가지를 고려할 수 있는데, Prahl³⁴⁾의 연구에서 결론지었던 스테로이드 대상에 대한 개인간의 차이 혹은 동양인과 서양인, 즉 종족간의 차이가 있을 수 있고, 이외에 실험 대상의 크기, 약제 투여기간의 차이등을 들 수 있다. 따라서 fluticasone propionate가 시상하부-뇌하수체-부신축에 미치는 영향에 대하여는 앞으로는 더 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

스테로이드제제는 기관지 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환 환자치료에 매우 효과적으로 항염작용, 기관지내 과민 반응 억제 및 기타 면역학적인 기전으로 작용한다. 그러나 부신피질 기능억제, 쿠싱 증후군, 골다공증 등의 전신적 부작용으로 인해 그 사용 범위가 제한되어 왔다. 1970년대 초반부터 고도의 국소적 작용을 갖는 흡입성 스테로이드제제가 천식 치료에 활발히 이용되고 있으나 이 약물 투여에 따른 기저 코티솔 농도에 미치는 영향에 대해서는 아직도 논란이 많다. 이에 저자들은 최근에 개발된 강력한 흡입성 스테로이드제제인 fluticasone propionate의 시상하부-뇌하수체-부신축에 미치는 영향을 알아보고자 기관지천식과 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 하여, 단기간 투여용량에 따른 fluticasone propionate의 기저 코티솔 농도에 미치는 영향을 관찰하였다.

방 법 :

1993년 7월부터 1997년 3월까지 전북대학교 병원 내과에 입원치료한 기관지 천식과 만성 폐쇄성 폐질환 환자를 대상으로 하였다. 환자는 흡입성 fluticasone propionate 투여전 최소한 10일 동안 어떠한 종류의 스테로이드도 투여하지 않았고, 치료기간 12일 동안 하루에 500 μ g과 1000 μ g을 Metered Dose Inhaler(MDI) 방법으로 투여하였다. Fluticasone propionate의 투여전과 투여후 3일, 6일, 9일 및 12일째 오전 8시에 혈청 코티솔을 측정하였고, 이와

동시에 24시간 소변을 채취하여 요중 유리 코티솔 농도를 측정하였다.

결 과 :

500 μ g/day 투여군에서는 투여하기 전의 혈청 및 24시간 요중 유리 코티솔 농도는 투여기간 및 투여 후와 비교시 변화를 보이지 않았다.

1000 μ g/day 투여군에서는 혈청 코티솔 농도는 투여 9일 그리고 12일째 ($p < 0.05$). 24시간 요중 유리 코티솔 농도는 투여 3일 그리고 12일째 유의있는 감소($p < 0.05$)를 보였으며, 전반적으로 투여전과 비교시 투여기간에 따른 혈청 및 24시간 요중 유리 코티솔 농도의 감소를 보였다.

결 론 :

이상의 결과로, 단기간 하루 500 μ g의 fluticasone propionate 투여는 내인성 코르티솔 생산에 영향을 주지 않지만, 하루 1000 μ g의 fluticasone propionate 투여는 내인성 코르티솔 생산에 유의한 영향을 미치는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Jenkins CR, Woolcock AJ : Effect of prednisone and beclomethasone dipropionate on airway responsiveness in asthma : a comparative study. *Thorax* 43 : 378, 1998
2. Kraan CR, Koeter GH, van der Mark TW : Dosage and time effects of budesonide on asthmatic hyperreactivity. *Am Rev Respir Dis* 137 : 44, 1988
3. Ryan G, Latimer KM, Juniper EF, Roberts RS, Hargreave FE : Effect of beclomethasone dipropionate on bronchial responsiveness to histamine in control on steroid-dependent asthma. *J Allergy Clin Immunol* 75 : 25, 1985
4. Woolcock AJ, Yan K, Salome CM : Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long term management of asthma. *Clin Allergy*

18 : 165, 1988

5. Morrow BH, Storey G, George WHS : Beclomethasone dipropionate : A new steroid aerosol for the treatment of allergic asthma. *Br Med J* 1 : 585, 1972
6. Holt PR, Lowndes DW, Smithies E, Dixon GT : The effects of an inhaled steroid on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis which tests should be used? *Clin Exe Allergy* 20 : 145, 1990
7. Fabbri L, Burge PS, Croonenborgh L, Warlies F, Weeke B : Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Throax* 48 : 817, 1993
8. Ryrfeldt A, Andersson P, Edsbacker S, Tonnessen M, Davis D, Paucods R : Pharmacokinetics and metabolism of budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Disease* 122 : 86, 1982
9. Bisgaard H, Pedersen S, Nielsen MD, Osterballe O : Adrenal function in asthmatic children treated with inhaled budesonide, a selective glucocorticoid. *Eur J Respir Disease* 122 : 86, 1982
10. Boe J, Rosenhall L, Alton M, Carlsson LG, Carlsson U, Hermansson BA, Hetta L, Kiviloog J, Karlson BW, Lundbeck B, Martinson JE, Nemcek V : Comparison of dose-dependent effects of inhaled beclomethasone dipropionate and budesonide in the management of asthma. *Allergy* 44 : 349, 1989
11. Priftis K, Milner AD, Conway E, Honour JW : Adrenal function in asthma. *Arch Dis Child* 65 : 838, 1990
12. Smith MJ, Hodson ME : High-dose beclomethasone inhaler in the treatment of asthma. *Lancet* 265, 1983
13. Toogood JH : Complications of topical steroid therapy for asthma. *Am Rev Respir Dis* 141 (suppl) : 89, 1990
14. Ayres JG, Harris TAJ, Bateman ED, Lundback B : The effects of fluticasone propionate 1mg and 2mg daily and budesonide 1.6mg daily in severe asthmatics. (Abstract) *Throax*. 1994
15. Langdon CG, Thompson J : Fluticasone propionate : a comparison with budesonide in adult asthmatic patients. Abstract 1232. *Eur Respir J* 5(suppl.15) : 368, 1992
16. Lundback B, Alexander M, Day J, Hebert J, Holzer R, Van Uffelen R, Kesten S, Jones AL : Evaluation of fluticasone propionate (500 µg/day) administered either as dry powder via a Disk inhaler and compared with beclomethasone dipropionate (1000 µg/day) administered by pressurized inhaler. *Respir Med* 87 : 609, 1993
17. Meltzer EO, Kelch MJ, Orgel HA : Effects of dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, budesonide, to control moderate to severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 140 : 624, 1989
18. Rehder S, Wurthwein G, Rohdewald P : Fluticasone propionate, a topically applied glucocorticoid with high intrinsic activity. Abstract 932. *Eur Respir J* (suppl.14) : 444, 1991
19. Wolthers OD, Pedersen S : Short term growth during treatment with inhaled fluticasone propionate and beclomethasone dipropionate. *Arch Dis Child* 68 : 673, 1993
20. Dahl R, Lundback B, Malo J-L, Mazza JA, Markku M : A dose-ranging study of fluticasone propionate in adult patients with moderate asthma. *Chest* 104 : 1352, 1993
21. Phillips GH : Structure-activity relationships of topically active steroids : the selection of

- fluticasone propionate. *Respir Med* 84(suppl. A) : 19, 1990
22. Hall TG, Kasik JE, Bedell Gn, Burns Schaiff RA : The efficacy of inhaled beclomethasone in chronic obstructive airway disease. *Pharmacotherapy* 9 : 232, 1989
 23. Littlewood JM, Jonsen AW, Edward PA, Littlewood AE : Growth retardation in asthmatic children treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Lancet* 115, 1988
 24. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Asthma : *Clin Exe Allergy* 22(suppl)1 : 34, 1992
 25. Smith MJ, Hodson ME : Effects of long term inhaled high dose beclomethasone dipropionate on adrenal function. *Thorax* 38 : 676, 1983
 26. MacKenzie CA, Wales JKH : Clinical experience with inhaled fluticasone propionate-childhood growth. Abstract 0621. *Eur Respir J* 6(suppl. 17) : 262, 1993
 27. Harding SM : The human pharmacology of futicasone propionate, *Respir Med* 84(suppl. A) : 25, 1990
 28. Booth H, Gardiner PV, Ward C, Walls A, Hendrik DJ : Effect of fluticasone propionate on airway inflammation as assessed by bronchoalveolar lavage(BAL). Abstract P1867. *Eur Respir J* 6(suppl.17) : 584, 1993
 29. Chervinsky P, Bronsky E, Dockhorn R, LaForce C, Noonan M : Fluticasone propionate aerosol in asthma. Abstract 464. *J Allergy Clin Immunol* 87 : 255, 1991
 30. Mendella LA, Manfreda J, Waren CPW, Anthonisen NR : Steroid response in stable chronic obstructive. *Ann Intern Med* 96 : 17, 1982
 31. Schleimer RP : The mechanisms of smtiinflamatory steroid action in allergic disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 25 : 381, 1985
 32. Malo JL, Caritier A, Merland N, Ghezzi H, Burek A, Morris J, Jennings H : Four-times-a dosing frequency is better than a twice-a-day regimen in subjects requiring a high-dose inhaled steroid, budesonides, to control moderate to severe asthma. *Am Rev Respir Dis* 140 : 624, 1989
 34. Prahl P : Adrenacortical supression following treatment with beclomethasone and budesonide. *Clin Exe Allergy* 21 : 145, 1991
-