

# TERAPIA

---

REPRINT Z NR. 4, z. 2 (287), KWIECIEŃ 2013

*Prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak*

**Glikokortykosteroidy wziewne,  
astma, POChP, osteoporoza  
i niedobory witaminy D<sub>3</sub> –  
niebezpieczne związki?**

# Glikokortykosteroidy wziewne, astma, POChP, osteoporoza i niedobory witaminy D<sub>3</sub> – niebezpieczne związki?

## Inhaled glucocorticosteroids in asthma, COPD, osteoporosis and vitamin D<sub>3</sub> deficiency – unsafe associations?

### Summary

Nowadays, inhaled glucocorticosteroids (inhGCS) are major asthma treatment. According to current GOLD 2013 guidelines, they will be more frequent utilized in COPD. InhGCS have relatively high safety index according to CRT data. Patient-assessed safety profile is low and often they try to avoid be treated with steroids. On the other hand several papers suggested that osteopenia and osteoporosis are relatively frequent comorbidities in COPD patients. Several studies confirmed the important role vitamin D<sub>3</sub> in inflammation control either in asthma or in COPD. In this paper we have reviewed data related to adverse events connected with inhGCS treatment. Taken together it is important to check for comorbidities in obstructive airway diseases and think about vitamin D<sub>3</sub> supplementation in patients with asthma and COPD.

**Keywords:** asthma, COPD, vitamin D<sub>3</sub>, dietary supplements.

**Słowa kluczowe:** astma, POChP, witamina D<sub>3</sub>, suplementy diety.

**Prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak**  
**Zakład Immunopatologii,**  
**Katedra Alergologii, Immunologii i Dermatologii**  
**Uniwersytetu Medycznego w Łodzi**  
**Kierownik Zakładu:**  
**prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak**

**B**ez wątplenia wziewne glikokortykostereoidy (wGKS) są najważniejszymi lekami przeciwzapalnymi kontrolującymi astmę oskrzelową. Fakt, że są stosowane wziewnie (*de facto* miejscowo) powoduje, że ich działania niepożądane są potencjalnie niewielkie. Mimo faktu, że współczesne wGKS wydają się nie posiadać wielu działań niepożądanych, średnio realizujemy nie więcej niż jedną na trzy wypisane recepty na wGKS. Dlaczego tak się dzieje? Czy wGKS rzeczywiście są tak bezpieczne? Czy są całkowicie bezpieczne? Jak ma się ich stosowanie do ryzyka chorób towarzyszących astmie czy POChP? Co ze stężeniami i rolą witaminy D<sub>3</sub> u chorujących na astmę? Na co powinniśmy zwrócić uwagę, stosując te leki? Czy warto polecać chorym stosującym wGKS suplementy diety? Na te i na inne pytania spróbujemy odpowiedzieć w niniejszym artykule.

## Dawka ekspozycyjna wziewnych glikokortykosteroidów

Wziewne glikokortykosteroidy są stosowane od 1968 r. W ciągu lat ich stosowania przeciętna dawka wGKS zmniejszyła się o ok. 30–50%. Aby utrzymać znaczenie leków wziewnych w leczeniu astmy i zachować wpływ leczenia wziewnego na utrzymanie kontroli choroby, do wGKS dodajemy dziś długo działające beta-mimetyki, w niektórych krajach krótko działające beta-mimetyki. Często taka terapia jest stosowana w jednym inhalatorze. W niedługim czasie do leczenia astmy oskrzelowej wejdą leki zawierające obok wGKS także LABA + LAMA (terapia trójlekowa). Z podobną strategią spotkamy się wkrótce w leczeniu POChP. Jednocześnie do postępowania w leczeniu astmy weszły i będą wchodzić coraz bezpieczniejsze wGKS, jak cyklezonid i furoinian mometazonu. Stosowanie leków w kombinacji, dzięki zjawisku kodepozycji i synergii, pozwala na obniżenie dawki wGKS przy utrzymaniu kontroli choroby i co najmniej krótkookresowym zmniejszeniu liczby zaostrzeń. O ile w astmie dawki wGKS ulegają stopniowemu zmniejszeniu, to w leczeniu POChP stosujemy wysokie dawki tych leków u coraz większej grupy pacjentów. Warto podkreślić, że zarówno zmniejszanie dawek wGKS, jaki i wprowadzenie do terapii nowych, udoskonalonych cząsteczek o potencjalnie większym bezpieczeństwie systemowym nie ma wpływu na panującą wśród pacjentów steroidofobię. Obecnie chorujący na astmę przyjmują zaledwie 33–42% zapisanych dawek (1–3). Nie ma danych dotyczących przestrzegania zaleceń lekarskich w leczeniu glikokortykosteroidami alergicznego nieżyty nosa czy przewlekłych zapaleń zatok. Niemniej jednak z doświadczenia klinicznego wiemy, że *compliance* w tych terapiach jest jeszcze niższy, mimo potencjalnie znacznie większego bezpieczeństwa.

## Miejscowe działania niepożądane wGKS

### Chrypka

Działania miejscowe wGKS są związane z depozycją leku wraz z nośnikiem w obrębie jamy ustnej, gardła i krtań. Typowym objawem związanym ze stosowaniem wGKS (szczególnie w wysokich dawkach) jest chrypka, która zmusza chorego do zmiany leku lub zaprzestania stosowania leków wziewnych. Może pojawić się podczas stosowania dowolnego leku wziewnego, zarówno

<b>Tabela 1. Dawki najczęściej stosowanych wGKS</b>			
<b>wGKS</b>	<b>Dawka (µg)</b>		
	<b>Mała</b>	<b>Średnia</b>	<b>Duża</b>
BDP-CFC	200–500	> 500–1000	> 1000–2000
BDP-HFA	100–250	> 250–500	> 500–1000
BUD-DPI*	200–400	> 400–800	> 800–1600
CIC-HFA*	80–160	> 160–320	> 320–1280
FLU-DPI	100–250	> 250–500	> 500–1000
MOM*	200	≥ 400	≥ 800

BDP – dipropionian beklometazonu; BUD – budezonid; CIC – cyklezonid; FLU – propionian flutikazonu; MOM – furoinian metometazonu; CFC – chlorofluorokarbon; HFA – hydrofluoroalkan; DPI – inhalator proszkowy  
 \*Preparat zaakceptowano do stosowania raz na dobę u chorych z łagodną postacią astmy

w proszku, inhalatorze ciśnieniowym, jak i w roztworze do nebulizacji. Zwykle mija po zmniejszeniu dawki, zmianie leku lub inhalatora (4).

#### **Miopatia posteroïdowa mięśni krtani**

W rzadkich sytuacjach wGKS są przyczyną zaburzeń funkcjonowania mięśni krtani. To działanie niepożądane jest zwykle związane ze stosowaniem wysokich dawek wGKS. Mija po zmniejszeniu dawki, zastosowaniu innego preparatu wGKS lub zmianie inhalatora na inny, zawierający inny nośnik (4).

#### **Grzybice jamy ustnej, gardła i krtani**

Grzybice występują stosunkowo często u pacjentów stosujących wysokie dawki glikokortykosteroidów (przekraczające 2000 BDP [dipropionianu beklometazonu]), przede wszystkim w sytuacjach, w których występują inne czynniki ryzyka. Należą do nich: podeszły wiek, stosowanie doustnych GKS, antybiotyków lub leków immunosupresyjnych. Również nieprawidłowa technika przyjmowania leku może wpływać na rozwój grzybic. W większości przypadków są to łagodnie przebiegające zakażenia drożdżami, rzadziej innymi gatunkami grzybów. Zmniejszenie dawki GKS, zmiana preparatu lub inhalatora oraz równoległe leczenie przeciwgrzybicze są zwykle wystarczające do uzyskania poprawy (5).

#### **Profilaktyka miejscowych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem wGKS**

Do profilaktyki działań niepożądanych wGKS należą:

- dobór dawki do stopnia ciężkości astmy (przy rozpoczynaniu terapii) i do stopnia kontroli choroby (przy wdrożonym już leczeniu);
- wybór odpowiedniego leku (cząsteczki) (6);
- dobór inhalatora;
- zalecenie płukania ust i wyplukiwania ich zawartości po zażyciu leku;
- dość naturalnym podejściem wydaje się zalecenie choremu suplementacji deficytowych składników (np. witamin działających na nabłonki jamy ustnej: A i E).

#### **Ogólnoustrojowe działania niepożądane wGKS**

##### **Supresja osi podwzgórze-przysadka-nadnercza (HPA)**

Dane z wielu badań oraz metaanaliz wskazują, że stosowane wziewnie GKS po przekroczeniu dawki dobowej 400 µg BDP (lub ekwiwalentu) powodują pojawienie się supresji endogennej kortyzolu u dzieci. Możliwe jest także upośledzenie wytwarzania endogennej kortyzolu poniżej wyżej wymienionej dawki, niemniej jednak dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących mniejszych dawek nie są tak jednoznaczne. U dorosłych dawki wywołujące supresję osi HPA wynoszą 800 µg/dobę dla budezonidu (BUD), 750 µg/dobę dla propionianu flutikazonu i > 1000 µg BDP/dobę. Jak widać, dawki te są nierzadko używane przez nas podczas leczenia zaostrzeń astmy i w terapii POChP. Nieco rzadziej są stosowane w praktycznym leczeniu astmy oskrzelowej dobrze kontrolowanej. Stosunkowo najbezpieczniejszy jest cyklezonid, który nie wywołuje supresji wytwarzania endogennej kortyzolu nawet w dawkach przekraczających dawki wysokie (5). Także metometazon stosowany raz dziennie w dawce do 400 µg/dobę nie wywołuje tego zjawiska. Należy podkreślić, że oś HPA jest wrażliwa na porę doby, w której przyjęty był lek. Największa supresja występuje podczas przyjmowania wGKS o godzinie 3 rano, najmniejsza, gdy lek jest stosowany w godzinach popołudniowych. Ma to duże znaczenie w przypadku leczenia zaostrzeń oraz podczas przyjmowania leków raz dziennie (7). By ułatwić czytelnikowi porównanie dawek najczęściej stosowanych wGKS, przedstawiono je w tabeli 1.

##### **Zmniejszenie gęstości mineralnej kości**

Wpływ wGKS na gęstość mineralną kości był wielokrotnie badany. Z uzyskanych danych można wyciągnąć wniosek, że dawki dobowe (stosowane przewlekłe) przekraczające 800 µg BDP/dobę powodują zmniejszenie gęstości mineralnej kości. Podobnie stosowanie BUD w dawce przekraczającej 800 µg/dobę przewlekłe powoduje istotne zmniejszenie gęstości mineralnej kości. U dzieci dane pochodzące z wielu badań są znacząco mniej wiarygodne. Niemniej jednak wydaje się, że dawki nie przekraczające 400 µg/dobę BDP (lub ekwiwalentu) są bezpieczne u dzieci i nie wpływają na gęstość mineralną kości.

Nieco inaczej wygląda sytuacja ryzyka osteoporozy u pacjentów chorujących na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, gdzie pierwotnie występująca (nie związana z leczeniem) osteoporoza należy do najczęstszych chorób towarzyszących. Co ciekawe, osteoporoza występuje nawet u chorych w średnim wieku nie stosujących przewlekle wGKS oraz u pacjentów z niewielką liczbą zaostżeń. Etiopatogeneza utraty gęstości mineralnej kości w POChP jest złożona. Składa się na nią:

- starszy wiek pacjentów;
- palenie tytoniu (samo w sobie jest niezależnym czynnikiem osteopenii i osteoporozy);
- nasilenie stresu oksydacyjnego;
- duże nasilenie zapalenia ogólnoustrojowego;
- niska aktywność fizyczna związana z ciężkością choroby;
- stosowanie doustnych lub parenteralnych GKS;
- leczenie wysokimi dawkami wGKS;
- płeć żeńska;
- okres pomenopauzalny u kobiet.

Warto podkreślić, że z danych epidemiologicznych wynika, że ubytek parametrów wentylacyjnych dobrze koreluje ze spadkiem gęstości mineralnej kości. Jedna trzecia kobiet z ciężkim POChP cierpi na osteoporozę, a prawie wszystkie mają osteopenię. Nawet w stopniu II POChP według GOLD na osteopenię cierpi 57% kobiet, a ponad 1/5 choruje na osteoporozę. Osteoporoza i osteopenia nieco rzadziej dotyka mężczyzn chorujących na POChP niż kobiety. Niemniej jednak ryzyko osteoporozy u mężczyzn chorujących na POChP wzrasta ok. 3-krotnie w porównaniu ze zdrową populacją. U mężczyzn chorujących na ciężkie POChP osteoporoza występuje z częstością przekraczającą 11%, a osteopenia pojawia się u 60% pacjentów. Jednoznaczne określenie wpływu terapii kombinacją wGKS + LABA na ryzyko osteopenii i osteoporozy jest trudne, ponieważ leki te zwiększają ryzyko osteopenii, ale jednocześnie zmniejszają nasilenie zapalenia zarówno lokalnego, jak i systemowego, umożliwiają redukcję liczby zaostżeń i w efekcie zmniejszają ekspozycję na doustne GKS. Poprawiają też parametry wentylacyjne i umożliwiają większą aktywność fizyczną, co z kolei ma korzystny wpływ na utrzymanie i/lub poprawę gęstości mineralnej kości.

### Zaćma

Dane dotyczące ryzyka zaćmy związanej ze stosowaniem wGKS pochodzą z niewielkiej liczby badań klinicznych i wskazują na istnienie znacznego ryzyka zaćmy przy stosowaniu dawek wGKS przekraczających 1000 µg/dobę flutikazonu lub ekwiwalentu.

### Niedobory witaminy D<sub>3</sub> w astmie i POChP

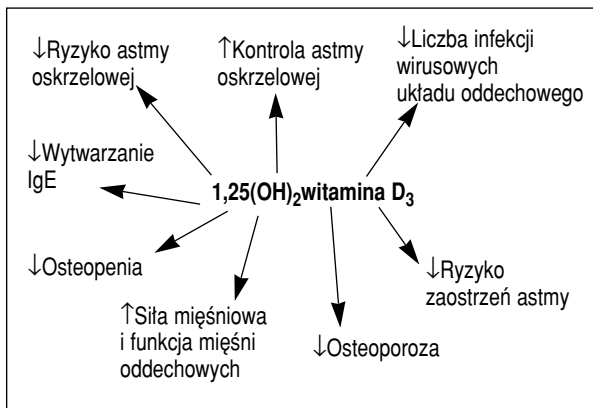
Aktywna postać witaminy D<sub>3</sub> (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) spełnia wiele funkcji biologicznych związanych nie tylko z metabolizmem kostnym, ale także z odnową nabłonków i odpowiedzią immunologiczną (8–10). Należą do nich:

- odnowa i różnicowanie nabłonka dróg oddechowych;
- modulacja aktywności przeciwwakażnej nabłonków dróg oddechowych;
- zwiększenie właściwości przeciwbakteryjnych makrofagów, ale zmniejszenie ekspresji receptorów TLR na ich powierzchni;

- zwiększenie aktywności cytotoksycznej komórek NK;
- zmniejszenie wytwarzania IgE przez komórki tuczne oraz zmniejszenie nacieku zapalnego eozynofilowego;
- znaczące zmniejszenie wytwarzania prozapalnych cytokin przez limfocyty T, zwiększenie ekspresji receptorów TLR na ich powierzchni;
- zmniejszenie aktywacji komórek dendrytycznych.

Jak widać, aktywna postać witaminy D<sub>3</sub> ma duże znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania odpowiedzi immunologicznej wrodzonej i nabytej. Jednocześnie wykazuje właściwości hamujące zapalenie alergiczne. Dane z wielu prac opublikowanych w ciągu ostatnich lat wskazują na istotnie niższe stężenia aktywnych metabolitów witaminy D<sub>3</sub> u dzieci i dorosłych chorujących na wiele chorób o etiologii zapalnej (astma, ANN, łuszczyca, atopowe zapalenie skóry i inne) (10–13). Również osoby zdrowe, ale posiadające cechę atopii, miały istotnie niższe stężenia IgE w porównaniu z osobami zdrowymi, ale nie-atopowymi (14). Co ciekawe, także wysokie stężenie całkowitego IgE w surowicy korelowało z niskim stężeniem aktywnego metabolitu witaminy D<sub>3</sub>. Stężenia witaminy D<sub>3</sub> poniżej 15 ng/ml były związane z wysokim ryzykiem uczulenia na orzechy (iloraz szans 2,39), ambrozję (1,83) i dąb (4,75) (15). Tak więc bez wątpienia witamina D<sub>3</sub> ma duże znaczenie w modulowaniu odpowiedzi alergicznej na alergeny i powstawaniu ryzyka uczuleń. Według niektórych publikacji witamina D<sub>3</sub> umożliwia też zmniejszenie całkowitej dawki wGKS (właściwości oszczędzające dawkę glikokortykosteroidów) (16). Jednak część badań nie potwierdza istnienia tego korzystnego zjawiska. Dane z suplementacji witaminą D<sub>3</sub> kobiet ciężarnych wskazują na fakt, iż dzieci kobiet, które taką suplementację otrzymywały, miały o 50% mniej świstów, niż dzieci matek bez suplementacji (17). Co ciekawe, dzieci matek z wysokimi lub bardzo wysokimi stężeniami witaminy D<sub>3</sub> w surowicy miały wysokie ryzyko zachorowania na AZS lub astmę (18). Tak więc prawdopodobnie suplementacja witaminą D<sub>3</sub> powinna być prowadzona bardzo ostrożnie. Warto jednak podkreślić, że ostatnie publikacje wskazują na wyraźny związek niskich stężeń witaminy D<sub>3</sub>, głównie u dorosłych pacjentów, ze złą lub bardzo złą kontrolą astmy (19). Pozostaje do wyjaśnienia znacząca rola w tym zakresie wziewnych lub doustnych GKS i innych czynników wpływających na metabolizm witaminy D<sub>3</sub> (np. ekspozycji na czynne lub biernie palenie, brak aktywności fizycznej).

Dane dotyczące znaczenia witaminy D<sub>3</sub> w POChP są mniej liczne niż w astmie. W większości badań nie wzięto pod uwagę bardziej zaawansowanego wieku i zdecydowanie bardziej nasilonego zapalenia tkankowego w POChP niż w astmie. Dziś wiemy, że większość chorujących na POChP ma niedobory witaminy D<sub>3</sub>. W części prac niedobory witaminy D<sub>3</sub> korelują z ciężkością choroby. W wielu publikacjach pojawiają się dane wskazujące na związek niedoborów witaminy D<sub>3</sub> z liczbą zaostżeń POChP, ich ciężkością. Są też dane wskazujące na bezpośredni związek witaminy D<sub>3</sub> z siłą mięśniową mięśni oddechowych oraz intensywnością nacieku zapalnego u pacjentów chorujących na POChP (20–23). Pojawily się także pierwsze badania wskazujące na skuteczność interwencji związanych z suplementacją witaminy D<sub>3</sub> u pacjentów z POChP (24,25).



Rycina 1. Rola witaminy D<sub>3</sub> w chorobach obturacyjnych

### Suplementy w leczeniu astmy i POChP

Jak widać z niniejszego artykułu, uzupełnianie witaminy D<sub>3</sub> u osób chorujących na astmę i POChP, szczególnie u pacjentów przyjmujących glikokortykosteroidy, może mieć duże znaczenie. Podobnie suplementy zawierające obok umiarkowanych dawek witaminy D<sub>3</sub> również antyutleniacze, wybiatacze wolnych rodników oraz witaminy poprawiające odnowę nabłonka oskrzelowego (A, E, K) mogą mieć duże znaczenie w kontroli astmy i opanowaniu POChP. Ich stosowanie może potencjalnie zwiększyć bezpieczeństwo wGKS, a na pewno poprawi współpracę pacjentów w leczeniu chorób obturacyjnych lekami wziewnymi. Oczywiście pod warunkiem poświęcenia wystarczającej ilości czasu na wytłumaczenie choremu, jak ważne jest stosowanie zalecanej terapii. Zaproponowanie pacjentom stosującym steroidy wziewne rozsądnej kombinacji składników aktywnych w nowoczesnej formie, obok podstawowego, ale często lekceważonego przez chorych, zalecenia płukania jamy ustnej i gardła po inhalacji, może przynieść zaskakująco pozytywne rezultaty w zmniejszeniu u nich lęku przed steroidami.

Piśmiennictwo:

1. Muraki M. i wsp.: Annual change of respiratory functions in adult patients with asthma: the potential of antiasthma treatments for many years to repair irreversible changes of the airway. *J Asthma* 2010, 47 (9): 978–985.
2. Chuchalin A.G. i wsp.: Safety and tolerability of indacaterol in asthma: a randomized, placebo-controlled 28-day study. *Respir Med* 2007, 101 (10): 2065–2075.
3. Berger W.E.: Paediatric pulmonary drug delivery: considerations in asthma treatment. *Expert Opin Drug Deliv* 2005, 2 (6): 965–980.

4. Ivanova J.I. i wsp.: Adherence to inhaled corticosteroid use and local adverse events in persistent asthma. *Am J Manag Care* 2008, 14 (12): 801–809.
5. Craig T.: The safety profile of ciclesonide in the treatment of persistent asthma. *Allergy Asthma Proc* 2009, 30 (3): 315–324.
6. Szefer S. i wsp.: Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest* 2005, 128 (3): 1104–1114.
7. Frauman A.G.: An overview of the adverse reactions to adrenal corticosteroids. *Adverse Drug React Toxicol Rev* 1996, 15 (4): 203–206.
8. Pfeffer P.E., Hawrylowicz C.M.: Vitamin D and lung disease. *Thorax* 2012, 67 (11): 1018–1020.
9. Tse S.M. i wsp.: Corticosteroid use and bone mineral accretion in children with asthma: effect modification by vitamin D. *J Allergy Clin Immunol* 2012, 130 (1): 53–60.e4.
10. Back O. i wsp.: Does vitamin D intake during infancy promote the development of atopic allergy? *Acta Derm Venereol* 2009, 89 (1): 28–32.
11. Tolppanen A.M. i wsp.: Prospective Association of 25-Hydroxyvitamin D3 and D2 with Childhood Lung Function, Asthma, Wheezing, and Flexural Dermatitis. *Epidemiology* 2013 Mar, 24 (2): 310–319.
12. Yamanaka K.I. i wsp.: 1,24-Dihydroxyvitamin D(3) (tacalcitol) prevents skin T-cell infiltration. *Br J Dermatol* 2010, 162 (6): 1206–1215.
13. Schaubert J., Gallo R.L.: The vitamin D pathway: a new target for control of the skin's immune response? *Exp Dermatol* 2008, 17 (8): 633–639.
14. Hypponen E. i wsp.: Serum 25-hydroxyvitamin D and IgE – a significant but nonlinear relationship. *Allergy* 2009, 64 (4): 613–620.
15. Sharief S. i wsp.: Vitamin D levels and food and environmental allergies in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 2005?2006. *J Allergy Clin Immunol* 2011, 127 (5): 1195–1202.
16. Searing D.A. i wsp.: Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. *J Allergy Clin Immunol* 2010, 125 (5): 995–1000.
17. Camargo C.A. Jr i wsp.: Cord-blood 25-hydroxyvitamin D levels and risk of respiratory infection, wheezing, and asthma. *Pediatrics* 2011, 127 (1): e180–187.
18. Gale C.R. i wsp.: Maternal vitamin D status during pregnancy and child outcomes. *Eur J Clin Nutr* 2008, 62 (1): 68–77.
19. Korn S. i wsp.: Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. *Respir Res* 2013, 14 (1): 25.
20. Jackson A.S. i wsp.: Vitamin D and skeletal muscle strength and endurance in COPD. *Eur Respir J* 2013, 41 (2): 309–316.
21. Banerjee A., Panettieri R. Jr: Vitamin D modulates airway smooth muscle function in COPD. *Curr Opin Pharmacol* 2012, 12 (3): 266–274.
22. Gold D.R., Manson J.E.: Severe vitamin D deficiency: a prerequisite for COPD responsiveness to vitamin D supplementation? *Ann Intern Med* 2012, 156 (2): 156–157.
23. Shaheen S.O. i wsp.: Relationship of vitamin D status to adult lung function and COPD. *Thorax* 2011, 66 (8): 692–698.
24. Bjerk S.M. i wsp.: Supplemental vitamin D and physical performance in COPD: a pilot randomized trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013, 8: 97–104.
25. Hornikx M. i wsp.: Vitamin D supplementation during rehabilitation in COPD: a secondary analysis of a randomized trial. *Respir Res* 2012, 13: 84.

**TERAPIA**

**Redaktor naczelny:** prof. dr hab. n. med. Tadeusz Tołłoczko

**Redaktor tematyczny nr. 4,2/2013:** prof. dr hab. n. med. Rafał Pawliczak

**Dyrektor ds. publikacji:** Barbara Milczarek, tel. 22 335 97 43

**Kolportaż i prenumerata:** Anna Mazurek, tel. 22 335 97 22, 25; e-mail: [distribution@warsawvoice.pl](mailto:distribution@warsawvoice.pl)

**Wydawca:** WARSAW VOICE S. A.

**Adres redakcji:** ul. Księcia Janusza 64, 01-452 Warszawa, tel. 22 335 97 43, 335 97 44, fax 22 335 97 50, 335 97 10

**e-mail:** [terapia@warsawvoice.pl](mailto:terapia@warsawvoice.pl); <http://www.terapia.com.pl>

**Druk Drukarnia „Print”,** ul. Ołówkowa 6, 05-800 Pruszków

*Redakcja nie ponosi odpowiedzialności za treść ogłoszeń. Wszystkie prawa zastrzeżone*

ISSN 1230-3917

NOWY PRODUKT

lekam  
Oddychaj

AdCort  
suplement diety

DMUCHAJ NA ZIMNE

**Skład preparatu AdCort:**

- Witamina D3
- Witamina A
- Witamina E
- Witamina K1
- Diosmina
- Rutyna
- Kwas hialuronowy
- Ekstrakt z owoców żurawiny
- Asparagininian ornityny



**AdCort** jest nowoczesnym, wieloskładnikowym preparatem, którego składniki pomagają w utrzymaniu prawidłowego stanu błon śluzowych (**w tym błon śluzowych w płucach**), zdrowia skóry (witamina A) oraz zdrowych kości (witaminy D i K). Witamina E pomaga w ochronie komórek przed stresem oksydacyjnym.

**Zalecana do spożycia dzienna porcja preparatu:** 1 kapsułka miękka dziennie.