

Izabela Kupryś-Lipińska, Piotr Kuna

Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny nr 1 im. N. Barlickiego w Łodzi,
 Uniwersytet Medyczny w Łodzi
 Kierownik: prof. dr hab. med. Piotr Kuna

Miejsce cyklezonidu w terapii astmy oskrzelowej

Role of ciclesonide in asthma therapy

Abstract

Ciclesonide is a modern inhaled corticosteroid registered for asthma treatment. It is delivered as an inactive prodrug and undergoes conversion to an active metabolite in the lungs. Ciclesonide has been formulated as an aerosol solution in a metered dose inhaler with hydrofluoralkane which characterizes a high deposition rate over 50%. Lots of clinical trials show that ciclesonide is effective in asthma control in a wide range of doses from 40 to 1280 $\mu\text{g}/\text{day}$ in a dose-dependent manner. It reduces the need for systemic corticosteroids. Due to the unique pharmacokinetics, ciclesonide has a favorable safety profile both in the low and in the high doses. It is recommended by GINA in every case when the glucocorticosteroids are indicated, as a drug with reduced local and systemic side effects. This article is a review of clinical trials on efficacy and safety of ciclesonide as the resume of authors' clinical experience.

Key words: asthma control, ciclesonide, efficacy, safety

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 37–43

Streszczenie

Cyklezonid jest nowoczesnym wziewnym glikokortykosteroidem do terapii astmy oskrzelowej. Stosowany jest w formie proleku, który jest przekształcany w aktywny metabolit w nabłonku dróg oddechowych. Cyklezonid jest podawany za pomocą inhalatora ciśnieniowego HFA o wysokim stopniu depozycji płucnej, powyżej 50%. W wielu badaniach klinicznych wykazano jego wysoką skuteczność w kontroli astmy w szerokim zakresie stosowanych dawek (od 40 do 1280 $\mu\text{g}/\text{d.}$). Cyklezonid wykazuje zależność dawka–odpowiedź, zmniejsza zapotrzebowanie na doustne glikokortykosteroidy. Dzięki unikalnym właściwościom farmakokinetycznym jest bezpieczny i dobrze tolerowany zarówno w małych, jak i dużych dawkach. Cyklezonid jest rekomendowany przez ekspertów GINA do stosowania u chorych ze wskazaniami do terapii wziewnymi glikokortykosteroidami jako lek powodujący mniej miejscowych objawów ubocznych, o ograniczonym działaniu ogólnoustrojowym. W niniejszym artykule dokonano przeglądu badań klinicznych nad skutecznością i bezpieczeństwem cyklezonidu oraz podsumowano doświadczenia kliniczne autorów z tym lekiem.

Słowa kluczowe: kontrola astmy, cyklezonid, skuteczność, bezpieczeństwo

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 37–43

Glikokortykosteroidy wziewne (wGKS) mają silnie ugruntowaną pozycję w terapii przewlekłej astmy — są uważane za najskuteczniejsze leki przeciwzapalne i stanowią podstawę leczenia tej choroby [1]. Podkreśla się ich skuteczność w opanowywaniu objawów astmy, poprawie czynności płuc, kontrolowaniu zapalenia dróg oddechowych,

zmniejszaniu nadreaktywności oskrzeli, poprawie jakości życia, zapobieganiu zaostrzeniom astmy i zmniejszaniu ich stopnia ciężkości oraz w zapobieganiu zgonom w przebiegu astmy. Znalazło to odzwierciedlenie w wytycznych grupy ekspertów Światowej Inicjatywy Zwalczenia Astmy (GINA, *Global Initiative for Asthma*) [2], która rekomenduje

Adres do korespondencji: Izabela Kupryś-Lipińska, tel: (042) 677 69 38, faks: (042) 678 21 29, e-mail: ikuprys@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 29.11.2007 r.
 Copyright © 2008 Via Medica
 ISSN 0867–7077

wGKS jako leki pierwszego rzutu w terapii przewlekłej astmy niezależnie od stopnia ciężkości choroby i poziomu kontroli nad nią. Eksperti GINA rekomendują wyłącznie leki o potwierdzonej skuteczności i bezpieczeństwie. Zalecenia te są obecnie podstawą standardów opieki nad osobami chorującymi na astmę w ponad 100 krajach świata, w tym również w Polsce.

W zaleceniach GINA z 2006 roku po raz pierwszy pojawia się cyklezonid — nowy wGKS o unikalnych właściwościach. Cyklezonid jest prolekiem [3], który pod wpływem endogennych esteraz ulega aktywacji do czynnego metabolitu des-CIC (*desisobutyryl-ciclesonide*), głównie w komórkach nabłonka dróg oddechowych. Względne powinowactwo tego leku do receptora dla glikokortykosteroidów jest niskie i wynosi zaledwie 12 (dla deksametazonu 100), natomiast dla des-CIC wzrasta do 1200 i jest jednym z najwyższych wśród stosowanych dotychczas wGKS [3]. Formuła inhalatora ciśnieniowego MDI-HFA, w którym steroid jest całkowicie rozpuszczony w nośniku hydrofluoroalkanowym, umożliwia wysoką, bo ponad 50-procentową, depozycję leku w płucach [3]. Wchłonięty z płuc do krążenia ogólnego silnie wiąże się z białkami osocza (99%) i jest szybko metabolizowany w wątrobie i poza nią do nieaktywnych związków [3]. Te cechy sprawiają, że cyklezonid wykazuje silne działanie przeciwzapalne tylko lokalnie, w drzewie oskrzelowym.

Duża skuteczność w szerokim zakresie dawek

Wyniki randomizowanych badań klinicznych potwierdzają skuteczność cyklezonidu w leczeniu astmy oskrzelowej zarówno w dużych, jak i małych dawkach.

W porównaniu z placebo cyklezonid stosowany w dawkach 320 i 640 μg 2 razy na dobę przez 12 tygodni u chorych na astmę umiarkowaną i ciężką istotnie poprawiał parametry czynnościowe płuc (natężoną objętość wydechową pierwszosekundową [FEV₁, *forced expiratory volume in one second*] i szczytowy przepływ wydechowy [PEF, *peak expiratory flow*]) [4]. Ten korzystny efekt, obserwowany przez O'Connor i wsp., utrzymał się przez kolejne 40 tygodni terapii [5]. Podobne wyniki uzyskali Chapman i wsp. [6], stosując cyklezonid w dawkach 160 i 640 μg raz dziennie przez 12 tygodni. Również mniejsza dawka cyklezonidu — 80 $\mu\text{g}/\text{d}$. — okazała się skuteczna, wykazali to zarówno Langdon i wsp. [7], jak i Pearlman i wsp. [8]. Dodatkowo, Langdon i wsp. [7] wykazali zależność dawka-odpowiedź dla cyklezonidu, porównując jego działanie w dawkach 80 i 320 μg z placebo.

Najmniejsza dawka — 40 $\mu\text{g}/\text{d}$. — była stosowana przez Gelfanda i wsp. [9] u dzieci w wieku 4–11 lat chorujących na astmę. Badacze ci wykazali, że zarówno dawki 160, 80, jak i 40 μg stosowane raz dziennie pozytywnie wpływają na czynność płuc u dzieci, zmniejszają objawy astmy i zużycie leku ratunkowego w porównaniu z placebo.

W badaniu Ukeny i wsp. [10], w którym porównywano skuteczność cyklezonidu w dawce 320 μg raz na dobę z budezonidem w dawce 400 μg raz na dobę u chorych z przewlekłą astmą oskrzelową, zmniejszenie objawów astmy i zużycia leku ratunkowego było porównywalne. W grupie otrzymującej cyklezonid odnotowano istotną statystycznie większą poprawę parametrów FEV₁ i natężonej pojemności życiowej (FVC, *forced vital capacity*). Niphadkar i wsp. [11] w analogicznym badaniu porównywali cyklezonid, ale w mniejszej dawce — 160 μg raz dziennie z budezonidem 400 μg podawanym w 2 dawkach. Nie odnotowali istotnych różnic między grupami po 12 tygodniach terapii. Hansel i wsp. [12] stosowali 2 dawki cyklezonidu (80 i 320 $\mu\text{g}/\text{d}$.) i porównywali ich skuteczność z budezonidem w dawce 400 $\mu\text{g}/\text{d}$. Również nie wykazali istotnych różnic między badanymi grupami. Boulet i wsp. [13], po wstępnym leczeniu dużymi dawkami budezonidu (1600 $\mu\text{g}/\text{d}$.) przez 2–4 tygodnie stosowali cyklezonid w jednej dawce 320 $\mu\text{g}/\text{d}$. lub budezonid. Po 12 tygodniach leczenia w obu grupach obserwowano zmniejszenie wartości FEV₁, z tendencją do mniejszego spadku w grupie leczonej cyklezonidem. Również liczba dni bez objawów astmy była większa w grupie leczonej cyklezonidem, a zużycie leku ratunkowego mniejsze.

Buhl i wsp. [14] jako komparatora dla cyklezonidu użyli flutikazonu i wykazali, że skuteczność pod względem redukcji objawów astmy, zużycia leku ratunkowego i poprawy wartości spirometrycznych cyklezonidu w dawce 160 μg raz dziennie jest porównywalna z flutikazonem w dawce 88 μg 2 razy na dobę. Podobne wyniki uzyskali Pedersen i wsp. [15], porównując działanie cyklezonidu w dawce 80 μg 2 razy dziennie z flutikazonem w dawce 88 μg 2 razy dziennie u dzieci od 6. do 15. roku życia chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową.

Z przytoczonych wyżej prac wynika, że cyklezonid jest skutecznym lekiem, powoduje istotną poprawę czynności układu oddechowego, zmniejsza objawy astmy i zużycie leków rozkurczowych w porównaniu z placebo, jego działanie jest co najmniej równie skuteczne lub skuteczniejsze niż innych wGKS w porównywalnych lub nawet niższych dawkach. Cyklezonid wykazuje zależność dawka-odpowiedź, a dawkowanie tego leku powinno być ustalane na podstawie stanu klinicznego pacjenta.

Cyklezonid zmniejsza zapotrzebowanie na doustne glikokortykosteroidy

W badaniu Batemana i wsp. [16] stosowano cyklezonid u chorych z ciężką steroidozależną astmą oskrzelową. Do badania włączano pacjentów stosujących doustne glikokortykosteroidy oraz wGKS inny niż cyklezonid, a następnie randomizowano ich do grupy otrzymującej w miejsce wGKS cyklezonid w dawce 640 lub 1280 $\mu\text{g}/\text{d}$. albo placebo. Po 12 tygodniach leczenia dawkę prednizonu zredukowano średnio o 47% i 63% odpowiednio w grupie otrzymującej 640 $\mu\text{g}/\text{d}$. i 1280 $\mu\text{g}/\text{d}$. cyklezonidu, natomiast w grupie placebo zwiększono ją średnio o 4%. U 30% pacjentów otrzymujących cyklezonid można było całkowicie odstawić systemowy glikokortykosteroid, w grupie placebo tylko u 11%. Mimo znacznej redukcji stosowania systemowych glikokortykosteroidów, w grupie cyklezonidu po 12 tygodniach obserwowano istotną poprawę parametrów czynnościowych płuc w porównaniu z grupą placebo. Tym samym udowodniono, że stosując cyklezonid, można zmniejszyć zapotrzebowanie na systemowe glikokortykosteroidy bez utraty kontroli astmy, co w aspekcie powikłań systemowej steroidoterapii stanowi istotną korzyść kliniczną.

Postma i wsp. [17] badali skuteczność dużych dawek cyklezonidu w porównaniu z terapią doustną prednizolonem u pacjentów z pogorszeniem kontroli astmy. Do badania zakwalifikowali osoby przyjmujące wGKS w dawce od 100 do 1000 μg w przeliczeniu na flutikazon, a następnie redukowali tę dawkę nawet do 0, doprowadzając do zaostrzenia objawów astmy. Chorzy z zaostrzeniem astmy otrzymywali losowo cyklezonid w dawce 640 μg 2 razy na dobę plus 2 dodatkowe dawki tego leku w ciągu pierwszej godziny od wystąpienia zaostrzenia lub prednizolon w jednorazowej dawce porannej 40 mg. Po 2 tygodniach leczenia poprawa porannego PEF i wzrost FEV₁ w obu grupach były porównywalne, z tym że istotny wzrost porannego PEF w grupie otrzymującej cyklezonid był widoczny już pierwszego dnia, a u osób otrzymujących prednizolon dopiero drugiego dnia terapii. Zmniejszenie objawów astmy i zużycia leku ratunkowego po 2 tygodniach w obu grupach było porównywalne. Wyniki tego badania sugerują, że skuteczność cyklezonidu stosowanego w dużych dawkach u części chorych może być porównywalna ze skutecznością doustnego prednizonu, do tego efekt działania jest szybki, a poprawa czynności płuc może się pojawiać już w pierwszej dobie od włączenia leczenia.

Tak zwany efekt oszczędzania systemowych glikokortykosteroidów jest cenną właściwością

cyklezonidu. Pozwala on na ograniczenie systemowych powikłań steroidoterapii, które są największym obciążeniem terapii astmy.

Bezpieczeństwo i tolerancja zarówno małych, jak i dużych dawek cyklezonidu

Astma jest chorobą przewlekłą i zazwyczaj trwa niemal całe życie. Z tego powodu bezpieczeństwo stosowanych leków i unikanie działań niepożądanych nabierają szczególnego znaczenia. Celem współczesnej farmakoterapii astmy jest zapewnienie pełnej kontroli objawów choroby przy minimalnym ryzyku wystąpienia objawów ubocznych.

Glikokortykosteroidy wziewne stanowią podstawę leczenia przewlekłej astmy niezależnie od stopnia ciężkości choroby i poziomu jej kontroli, dlatego wiele badań poświęcono tolerancji i bezpieczeństwu tych leków. W rekomendowanych dawkach są zasadniczo lekami bezpiecznymi, jednak ich stosowanie — szczególnie w dużych dawkach — może być przyczyną dokuczliwych i wpływających na stan zdrowia objawów ubocznych. Objawy te mogą ograniczać stosowanie tych leków, a nawet być przyczyną rezygnacji przez pacjentów z terapii.

Najczęściej zgłaszanymi przez pacjentów stosujących wGKS działaniami niepożądanymi są objawy miejscowe ze strony jamy ustnej, gardła i krtań [2]. Należą do nich: kandydoza jamy ustnej i gardła, chrypka i niekiedy kaszel wskutek podrażnienia górnych dróg oddechowych. Są one wynikiem depozycji aktywnego leku w jamie ustnej podczas inhalacji.

Do niedawna jedynymi metodami ograniczającymi objawy uboczne przy stosowaniu wGKS były płukanie jamy ustnej po przyjęciu leku i stosowanie spejserów [2]. Cyklezonid jest prostą i skuteczną alternatywą dla tych metod. Jest prolekiem, który ulega aktywacji w nabłonku dróg oddechowych, dlatego jego działanie miejscowe jest znacznie ograniczone.

Richter i wsp. [18] porównali depozycję w jamie ustnej i gardle cyklezonidu (800 μg) i flutikazonu (1000 μg) podawanych za pomocą inhalatorów MDI-HFA. Okazało się, że depozycja nieaktywnego cyklezonidu w jamie ustnej była o około 50% mniejsza w porównaniu z flutikazonem, a jego aktywnego metabolitu (des-CIC) aż o 90%. Wynika to z faktu, że mniej niż 20% pozostającego w jamie ustnej cyklezonidu jest przekształcane do des-CIC.

W 12-tygodniowym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym Langdona i wsp. [7] i analogicznym badaniu Chapmana i wsp. [6], w których pacjenci stosowali cyklezonid w dawkach odpowiednio 80 lub 320 μg oraz 160 lub 640 μg raz

dziennie, częstość objawów ubocznych, w tym kandydozy jamy ustnej, była porównywalna z grupą placebo. Takie same wyniki uzyskali Pearlman i wsp. [8], stosując przez 12 tygodni u pacjentów z łagodną i umiarkowaną astmą cyklezoniid w dawkach 80, 160 i 320 μg .

Bardziej niebezpieczne w przypadku przewlekłego leczenia wGKS w dużych dawkach są objawy ogólnoustrojowe, do których należą [2]: łatwe powstawanie wylewów skórnych, supresja kory nadnerczy i zmniejszenie gęstości mineralnej kości, wpływ na wzrost u dzieci. Stosowanie wGKS wiąże się również z rozwojem zaćmy i jaskry. Ryzyko wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych w wyniku stosowania glikokortykosteroidu wziewnego zależy od jego dawki i siły działania, typu inhalatora, biodostępności ogólnoustrojowej, efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i okresu półtrwania dawki wchłoniętej do krążenia systemowego. Z tych powodów skutki ogólnoustrojowe poszczególnych wGKS mogą się różnić.

Właściwości farmakokinetyczne cyklezoniidu [3], takie jak aktywacja *in situ* w obrębie układu oddechowego, efekt pierwszego przejścia (>99% leku jest metabolizowane w wątrobie) oraz wiązanie z białkami osocza (ponad 99%), sprawiają, że prawdopodobieństwo niepożądanego działania ogólnoustrojowego zostało znacznie zredukowane w porównaniu z innymi lekami. Istotnym elementem systemowego działania kortykosteroidów wziewnych jest ich wpływ na oś podwzgórze–przysadka–kora nadnerczy. Cyklezoniid, stosowany zarówno w małych, jak i dużych dawkach, nie zaburza dobowego rytmu wydzielania kortyzolu. W badaniu przeprowadzonym na grupie 12 zdrowych ochotników przez 7 dni badano wpływ dawki 640 μg podawanej raz na dobę rano lub wieczorem i dawki 320 μg stosowanej 2 razy dziennie [19]. W żadnej z badanych grup nie obserwowano wpływu terapii cyklezoniidem na naturalny rytm wydzielania kortyzolu. Również cyklezoniid stosowany w dawkach 80–320 $\mu\text{g}/\text{d.}$ przez 12 tygodni nie zmieniał 24-godzinnej stężenia kortyzolu w surowicy i moczu w porównaniu z placebo [7–9]. W badaniach Lee i wsp. [20] oraz Szefflera i wsp. [21], którzy oceniali wpływ cyklezoniidu na oś podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczową, dawka dostarczona cyklezoniidu 1280 $\mu\text{g}/\text{d.}$, stosowana przez 4 tygodnie, nie powodowała zahamowania wydzielania kortyzolu, natomiast flutikazon w dawce 2000 $\mu\text{g}/\text{d.}$ po 4 tygodniach powodował istotną statystycznie supresję.

Niektórzy chorzy na astmę odnoszą korzyści z przewlekłego leczenia wGKS w dużych dawkach. W przypadku tradycyjnych wGKS istnieje wyraźny związek między dawką glikokortykosteroidu

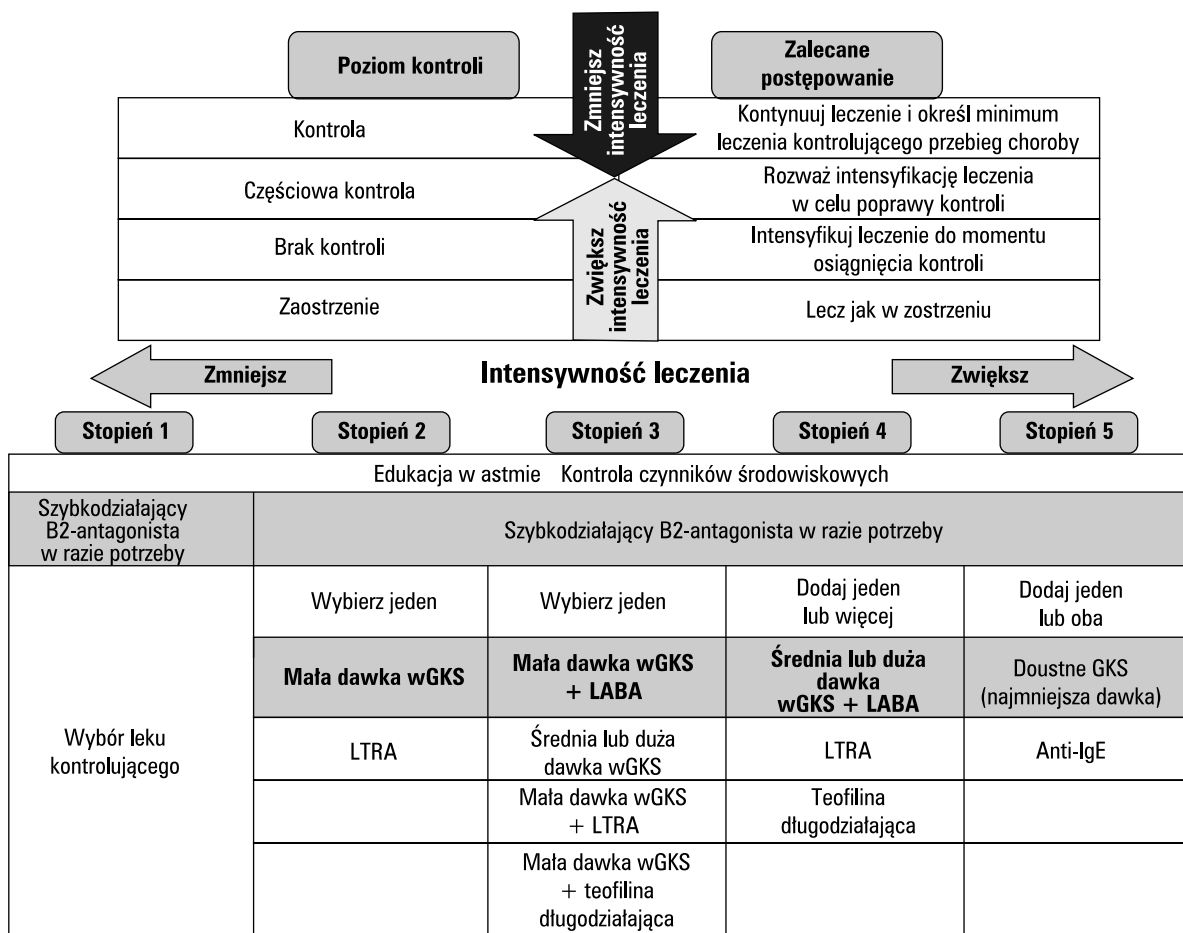
a częstością występowania objawów ubocznych — zwiększanie dawki potęguje ryzyko skutków ubocznych. Cyklezoniid jest lekiem bezpiecznym i dobrze tolerowanym zarówno w małych, jak i dużych dawkach. Potwierdzają to liczne badania kliniczne. W sumarycznej analizie działań niepożądanych z krótkoterminowych i długoterminowych badań klinicznych, wykonanej przez Hafnera i wsp. [22], wykazano, że liczba i charakter działań niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów przyjmujących cyklezoniid jest porównywalna, a nawet niższa niż w grupie placebo. Objawy miejscowe, to jest kandydoza jamy ustnej czy chrypka, występują rzadziej niż po innych wGKS. Również wpływ nawet maksymalnych dawek cyklezoniidu 1280 $\mu\text{g}/\text{d.}$ na dobowy rytm wydzielania kortyzolu nie różni się od działania placebo.

Terapia cyklezoniidem zgodnie z nowymi zaleceniami GINA

Wytyczne GINA 2006 [1] całkowicie zmieniają podejście do leczenia astmy. Terapia astmy według nowych standardów jest ukierunkowana na pacjenta, na jego stan kliniczny i potrzeby. Jej głównym celem jest uzyskanie i utrzymanie całkowitej kontroli choroby. W wytycznych GINA 2006 zaleca się 5 stopni intensywności leczenia — od najmniej do najbardziej intensywnego (ryc. 1). Na każdym stopniu leczenia stosuje się doraźnie szybko działające leki rozszerzające oskrzela w celu szybkiego zniesienia objawów podmiotowych. Trzeba przy tym pamiętać, że częste stosowanie leków doraźnych jest jednym z kryteriów złej kontroli astmy i sygnalizuje konieczność intensyfikacji leczenia kontrolującego przebieg choroby.

Od stopnia 2. stosuje się leki kontrolujące przebieg choroby. Podstawowymi lekami kontrolującymi astmę pozostają wGKS. Są one nadal uważane za najskuteczniejsze leki przeciwzapalne w terapii astmy i są zalecane przez GINA jako leki pierwszego rzutu. W 2006 roku po raz pierwszy wśród zalecanych wGKS pojawił się cyklezoniid. Jest on jedynym nowym wGKS i jednym z 2 leków innowacyjnych (drugi to omalizumab), które pojawiły się w nowych zaleceniach. Cyklezoniid różni się od pozostałych wGKS siłą działania i biodostępnością. Na podstawie badań klinicznych na potrzeby praktyki klinicznej opracowano tabele zawierające dawki równoważne wGKS stosowanych w astmie u dorosłych i dzieci (tab. 1 i 2).

Cyklezoniid jest rekomendowany przez GINA jako lek powodujący mniej miejscowych objawów ubocznych, o ograniczonym działaniu ogólnoustrojowym [1].



LABA (*long active beta 2 agonist*) — długodziałający agonista receptorów beta 2-adrenergicznych
 LTRA (*leucotriene receptor antagonists*) — antagoniści receptorów leukotrienowych
 wGKS — wziewne glikokortykosteroidy

Rycina 1. Stopnie intensywności leczenia przeciwastmatycznego według zaleceń GINA 2006 [2]

Figure 1. Intensity rates of management of asthma based on GINA 2006 guidelines [2]

Oczekiwania pacjentów wobec terapii przewlekłej

Pacjenci z chorobami przewlekłymi zwykle chcą i powinni aktywnie uczestniczyć w procesie leczenia. Zatem wybór leków jest z jednej strony uwarunkowany przekonaniem lekarza o ich skuteczności, z drugiej — oczekiwaniami pacjentów. W terapii astmy celem dla lekarzy jest całkowita kontrola choroby, dla pacjentów — dobra jakość życia, bezpieczeństwo i wygoda dawkowania. Jak wykazano w badaniach klinicznych, cyklezonid jest skutecznym lekiem w opanowywaniu astmy, poprawia jakość życia chorych, ma wysoki profil bezpieczeństwa i wygodny — w łagodniejszych postaciach astmy — schemat dawkowania (raz dziennie). Cyklezonid spełnia zatem zarówno oczekiwania lekarzy, jak i pacjentów. Zaakceptowanie przez pacjentów zalecanej im terapii ma kluczowe znaczenie w osiągnięciu sukcesu terapeutycznego w leczeniu

przewlekłym. Brak akceptacji jest jedną z częstych przyczyn zaniechania leczenia przez chorych.

Własne doświadczenia z cyklezonidem

W 2006 roku cyklezonid został zarejestrowany w Polsce, a w roku 2007 stał się powszechnie dostępny dzięki wprowadzeniu refundacji dla pacjentów chorujących na przewlekłą astmę oskrzelową. Zanim jednak doszło do rejestracji cyklezonidu w krajach Unii Europejskiej, prowadzone były (między innymi w Polsce) badania kliniczne z zastosowaniem tego leku u chorych na astmę. Dlatego też doświadczenia niektórych ośrodków, w tym autorów, są dłuższe niż wynikałoby to z obecności leku na rynku i opierają się nie tylko na jednostkowych własnych obserwacjach, ale również na wynikach szerszych badań naukowych.

Na rynku dostępne są 2 inhalatory po 80 μg i 160 μg na dawkę, zawierające po 60 lub 120 da-

Tabela 1. Równoważne dawki glikokortykosteroidów wziewnych (wGKS) u dorosłych [2]**Table 1. Estimated equipotent daily doses of inhaled glucocorticosteroids for adults [2]**

wGKS	Mała dawka (μg)	Średnia dawka (μg)	Duża dawka (μg)
Dwupropionian beklometazonu	200–500	> 500–1000	> 1000–2000
Budezonid*	200–400	> 400–800	> 800–1600
Cyklezonid*	80–160	> 160–320	> 320–1280
Flutikazon	100–250	> 250–500	> 500–1000

*Zatwierdzone do stosowania raz dziennie w astmie łagodnej

Tabela 2. Równoważne dawki glikokortykosteroidów wziewnych (wGKS) u dzieci [2]**Table 2. Estimated equipotent daily doses of inhaled glucocorticosteroids for children [2]**

wGKS	Mała dawka (μg)	Średnia dawka (μg)	Duża dawka (μg)
Dwupropionian beklometazonu	100–200	> 200–400	> 400
Budezonid*	100–200	> 200–400	> 400
Budezonid nebulizacja	250–500	> 500–1000	> 1000
Cyklezonid*	80–160	> 160–320	> 320
Flutikazon	100–200	> 200–500	> 500

*Zatwierdzone do stosowania raz dziennie w astmie łagodnej

wek. Rekomendowany jest szeroki zakres dawek — od 80 μg do 1280 $\mu\text{g}/\text{d.}$ — u dzieci powyżej 12. roku życia i dorosłych. Obecnie prowadzone są badania kliniczne z zastosowaniem cyklezonidu u młodszych dzieci, a ich wyniki są obiecujące.

Dobór zalecanej dawki jest zawsze indywidualny i zależy od poziomu kontroli astmy, odpowiedzi na lek i wyznaczonych wspólnie z pacjentem celów terapii. Eksperti GINA zalecają, aby terapię astmy u osób wcześniej nieleczonych rozpocząć od małej dawki (80–160 $\mu\text{g}/\text{d.}$) — II stopień terapii astmy. W przypadku bardziej nasilonych objawów zaleca się stosowanie większych dawek (>160–320 μg) lub łączenie małej dawki cyklezonidu z długodziałającym β_2 -agonistą lub lekiem antyleukotrienowym według III stopnia terapii astmy. W praktyce u naszych pacjentów zwykle rozpoczynamy terapię astmy od dawek cyklezonidu 160–320 μg , a czasem nawet większych, by po osiągnięciu pełnej kontroli astmy zredukować dawkę cyklezonidu do najmniejszej dawki skutecznej. W przypadku zaostrzeń astmy — łagodnych i w niektórych przypadkach umiarkowanych, na przykład w przebiegu infekcji, narażenia na alergen czy pogorszenia kontroli astmy, warto od razu zastosować maksymalne dawki cyklezonidu. Takie działanie może szybko przywrócić kontrolę astmy, bez potrzeby włączania doustnego glikokortykosteroidu, lub pozwolić na znaczną redukcję jego daw-

ki i skrócenie czasu jego podawania. Ze względu na doskonały profil bezpieczeństwa leku sam pacjent może przy pierwszych objawach zwiększyć jego dawkę według przygotowanego przez lekarza planu terapii i w ten sposób zapobiec dalszemu rozwojowi zaostrzenia. Wczesna interwencja terapeutyczna przy pierwszych nasilonych objawach jest obecnie uważana za jeden z najważniejszych elementów skutecznej terapii astmy. Dobra tolerancja leku i doskonały profil bezpieczeństwa w porównaniu z innymi wGKS stanowią mocny atut cyklezonidu.

Ze względu na potwierdzoną skuteczność, minimalne objawy uboczne, porównywalne z placebo, oraz możliwość stosowania raz dziennie cyklezonid został pozytywnie przyjęty przez lekarzy i pacjentów. Dawkowanie raz dziennie stosuje się w przypadku mniejszych dawek tego leku.

Na rynku dostępnych jest obecnie kilka wGKS różniących się farmakokinetyką, siłą działania i profilem bezpieczeństwa. Często lekarze praktycy zastanawiają się, który preparat w danej sytuacji wybrać. Podstawową zasadą doboru leku jest jego skuteczność, bezpieczeństwo stosowania i akceptacja przez pacjenta. Cyklezonid jest niewątpliwie lekiem o potwierdzonej skuteczności i minimalnych objawach ubocznych, można go stosować u wszystkich chorych, którzy wymagają stosowania wGKS, niezależnie od stopnia ciężkości i poziomu

kontroli astmy. Jest wskazany szczególnie u pacjentów z uciążliwymi miejscowymi objawami ubocznymi przy stosowaniu innych wGKS. Warto go zastosować, gdy zajdzie konieczność podawania dużych dawek wGKS i w związku z tym nastąpi wzrost ryzyka wystąpienia miejscowych i systemowych objawów ubocznych. Warto też podjąć próbę zastosowania cyklezonidu u pacjentów z ciężką, źle kontrolowaną astmą przed decyzją o włączeniu preparatów doustnych lub w celu zmniejszenia dawki steroidu systemowego. Istnieje również grupa chorych z tak zwaną steroidofobią, a wymagających leczenia wGKS — można ich przekonać do stosowania cyklezonidu, wykorzystując między innymi argument formuły proleku. Do tej grupy należą także rodzice obawiający się wpływu wGKS na wzrost ich pociech. W końcu dla tych chorych, którzy są niechętni stosowaniu leków kilka razy dziennie i cenią proste schematy, cyklezonid — ze względu na długi czas działania — jest jedną z dwóch dostępnych obecnie opcji wGKS do stosowania raz dziennie.

Wprowadzenie cyklezonidu do terapii astmy niewątpliwie zwiększa możliwości wyboru lekarza i pacjenta oraz przyczynia się do lepszego dostosowania terapii do potrzeb.

Piśmiennictwo

- Alkiewicz J. Inhaled therapy-method of choice in asthma treatment. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2002; 70 (supl. 1): 54–57.
- <http://www.ginasthma.org>
- Hubner M., Hochhaus G., Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2005; 25: 460–488.
- O'Connor B.J., Sips P., Biberger C. i wsp. Management of moderate to severe bronchial asthma by ciclesonide: a 12-week trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: A767.
- O'Connor B.J., Kilfeather S., Cheung D. i wsp. Treatment of moderate to severe asthma with ciclesonide: a long term investigation over 52 weeks. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (supl. 38): 406.
- Chapman K.R., Patel P., D'Urzo A.D. i wsp. Maintenance of asthma control by once-daily inhaled ciclesonide in adults with persistent asthma. *Allergy* 2005; 60: 330–337.
- Langdon C.G., Adler M., Mehra S., Alexander M., Drollmann A. Once-daily ciclesonide 80 or 320 microg for 12 weeks is safe and effective in patients with persistent asthma. *Respir. Med.* 2005; 99: 1275–1285.
- Pearlman D.S., Berger W.E., Kerwin E., Laforce C., Kundu S., Banerji D. Once-daily ciclesonide improves lung function and is well tolerated by patients with mild-to-moderate persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 116: 1206–1212.
- Gelfand E.W., Georgitis J.W., Noonan M., Ruff M.E. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J. Pediatr.* 2006; 148: 377–383.
- Ukena D., Biberger O., Von B.V. i wsp. Ciclesonide significantly improves pulmonary function when compared with budesonide: a randomized 12-week study. *Eur. Respir. J.* 2003; 22 (supl. 45): 411.
- Niphadkar P., Jagannath K., Joshi J.M. i wsp. Comparison of the efficacy of ciclesonide 160 microg QD and budesonide 200 microg BID in adults with persistent asthma: a phase III, randomized, double-dummy, open-label study. *Clin. Ther.* 2005; 27: 1752–1763.
- Hansel T.T., Benezet O., Kafé H. i wsp. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. *Clin. Ther.* 2006; 28: 906–920.
- Boulet L.P., Drollmann A., Magyar P. i wsp. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir. Med.* 2006; 100: 785–794.
- Buhl R., Vinkler I., Magyar P. i wsp. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2006; 19: 404–412.
- Pedersen S., Garcia Garcia M.L., 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.
- Bateman E., Karpel J., Casale T., Wenzel S., Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest* 2006; 129: 1176–1187.
- Postma D.S., Ind P.W., Magnussen H., van den Berge M. A double-blind, randomized, controlled study comparing the efficacy and safety of inhaled ciclesonide with oral prednisolone in patent with an asthma exacerbation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2006; 3: A74.
- Richter K., Kannies F., Biberger C., Nave R., Magnussen H. Comparison of the oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma. *J. Clin. Pharmacol.* 2005; 45: 146–152.
- Weinbrenner A., Hüneke D., Zschiesche M. i wsp. Circadian rhythm of serum cortisol after repeated inhalation of the new topical steroid ciclesonide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 2160–2163.
- Lee D.K., Fardon T.C., Bates C.E., Haggart K., McFarlane L.C., Lipworth B.J. Airway and systemic effects of hydrofluoroalkane formulations of high-dose ciclesonide and fluticasone in moderate persistent asthma. *Chest* 2005; 127: 851–860.
- Szeffler S., Rohatagi S., Williams J., Lloyd M., Kundu S., Banerji D. Ciclesonide, a novel inhaled steroid, does not affect hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Chest* 2005; 128: 1104–1114.
- Hafner D., Kassel G., Wurst W., Engelstätter R. The incidence of adverse events is comparable in asthma patients receiving ciclesonide or placebo: results from a pooled analysis. *Thorax* 2004; 59: (supl. 2).