

# Cyklezonid w praktyce klinicznej podsumowanie doświadczeń po pięciu latach stosowania

prof. dr hab. n. med.  
**Bernard Panaszek**

Lek.  
**Wojciech Szmagierewski**

Katedra i Klinika Chorób  
Wewnętrznych,  
Geriatry i Alergologii  
AM Wrocław

Kierownik Katedry i Kliniki: Prof.  
dr hab. n. med. Bernard  
Panaszek

T E R A P I A

## Ciclesonide in clinical practice – recapitulation of experiences after five years since implementation

### S U M M A R Y

Inhaled corticosteroids (ICS) have an established status in asthma treatment. Nevertheless, certain circumstances occur which abate effectiveness of this drugs. These circumstances include variable response, corticosteroid resistance, local and systemic side effects that influence both clinical efficacy and safety profile of ICS. Intensive and multidirectional research has been developing to obtain an ideal inhaled corticosteroid that should approve either proportionally high activity or lack of side effects. Implementing five years ago, pro-drug, which is specifically activated in the airways – ciclesonide, should be treated as undoubted progress in therapy of chronic asthma as well as reduction of a distance to develop an ideal ICS. Five year period of observation confirmed almost all advantages of ciclesonide, but also visualized necessity of certain changes in therapeutic options, especially concerning with a dose of the drug in asthma. It is known currently, that dose modification of the drug in asthma is necessary and much higher doses should be introduced, in comparison with doses proposed at the moment, when ciclesonide was implemented for asthma treatment. Applying high doses of ciclesonide an algorithm of two doses of the drug, twice a day, can be put into practice

**Wziewne glikokortykosteroidy (wGKS) mają ugruntowaną pozycję w leczeniu astmy. Pomimo dużej, niekwestionowanej skuteczności klinicznej wGKS, obserwowane są pewne zjawiska, które powodują ograniczenie efektywności tych leków. Zmienna odpowiedź terapeutyczna, kortykosteroidooporność oraz miejscowe i ogólne objawy niepożądane wpływają zarówno na skuteczność jak i profil bezpieczeństwa wGKS. Intensywne, wielokierunkowe prace badawcze, zmierzają do uzyskania idealnego wziewnego glikokortykosteroidu, który powinien wykazywać się proporcjonalnie dużą efektywnością oraz brakiem objawów ubocznych. Zastosowanie przed pięcioma laty pro-leku, aktywowanego swoiście w płucach - cyklezonidu stanowi**

**niewątpliwy postęp w przewlekłym leczeniu astmy oraz istotne skrócenie dystansu do uzyskania idealnego wziewnego glikokortykosteroidu. Pięcioletnia obserwacja potwierdziła prawie wszystkie zalety cyklezonidu, ale również wskazała na konieczność zmian pewnych opcji terapeutycznych, szczególnie dotyczących dawki leku. Dzisiaj wiadomo, że zaszła konieczność modyfikacji dawki specyfiku w astmie, w której należy podać znacznie wyższe dawki cyklezonidu, w porównaniu z dawkami proponowanymi w momencie wprowadzenia leku do terapii. Stosując wysokie dawki cyklezonidu można zastosować algorytm dwóch dawek i podać lek dwa razy na dobę.**

Panaszek B.: Podstawy patomechanizmu zjawiska alergii krzyżowej. *Alergia*, 2010, 4: 8-12

## **Skuteczność kliniczna wziewnych glikokortykosteroidów, a czynniki ograniczające efektywność leków**

Terapia przeciwzapalna za pomocą wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS) ma zasadnicze znaczenie w astmie, którą charakteryzuje przewlekły szczególnie stan zapalny dróg oddechowych, w którym, w głównej mierze, uczestniczą, wrażliwe na kortykosteroidy, eozynofile. Warto również podkreślić, że w astmie wGKS działają synergistycznie z lekami rozkurczowymi, zwiększając ekspresję receptorów  $\beta_2$  – adrenergicznych w drogach oddechowych i chroniąc je przed tachyfilaksją [1]. Jako leki kontrolujące, wGKS wprowadza się do leczenia astmy przewlekłej obligatoryjnie u większości chorych.

**Badania wykonane na dużej populacji pacjentów sugerują, że wczesne wprowadzenie wGKS do terapii astmy lekkiej u dzieci skutkuje szeregiem pozytywnych zjawisk, które zapewniają ochronę funkcji płuc, a w konsekwencji łagodniejszy przebieg choroby w okresie późniejszym [2,3].**

Mechanizm działania wGKS jest złożony, zależy głównie od wpływu na glikokortykosteroidowy receptor wewnątrzkomórkowy (GR), który reguluje ekspresję wielu genów, hamujących w mechanizmie transrepresji i transaktywacji pobudzenie czynników transkrypcyjnych AP-1 oraz NF $\kappa$ B oraz syntezę zapalnych cytokin, w szczególności IL-5 przez co zmniejszają migrację eozynofiliów do miejsca astmatycznego zapalenia [4]. Taki mechanizm działania, zwany genomowym, wymaga kilku godzin (4-6), niezbędnych do produkcji białek, po których widoczny jest efekt terapeutyczny.

**W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się szybkiemu, niegenomowemu działaniu wGKS, w którym, oprócz receptora cytoplazmatycznego (GR), uczestniczą struktury błonowe komórki w postaci kanałów jonowych i receptora błonowego, wchodzącego w interakcję z grupą błonowych białek G oraz receptorem GR [5]. Efekt działania wGKS na struktury błonowe komórek nabłonka oddechowego i mięśni gładkich wyraża się uruchomieniem wewnątrzkomórkowych szlaków sygnałowych układu kinaz, które prowadzą do wzrostu cAMP i rozkurczu oskrzeli. Dodatkowy skutek powyższych zjawisk polega na wzmocnieniu działania noradrenaliny, która powoduje skurcz naczyń błony śluzowej, zmniejszenie obrzęku i wydzielania śluzu – dodatkowych elementów bronchoobturacji. Wydaje się obecnie, że szybki efekt kliniczny wGKS, ujawniający się po kilku minutach, zależy właśnie od ich niegenomowego działania.**

W efekcie hamującego wpływu wGKS na przebieg astmatycznego zapalenia dochodzi do zahamowania produkcji mediatorów, zmniejszenia przepuszczalności naczyń oraz wydzielania śluzu i przebudowy dróg oddechowych. Ponadto, obserwuje się zmniejszenie nadreaktywność oskrzeli, co prowadzi do ograniczenia objawów astmy, poprawy czynności wentylacyjnej płuc, zmniejszenia liczby zaostrzeń i hospitalizacji w przebiegu choroby [3]. Wymienione powyżej zależności wpływają w istotny sposób na poprawę jakości życia chorych na astmę, między innymi, poprzez ograniczenie liczebności dawek innych leków niezbędnych do kontroli schorzenia, w tym krótko działających  $\beta$ -2-mimetyków, jak również zdecydowanie obniżają śmiertelność w tej chorobie [6].

Pomimo dużej, niekwestionowanej skuteczności klinicznej wGKS obserwowane są pewne zjawiska, które wpływają na ograniczenie efektywności tych leków. Glikokortykosteroidy wziewne stanowią heterogenną grupę molekuł, różniącą się między sobą siłą działania i biodostępnością, ale znaczenie kliniczne tych różnic wydaje się mało istotne, ponieważ zależność dawka-odpowiedź w astmie jest stosunkowo płaska, co świadczy z kolei o braku wyraźnego powiązania między odpowiedzią, a dawką dla poszczególnego leku [7]. W większości przypadków najlepsze wyniki terapeutyczne o istotnym znaczeniu klinicznym uzyskuje się za pomocą małych lub średnich dawek wGKS, odpowiadających 400 - 800  $\mu$ g budezonidu na dobę. Wyraźna zmienność odpowiedzi na wGKS u różnych pacjentów powoduje, że w ostateczności stosuje się większe dawki tych leków, znajdujące się na górnej granicy dawki średniej, w przypadku budezonidu 800  $\mu$ g na dobę, aby osiągnąć pożądane efekty kliniczne [8].

Wspomniany problem dotyczy również cyklozonidu. W momencie wprowadzenia leku, na podstawie badań przedklinicznych oraz klinicznych zarekomendowano dawkę podstawową leku na poziomie 160  $\mu$ g, stosowaną raz na dobę, jako wystarczającą do kontroli astmy. Przełożenie tego dawkowania na zastosowanie praktyczne spowodowało, że część klinicystów nie była zadowolona ze skuteczności leku, ponieważ okazało się, że w praktyce należy zastosować przynajmniej dawkę 320  $\mu$ g i większą w zależności od ciężkości astmy i poziomu jej kontroli. Spostrzeżenia, wynikające z praktyki klinicznej potwierdziły wyniki badań przeprowadzonych w kolejnych dwóch latach po wprowadzeniu cyklozonidu do terapii astmy [9]. Ponadto w przypadkach astmy umiarkowanej i ciężkiej obserwuje się jednak większą zależność kontroli choroby od dawki wGKS, co wynika z wyraźnej relacji pomiędzy wysokością dawki wGKS, a zapobieganiem ciężkim zaostrzeniom choroby [10].

Zjawisko zmiennej odpowiedzi na leczenie wGKS nie jest ostatecznie wyjaśnione, ponieważ zależy prawdopodobnie od wielu czynników, mających wpływ na gorszą odpowiedź terapeutyczną w astmie. Przypuszczalnie, w części przypadków zależy ono od fenomenu oporności na glikokortykosteroidy, zarówno nabytej typu I, występującej bardzo często, jak i wrodzonej typu II, która pojawia się u 5% przypadków, nie reagujących na leki z tej grupy [11]. Zastosowanie wysokich, znacznie wyższych od rekomendowanych, dawek wGKS może przełamać oporność na glikokortykosteroidy, ale w takiej sytuacji należy się liczyć z układowymi działaniami niepożądanymi, włącznie z dysfunkcją osi nadnercza-przysadka- podwzgórze [12]. Zmienna odpowiedź terapeutyczna może zależeć również od urządzenia wytwarzającego aerozol, ponieważ depozycja płucna tego samego leku zmienia się w zależności od rodzaju stosowanego inhalatora, który wpływa na generowanie cząsteczki leku o zróżnicowanej średnicy. Największą skutecznością charakteryzują się cząsteczki, których średnica wynosi od 2. do 5 $\mu$ m, które docierają do najmniejszych oskrzelików i mają najlepszy indeks terapeutyczny [13]. Depozycja leku w drogach oddechowych zależy także od nośnika cząsteczki i stanowi jeden z głównych czynników określających jego skuteczność kliniczną. Równie ważne elementy, gwarantujące skuteczność działania wGKS to powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego (GR ) oraz okres półtrwania leku w miejscu jego depozycji [14].

## Objawy uboczne wziewnych glikokortykosteroidów

Następstwa niepożądane wGKS stanowią odrębną i niestety dość liczną grupę zdarzeń, które również ograniczają potencjalne możliwości terapeutyczne reprezentowane przez omawiane leki. Wśród wielu czynników, wpływających na profil bezpieczeństwa wGKS należy wymienić ich właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, które mogą być modyfikowane w kierunku ograniczenia działań ubocznych [7]. Modyfikacja cech farmakokinetycznych i farmakodynamicznych wGKS możliwa jest nie tylko na etapie formułowania leku oraz wyboru inhalatora, ale przede wszystkim w zakresie biodostępności systemowej preparatu, jego okresu półtrwania, klirensu oraz stopnia wiązania z białkami osocza [15]. Całkowita systemowa biodostępność wGKS obejmuje dawkę leku wchłoniętego w obrębie układu oddechowego (biodostępność płucna) oraz tę, która zostanie wchłonięta z przewodu pokarmowego (biodostępność ustna). Uzyskanie najlepszego efektu terapeutycznego leku przy najmniejszych działaniach niepożądanych, zależy od obniżenia biodostępności ustnej, odpowiedzialnej za wystąpienie systemowych działań ubocznych [16].

Poza tym wGKS wchłonięte z przewodu pokarmowego są w różnym stopniu metabolizowane przez wątrobę, co nazwane zostało efektem pierwszego przejścia. Zgodnie z charakterystyką wGKS niektóre leki z tej grupy takie jak cyklozonid są w dużym stopniu metabolizowane w czasie pierwszego przejścia przez wątrobę, wobec czego doustna biodostępność nie ma dla nich większego znaczenia. Istotne znaczenie w eliminowaniu biodostępności z przewodu pokarmowego cyklozonidu wnika również z faktu, że przyjmuje on formę aktywną dopiero w miejscu działania [17].

Ważną rolę w ograniczaniu działań ubocznych wGKS odgrywa zdolność tworzenia trwałych wiązań elektrostatycznych z białkami osocza, ponieważ lek związany z białkami krwi, głównie albuminami, przestaje być dostępny dla GR.

**Związanie całej wchłoniętej dawki wGKS, głównie z albuminami uniemożliwiło by występowaniu glikokortykosteroidu w postaci wolnej, zapobiegając całkowicie objawom niepożądanym. Wśród obecnie stosowanych wGKS cyklozonid w największym stopniu zbliżył się do takiego ideału, bowiem 99% aktywnej formy leku, wiąże się z białkami osocza, co oznacza, że w krążeniu znajduje się zaledwie 1% wolnego preparatu [7]**

Najbardziej dokuczliwe lokalne zmiany niepożądane związane z wGKS obejmują chrypkę spowodowaną dysfunkcją mięśni krtani oraz grzybicę jamy ustnej [14]. Uboczne działania ogólne wGKS wyrażają się ścienczeniem skóry z uszkodzeniem drobnych naczyń i skłonnością do pojawiania się podbiegnięć krwawych, supresją kory nadnerczy, niekorzystnym wpływem na metabolizm kostny, opóźnieniem wzrostu dzieci i młodzieży oraz zaćmę i jaskrę [12].

## Właściwości cyklozonidu, określające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo

Próby wprowadzenia do terapii substancji nieaktywnej (pro-leku), która zmienia się w substancję czynną w obszarze zmian patologicznych, podejmowane są od wielu lat w szerokim zakresie badań odnoszących się do farmacji stosowanej. Idea stworzenia wGKS w postaci pro-leku sięga historycznie do okresu lat 60-tych, kiedy po raz pierwszy zastosowano w leczeniu astmy beklometazon. Lek ten jednak posiadał wiele niedoskonałości, zależnych głównie od aktywacji przez nieswoiste esterazy, freonowego nośnika oraz niedoskonałego inhalatora [18]. Większość tych wad udało się

wyeliminować lub zredukować w pro-leku cyklezonidzie, wprowadzonym przed pięcioma laty do terapii astmy.

**Aktywny metabolit cyklezonidu – desizobutyryl (des-CIC) powstaje w drzewie oskrzelowym pod wpływem swoistych esteraz płucnych, co warunkuje praktycznie zerową biodostępność z przewodu pokarmowego [17]. Taka właściwość cyklezonidu powoduje, że ten wGKS nie wywołuje objawów ubocznych w górnych drogach oddechowych, takich jak chrypka i dysfunkcja strun głosowych, ani grzybicy błony śluzowej [14].**

Ponadto cyklezonid zaaplikowany w befreonowym roztworze (MDI/HFA) w przeszło połowie dawki dociera do dróg oddechowych. Cyklezonid MDI/HFA cechuje największa ze wszystkich dostępnych wGKS depozycja płucna, która wynosi 52% zainhalowanej dawki, jeśli porówna się ją z flutikazonem MDI - 16%, flutikazonem DPI - 10%, budezonidem MDI - 28%, budezonidem DPI - 40%, beklometazonem MDI/HFA - 51% [17]. Należy podkreślić, że odpowiednia dawka cyklezonidu ulega depozycji w obszarze małych oskrzeli, których rola w patogenezie astmy oskrzelowej wydaje się coraz bardziej znacząca oraz interesująca [9].

**W świetle badań wykonanych w ostatnich latach dokładnie wiadomo, że proces zapalenia astmatycznego toczy się również w oskrzelach małego kalibru, gdzie przeważają eozynofile nad innymi komórkami zapalnymi. Proces ten wydaje się tym bardziej nasilony, im cięższy jest fenotyp kliniczny astmy - najbardziej widoczny jest w astmie ciężkiej [19].**

Na podstawie wyników trójwymiarowej tomografii komputerowej pojedynczego fotonu (3D-SPECT) udowodniono, że największa depozycja cyklezonidu znajduje się w odśrodkowych częściach płuc, gdzie występują oskrzela o średnicy < 2 mm [20]. Ze względu na łączenie się z białkami osocza w 99% działanie ogólne frakcji niezwiązanej może być całkowicie pominięte [21]. Zdolność tworzenia związków typu depot w płucach umożliwia jego podawanie 1 raz na dobę [17].

Aktywny metabolit leku wykazuje większe powinowactwo do receptora GR od budezonidu, nieco mniejsze od beklometazonu i wyraźnie mniejsze od flutikazonu. W eksperymentach na zwierzętach cyklezonid podany do tchawicy wykazywał aktywność przeciwzapalną porównywalną z budezonidem i flutikazonem. Z punktu widzenia właściwości farmakokinetycznych ważne są informacje, że parametry odnoszące się do tych właściwości są u chorych z astmą porównywalne ze zdrowymi ochotnikami, co wskazuje na dobrą penetrację leku do dróg oddechowych pomimo skurczu oskrzeli, ocenianą na około 50% dawki leku w inhalatorze befreonowym z nośnikiem HFA-134a [17]. Szybka eliminacja leku (czas półtrwania 3,5 godz.) przy biodostępności w przewodzie pokarmowym < 1% świadczy o dużym profilu bezpieczeństwa preparatu w aspekcie działań systemowych.

Analiza krzywych dawka-objawy uboczne wskazuje na większe tzw. okno terapeutyczne cyklezonidu, co ma również swoje odzwierciedlenie w zestawieniu dawek wGKS, według którego systemowe objawy uboczne pojawiają się po dawce cyklezonidu > 1280 mg, podczas gdy w przypadku budezonidu po dawce > 800 mg, a flutikazonu po dawce > 1000 mg [17].

## **Modyfikacja dawki i skuteczność kliniczna**

Obserwacje kliniczne wskazują, że cyklezonid zapewnia skuteczność terapeutyczną porównywalną z dostępnymi innymi wGKS z istotną redukcją miejscowych oraz ogólnych działań ubocznych. Wprowadzając cyklezonid do terapii astmy oskrzelowej zakładano, że

skuteczna dawka maksymalna tego leku, ustalona na poziomie 160 µg na dobę będzie najniższa z porównywalnych dawek pozostałych wGKS, tym bardziej, że były wtedy przesłanki do przyjęcia możliwości zmniejszenia dawki preparatu nawet do 80 µg na dobę [17]. Nadzieje powyższe oparto na serii badań przedklinicznych i klinicznych, chociaż, niektóre z nich wskazywały wtedy, że do opanowania wczesnej i późnej reakcji astmatycznej po alergenii, jak również skurczu nadreaktywnych oskrzeli po adenozyinie konieczne są dawki znacznie większe [22].

Praktyka kliniczna kolejnych lat zweryfikowała poglądy, dotyczące skutecznych dawek cyklozonidu na korzyść wyników badań, które wskazywały na konieczność zwiększenia dawki leku celem zapewnienia dostatecznej kontroli astmy w całym spektrum klinicznym choroby tzn. od astmy lekkiej poprzez umiarkowaną do ciężkiej w algorytmie od 2. do 5. stopnia terapii. Informacje takie znalazły się w raporcie GINA już w 2006 roku, w którym podano pełne zakresy dawki małej, średniej i wysokiej cyklozonidu, stosowanego u dorosłych i u dzieci (Tab.1) [8]. Należy również podkreślić, że lek może być stosowany w dawkach podzielonych dwa razy na dobę, jak zakładają rejestracje w niektórych krajach np. w USA, co należy wykorzystać w planowaniu stosowania wysokich dawek tego steroidu [23].

Wcześniej zwrócono uwagę, że w umiarkowanej i ciężkiej astmie oskrzelowej wskazane jest podanie większej dawki podzielonej w algorytmie dwóch inhalacji ranej i wieczornej. Mianowicie Bateman i wsp. [24], w opublikowanych w 2006 roku wynikach badań chorych na astmę ciężką powyżej 12 r. ż. wykazali skuteczność wysokich dawek cyklozonidu w tej grupie chorych. W badaniu tym, odpowiadającym kryteriom RCT (ang. Randomized Controlled Trials), pacjenci otrzymywali 640 µg albo 1280 µg cyklozonidu na dobę w dwóch dawkach podzielonych przez 12 tygodni, a takie zwiększenie i zróżnicowanie dawki pozwoliło na uzyskanie kontroli choroby oraz redukcji dawki doustnego kortykosteroidu. Ten sam autor w kolejnej randomizowanej prowadzonej równolegle próbie klinicznej zastosował cyklozonid w dawce 320 µg dwa razy na dobę w chorych od 12-75 r. ż. na astmę umiarkowaną i ciężką [9]. Skuteczność wymienionej dawki cyklozonidu porównywano w tych badaniach z działaniem 330 µg flutikazonu stosowanego 2 razy na dobę, nie stwierdzając różnic w efektach klinicznych, określanych przez poprawę stanu klinicznego chorych, poprawę wentylacji płuc i ogólną jakość życia.

O'Connor i wsp. [25] w próbie klinicznej, spełniającej kryteria RCT, podawali cyklozonid 320 µg, lub 640 µg w dwóch dobowych dawkach podzielonych w astmie ciężkiej przez rok. W badaniu tym wykazano, że dawka 320 µg stosowana dwa razy na dobę, stanowi dawkę wystarczającą do kontroli astmy, ponieważ chorzy otrzymujący 640 µg dwa razy na dobę nie odnosili z tej zwiększonej dawki istotnych korzyści.

**TABELA 1** Porównanie ekwiwalentnych dawek wGKS u dorosłych i dzieci. Zakreślono preparaty zatwierdzone do podawania 1 raz na dobę w astmie lekkiej [wg.7]

Lek	Dorośli Dawka dobową (µg)			Dzieci Dawka dobową (µg)		
	Niska	Średnia	Wysoka	Niska	Średnia	Wysoka
Beklometazon	200-500	>500-1000	>1000-2000	100-200	>200-400	>400
Budezonit	200-400	>400-800	>800-1600	100-	>200-400	>400

				200		
Budezonit w nebulizacji	–	–	–	250-500	>500-1000	>1000
Cyklezonid	80-160	>160-320	>320-1280	80-160	>160-320	>320
Flunizolid	500-1000	>1000-2000	>2000	500-750	>750-1250	>1250
Flutikazon	100-250	>250-500	>500-1000	100-200	>200-500	>500
Mometazon	200-400	>400-800	>800-1200	100-200	> 200-400	>400
Triamcynolon	400-1000	>1000-2000	>2000	400-800	>800-1200	>1200

Opublikowana ostatnio praca kazuistyczna Górskiego [26] analizuje przypadek pacjentki, której zalecono bardzo wysokie dawki cyklezonidu, wynoszące 2400 µg na dobę w szczególnie trudnej sytuacji klinicznej. U tej chorej wieloma schorzeniami przewlekłymi, w tym – cukrzycą, nie można byłoby uzyskać kontroli astmy w inny sposób, wobec twardego przeciwwskazań dokortykosteroidów systemowych. Pacjentka dobrze tolerowała takie dawki leku, a monitorowanie stężenia kortyzolu oraz ACTH nie wykazało istotnych odchyłań od normy. Na podstawie opisanego przypadku można sformułować opinię, że cyklezonid jest środkiem z wyboru w sytuacjach, gdy z konieczności trzeba zdecydować się na bardzo wysokie, ponadstandardowe dawki steroidów wziewnych.

**Z niepublikowanych obserwacji własnych wynika, że 1280 µg cyklezonidu na dobę, stosowanego w dwóch dawkach podzielonych stanowi postępowanie pierwszego rzutu w przypadkach astmy oskrzelowej umiarkowanej i ciężkiej, powikłanej, z różnych względów, masywną grzybicą dróg oddechowych i przewodu pokarmowego. Dawki takie są dobrze tolerowane przez chorych, nie zaburzają funkcji osi przysadka-nadnercza i gwarantują kontrolę astmy.**

W porównawczych próbach klinicznych, wykonanych po wprowadzeniu leku do powszechnej terapii, skuteczność dawek terapeutycznych cyklezonidu jest zbliżona do efektywności odpowiednich dawek terapeutycznych, budezonidu, i flutikazonu, w aspekcie poprawy parametrów wentylacji płuc i kontroli objawów astmy [23]. Większość badań porównawczych wykonano z zakresu siły działania i skuteczności klinicznej cyklezonidu i flutikazonu, natomiast niewiele informacji można uzyskać odnośnie badań klinicznych, porównujących efektywność cyklezonidu z beklometazonem, mometazonem, flunizolidem i triamcinolonem.

**Cyklezonid w dawkach 800 mg 2 razy na dobę skutecznie hamuje wczesną i późną reakcję astmatyczną po prowokacji do oskrzelowej alergenu oraz, w dawce 320**

## **mg na dobę, redukuje nadreaktywność oskrzeli, wykazywaną próbą prowokacyjną z adenozyzną [22].**

Badania porównawcze, pomiędzy skutecznością cyklezonidu i flutikazonu w tym zakresie wykazały, że obydwie wGKS stosowane w dawkach odpowiednio 320 µg i 640 µg na dobę dla cyklezonidu oraz 500 µg i 1000 µg na dobę dla flutikazonu jednakowo efektywnie zmniejszają nadreaktywność oskrzeli ocenianą za pomocą próby prowokacyjnej z metacholiną i adenozyzną [27].

Celem wGKS w astmie oskrzelowej są dolne drogi oddechowe, gdzie toczy się najbardziej nasilony proces astmatycznego zapalenia, do których dociera cyklezonid, ulegając konwersji do aktywnego metabolitu desizobutyrylu cyklezonidu. Cohen i wsp. [9] oceniali działanie cyklezonidu w dawce 320 µg podanego raz dziennie na funkcję małych oskrzeli u chorych na astmę z zachowaniem rygorów RCT. Autorzy oceniali wpływ leku na stan oskrzeli małego kalibru za pomocą standardowych parametrów spirometrycznych, ponadto wydechową objętość płuc za pomocą tomografii komputerowej i stężenie tlenu azotu w wydychanym powietrzu (eNO) przed i po prowokacji metacholiną, porównując grupę chorych leczonych cyklezonidem z grupą, której podawano placebo. Badania wykazały, że u chorych, którzy przyjmowali lek, uzyskano zmniejszenie zaburzeń wentylacji zależnych od zjawiska pułapki powietrznej oraz stężenia eNO w wydychanym powietrzu w porównaniu z grupą placebo, co świadczyło o działaniu przeciwzapalnym cyklezonidu w zakresie małych oskrzeli. Wyniki tych badań korespondują z rezultatami, uzyskanymi przez Hoshino [28], który analizował wpływ niskiej dawki cyklezonidu – 200 µg na dobę – na funkcję i aktywność procesu zapalnego w zakresie drobnych oskrzeli u chorych na astmę lekką. Autor wykazał, że cyklezonid istotnie zmniejszał opór, oceniany za pomocą oscylometrii pulsacyjnej, w oskrzelach małego kalibru oraz intensywność stanu zapalnego, określaną przez odsetek eozynofiliów w indukowanej płwocinie. Ponadto cyklezonid był lekiem bardziej skutecznym od flutikazonu w tym badaniu.

## **Dowody kliniczne bezpieczeństwa i tolerancji cyklezonidu**

Większość badań, wykonanych w tej tematyce wskazuje na dobrą tolerancję i wysokie bezpieczeństwo cyklezonidu, którego stosowanie skutkuje liczbą działań niepożądanych ogólnych i miejscowych nie większą od placebo [9]. W badaniu, w którym cyklezonid stosowano w astmie ciężkiej w dawce 640 µg dwa razy w ciągu doby przez 52 tygodnie nie wykazano istotnego wzrostu działań ubocznych zarówno lokalnych, jak i ogólnych, wyrażonych brakiem wpływu na stężenie kortyzolu w surowicy [25].

Derom E, i wsp. [27] porównywali wpływ cyklezonidu i flutikazonu na funkcję osi przysadkowo-nadnerczowej oraz markery kondycji tkanki kostnej, stwierdzając, że dawki cyklezonidu w wysokości 320 µg oraz 640 µg dodane do niskiej dawki cyklezonidu (160 µg na dobę stosowanej przewlekłe) nie wykazują działania supresyjnego na funkcję osi i markery kostne, w przeciwieństwie do flutikazonu w dodanych dawkach 500µg oraz 1000 µg.

**Wyniki powyższych badań dowodzą, że skuteczność dawki terapeutycznej cyklezonidu w poprawie parametrów kontroli astmy takich jak wskaźniki czynności wentylacyjnej płuc (FEV1 i PEF) jest podobna do innych wGKS, jednak jego profil bezpieczeństwa w dawce terapeutycznej jest znacznie większy od pozostałych wGKS w odniesieniu do hamowania czynności wydzielniczej kory nadnerczy [29].**

Wyniki badań porównawczych przeprowadzone w pięcioletnim okresie stosowania cyklezonidu podkreślają również mniejszą liczbę działań ubocznych pod postacią zmian miejscowych, jeśli zestawia się lek z innymi wGKS. W jednej z prac, obserwacja 6. miesięczna chorych wykazała istotnie mniej przypadków grzybicy jamy ustnej oraz



dysfonii u chorych, u których stosowano cyklezonid, niż w grupie leczonej flutikazonem [9].

Badania i obserwacje kliniczne przeprowadzone w okresie powszechnego stosowania leku w terapii astmy udowodniły, że koncepcja wykorzystania pro-leku, aktywowanego swoiście w płucach i wprowadzenie cyklezonidu stanowi niewątpliwy postęp w przewlekłym leczeniu astmy oraz istotne skrócenie dystansu do sprostania wymogom stawianym wobec idealnego wziewnego glikokortykosteroidu. Biorąc pod uwagę charakterystykę leku, cyklezonid wydaje się idealnym wziewnym steroidem z wielu powodów, głównie jednak ze względu na praktyczny brak miejscowych działań ubocznych, które są dokuczliwe i zdarzają się stosunkowo często podczas stosowania innych wGKS. Modyfikacja dawkowania w kierunku zwiększenia dawki leku w uzasadnionych przypadkach oraz podanie cyklezonidu w dwóch dawkach podzielonych w ciągu doby wydaje się niezbędną celem uzyskania odpowiedniej do siły działania skuteczności klinicznej tego preparatu. □

Piśmiennictwo: 1. Remington TL, Digiovine B. Long-acting beta-agonists: anti-inflammatory properties and synergy with corticosteroids in asthma. *Curr Opin Pulm Med.* 2005;11:74-8. 2. Pauwels RA, Pedersen S, Busse WW, et al. on behalf of the START Investigators Group. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361:1071-1076. 3. Canonica GW. Treating asthma as an inflammatory disease. *Chest.* 2006;130:21S-28S. 4. Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T. Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:41-6. 5. Grzanka A, Jarzab J. Niegenomowy mechanizm działania glikokortykosteroidów. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2009;387-393. 6. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, et al. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J.* 2005;12:265-70. 7. Zitt MJ. W poszukiwaniu idealnego steroidu wziewnego. *Alergia Astma Immunologia* 2005;10:11-20. 8. Światowa strategia rozpoznawania, leczenia i prewencji astmy. Aktualizacja 2006. *Medycyna Praktyczna*, wydanie specjalne 1/2007:44-45. 9. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J.* 2008;31:1213-20. 10. Bateman ED, Linnhof AE, Homik L, et al. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther.* 2008;21:264-75. 11. Carroll CL, Bhandari A, Schramm CM, et al. Chronic inhaled corticosteroids do not affect the course of acute severe asthma exacerbations in children. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41: 1213-7. 12. Bernstein DI, Allen DB. Evaluation of tests of hypothalamic-pituitary-adrenal axis function used to measure effects of inhaled corticosteroids. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;98:118-27. 13. Newman S, Salmon A, Nave R, et al. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med.* 2006 ;100:375-84. 14. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy.* 2006 ;61:518-26. 15. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J.* 2006;28:1042-50. 16. Rizzo MC, Sole D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82:S198-205. 17. Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48:243-52. 18. Freiwald M, Valotis A, Kirschbaum A, et al. Monitoring the initial pulmonary absorption of two different beclomethasone dipropionate aerosols employing a human lung reperfusion model. *Respir Res.* 2005;6:21. 19. Gelfand EW, Kraft M. The importance and features of the distal airways in children and adults. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(Suppl 6):84-87. 20. Gentile DA, Skoner DP. New asthma drugs: small molecule inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pharmacol.* 2010;10:260-5. 21. Rohatagi S, Luo Y, Shen L, et al. Protein binding and its potential for eliciting minimal systemic side effects with a novel inhaled corticosteroid, ciclesonide. *Am J Ther.* 2005;12:201-9. 22. Leung SY, Eynott P, Nath P, et al. Effects of ciclesonide and fluticasone propionate on allergen-induced airway inflammation and remodeling features. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:989-96. 23. Gonzalez D, Derendorf H. Ciclesonide in the management of asthma. *Clinical Medicine: Therapeutics* 2010;1 1437-1449. 24. Bateman E, Karpel J, Casale T, et al. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma. *Chest.* 2006;129:1176-87. 25. O'Connor BJ, Kilfeather S, Cheung D, et al. Efficacy and safety of ciclesonide in patients with severe asthma: a 12-week, double-blind, randomized, parallel-group study with long-term (1-year) follow-up. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11:2791-803. 26. Górski P. Astma ciężka skutecznie i bezpiecznie leczona dużymi dawkami cyklezonidu. *Alergia* 2010,1:6-7. 27. Derom E, Louis R, Tiesler C, et al. Effects of ciclesonide and fluticasone on cortisol secretion in patients with persistent asthma. *Eur Respir J.* 2009;33:1277-86. 28. Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma. *Allergol Int.* 2010;59:59-66. 29. Hansel TT, Benezet O, Kafe H, et al. A multinational, 12-week, randomized study comparing the efficacy and tolerability of ciclesonide and budesonide in patients with asthma. *Clin Ther.* 2006 ;28:906-20.

Pracę nadesłano: 2010-12-12

Zaakceptowano do druku: 2010-12-19

[Zamknij](#)

[Drukuj](#)