

EGY KÜLÖNLEGES INHALÁCIÓS SZTEROID 2020-BAN

A ciklezonid hatásossága és biztonságossága

Dr. Rónai Zoltán, Arany Kehely Egészségcentrum, Pécs

AZ ASZTMA KEZELÉSE

Az asztma kezelésének alapját még 2020-ban is a gyulladásgátlás jelenti, melynek fő gyógyszerei az inhalációs kortikoszteroidok (ICS). Rendszeres alkalmazásuk bizonyítottan csökkenti az exacerbációk számát, mérsékli a tüneteket és a rohamoldó gyógyszerek használatát, továbbá javítja a betegek légzésfunkciós értékeit és prognózisát. A kezelés célja a tünetek kontrollálása, a beteg életminőségromlásának mérséklése, az akut állapotromlás kockázatának csökkentése, továbbá az irreverzibilis légúti károsodások és a gyógyszer mellékhatások megelőzése. A beteg gondozása során a gyógyszeres kezelésre vonatkozó szakmai ajánlások mellett figyelembe kell venni az asztma fenotípusát és a beteg egyéni adottságait, a kezeléssel kapcsolatos elvárásait, továbbá képességeit az inhalációs eszközök helyes használatának elsajátítására és lehetőségeit a gyógyszer árának kifizetésére. Fontos a beteg és az egészség-

ügyi ellátó személyzet közötti partneri együttműködés, amihez alapvetően szükséges az orvosok és a szakdolgozók részéről a hatékony kommunikáció¹.

Az inhalációs kortikoszteroidok adása a perzisztáló asztma minden súlyossági lépcsőjében javasolt (1. ábra). A legjobb asztmakontroll akkor érhető el, ha a diagnózis felállítása után a legkorábban elkezdjük a rendszeres gyulladáscsökkentő kezelést. A GINA (*Global Initiative for Asthma*) 2019-ben átdolgozott változata már nem javasolja a rövid hatású β_2 -agonisták (SABA) önálló adását. Erős evidenciák támasztják alá, hogy a csak SABA kezelés – bár a tüneteket gyorsan enyhíti – nem védi meg a beteget a későbbi exacerbációktól, sőt, a rendszeres, gyakori SABA használat fokozza az exacerbációk kockázatát¹. Az új GINA szerint minden asztmás felnőttnek és 12 év feletti serdülőnek vagy a tünetek függvényében (enyhe asztma esetén), vagy napi rendszerességgel ja-

	1. lépcső	2. lépcső	3. lépcső	4. lépcső	5. lépcső
ELSŐKÉNT VÁLASZTANDÓ FENNTARTÓ KEZELÉS	szükség esetén kis dózisú ICS/formoterol*	kis dózisú ICS, vagy szükség esetén kis dózisú ICS/formoterol*	kis dózisú ICS/LABA*	közepes dózisú ICS/LABA	nagy dózisú ICS/LABA
egyéb választható fenntartó kezelés	kis dózisú ICS minden rövid hatású β_2 -agonista használatkor [§]	LTRA, vagy kis dózisú ICS minden SABA használatkor [§]	közepes dózisú ICS, vagy kis dózisú ICS + LTRA [¶]	nagy dózisú ICS, + hozzáadott tiotropium vagy + hozzáadott LTRA [¶]	+ kis dózisú orális szteroid, figyelve a mellékhatásokat
ELSŐKÉNT VÁLASZTANDÓ TÜNETCSÖKKENTŐ KEZELÉS	szükség esetén kis dózisú ICS/formoterol*		szükség esetén kis dózisú ICS/formoterol**		
egyéb választható tünetcsökkentő kezelés	szükség esetén rövid hatású β_2 -agonista (SABA)				

1. ábra: Az asztma lépcsőzetes kezelése a legújabb GINA ajánlás szerint felnőtteknél és 12 éves kor feletti serdülőknél (ICS: inhalációs kortikoszteroid; LABA: hosszú hatású β_2 -agonista; LTRA: leukotrién-receptor antagonist; *az alkalmazási előíratban nem szerepel – klinikai vizsgálatok csak budezonid/formoterol esetén történtek; [§]az alkalmazási előíratban nem szerepel – külön vagy fix kombinációban is adható; **a kis dózisú ICS/formoterol azoknak javasolt tünetcsökkentőként, akik budezonid/formoterolt vagy beklometazon/formoterolt használnak fenntartó kezelésként; [¶]házipratka-allergénnel végzett specifikus immunterápia is mérlegelendő azoknál a szenitizált szénanáthás betegeknél, akiknél a FEV₁>70%)¹

vasolt kis dózisú ICS-t tartalmazó fenntartó kezelés az exacerbációs kockázat csökkentése érdekében¹.

Ha a betegnél gyakrabban jelentkeznek zavaró tünetek, vagy többször vannak éjszakai tünetei, akkor célszerű magasabb ICS dózissal indítani a kezelést, különösen ha exacerbációs kockázati tényezők is jelen vannak. A kis, közepes és nagy dózisok meghatározását az egyes hatóanyagok esetén az 1. táblázat mutatja¹.

Az ICS kezelés megkezdése után legkésőbb 2-3 hónappal értékelni kell a kezelés hatását, és annak függvényében kell elmozdulni a kezelési lépcsőn. Ha az adott kezelés mellett az asztma 3 hónapon át jól kontrollált, akkor vissza kell lépni a terápiás lépcsőn (1. ábra)¹.

INHALÁCIÓS SZTEROIDOK ÉS ASZTMAKONTROLL

Az asztma megfelelő fenntartó kezelése és kontrollja még napjainkban sem megoldott², hiszen a betegek túlnyomó többségénél nem teljesülnek a kezelés GINA által megfogalmazott céljai³. A fenntartó kezelés alapillérenek számító ICS-ek egyik hátránya, hogy tartósan, nagyobb adagban adva nem zárhatók ki a szisztémás és a lokális mellékhatások. A rendszeres adagolás igénye miatt további jelentős problémát jelent a nem megfelelő beteg-együttműködés (adherencia), melynek hátterében számos tényező állhat, de ezek között is kiemelkedő helyet foglal el a gyógyszerrel kapcsolatos bizalmatlanság (szteroid-fóbia)³.

INHALÁCIÓS ESZKÖZ ÚJ HAJTÓGÁZZAL

A hidrofluoroalkán (HFA) hajtógáz megjelenésével új korszak kezdődött az inhalációs terápiában. Az asztma és a COPD kezelésében legelterjedtebb eszköz, az adagolószelvényes gyógyszerbelégző teljesen megújult, és már csak külső megjelenésében emlékeztet az elődjére. Használata lényegesen egyszerűbbé vált, a tüdőbe juttatott gyógyszer mennyiség jelentős mértékben nőtt, és a hagyományos klórfluorokarbon (CFC) hajtógázos inhalátorokhoz kötődő sztereotípiák az új hajtógázzal töltött eszközökre már nem érvényesek⁴.

A TARTÁLY MEGNYOMÁSÁNAK KOORDINÁLÁSA A BELÉGZÉSSEL

Bár a gyógyszerpermet CFC hajtógáz esetén mért 100 km/h (kb. 28 m/s) kezdősebessége HFA hajtógáz esetén mindössze 7-9 km/h (kb. 2-2,5 m/s), ez a száj-garatúr-

ben fennálló anatómiai viszonyok mellett még mindig gyorsnak számít. Ha a tartályt a belégzés megkezdése előtt megnyomjuk, a gyógyszer egy része azonnal lecsapódik a szájüregben. Másik része álló ködöt képez, és ez a késve megkezdett belégzéssel még levihető a légutakba. Ha jóval a belégzés megkezdése után hozzuk működésbe a tartályt, akkor a gyógyszer egy része csak a depozíció szempontjából érdektelen felsőbb légúti szakaszokba jut el. Fontos tudnunk, hogy a HFA-hajtógázos aeroszolok esetén a tüdődepozíció – ami optimális használat mellett 50% feletti – még a rossz koordináció okozta veszteség után is bőven 30% felett marad^{5,6}.

A TÚL GYORS BELÉGZÉS NEM OKOZ PROBLÉMÁT

Az aeroszolszemcsék oropharyngeális impaktációját – bizonyos mérethatárok között – a tömegük és a sebességük határozza meg. A CFC-hajtógázos inhalációs aeroszolok esetén minél nagyobb volt a belégzési áramlás a szájüregben, annál több hatóanyag rakódott le a hátsó garatfalra, ami lokális és – lenyelve, majd az emésztőrendszerből felszívódva – szisztémás mellékhatásokat okozott. 1,5 µm részecskeátmérő alatt azonban a belégzési áramlás emelkedése már nem növeli az oropharyngeális impaktációt, így a HFA-hajtógázzal töltött adagoló aeroszolok esetén nincs jelentősége a beteg túl gyors belégzésének⁷.

NINCS „HIDEG FREON” HATÁS

A korábbi CFC hajtógáz esetén a szájpadra és a garatfalra lerakódott gyógyszerceppemből a vivőgáz gyorsan

1. táblázat: Inhalációs kortikoszteroidok kis, közepes és nagy dózisa (µg)¹ (CFC: klórfluorokarbon; HFA: hidrofluoroalkán; DPI: szárazporbelégző; n.a.: nincs adat; *nincs forgalomban, a korábbi adatok összehasonlításához adjuk meg; **felnőttek és 12 éves kor feletti serdülők perzisztáló asztmájának kezelésére indikált, jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat a 12 év alatti gyermekek ciklezoniddal történő kezeléséről⁴⁰)

Hatóanyag	felnőttek és gyermekek 12 éves kortól		
	kis	közepes	nagy
beklometazon (CFC)*	200–500	>500–1000	>1000
beklometazon (HFA)	100–200	>200–400	>400
budezonid (DPI)	200–400	>400–800	>800
ciklezonid (HFA)**	80–160	>160–320	>320
flutikazon-furoát (DPI)	100	n.a.	200
flutikazon-propionát (DPI)	100–250	>250–500	>500
flutikazon-propionát (HFA)	100–250	>250–500	>500
mometazon-furoát	110–220	>220–440	>440

2. táblázat: A HFA adagolás aeroszollal bevitt ciklezonid tulajdonságai (CIC: ciklezonid; des-CIC: dezizobutiril-ciklezonid)

részecskeméret ^{35,43}	1,1–1,2 µm
tüdődepozíció ³⁶	52%
száj-garatúri depozíció ³⁶	38%
orális biohasznosulás ³⁷	1%
szisztémás biohasznosulás ³⁷	CIC 18%; des-CIC 50%
kötődés a szérumfehérjékhez (des-CIC) ³⁸	99%; a szabad frakció <1%
retenció a tüdőszövetben (des-CIC) ³⁹	>24 óra
átlagos felezési idő (des-CIC) ³⁵	3,5 óra
eliminációs felezési idő (CIC) ³⁵	43 perc

san elpárolgott, és lokálisan rövid ideig mínusz 15–35 °C közötti lehűlést okozott. A jelentős hidegérzet miatt reflexesen megszakadt a megkezdett belégzés, és romlott a készítmény hatásfoka. A HFA oldatok esetén a hajtógáz párologásakor a hőmérséklet +5–12 °C közötti⁸, és ez esetben a korábbi „hideg freon” hatás lényegesen ritkábban jelentkezik.

ALACSONY SZÁJ-GARATÚRI DEPOZÍCIÓ MAGAS TÜDŐDEPOZÍCIÓ MELLETT

A ciklezonid aeroszol főként kis átmérőjű (1,1–1,2 µm) részecskéket tartalmaz^{35,43}, aminek köszönhetően sokkal kisebb hányad rakódik le a száj-garatúriben, mint a többi ICS esetén, és sokkal több jut le a tüdőbe^{5,36}. Ez lényeges szempont, mert az ICS lokális mellékhatásokat okozhat, továbbá a lenyelt gyógyszer felszívódik, bekerül a kerin-

3. táblázat: A különböző inhalációs kortikoszteroidok jellemzői az ideális készítménnyel szemben támasztott elvárások tükrében (FP: flutikazon-propionát; BUD: budezonid; BDP: beklometazon-dipropionát; MF: mometazon-furoát; CIC: ciklezonid)⁴⁴

Az ideális ICS jellemzői	FP	BUD	BDP	MF	CIC
részecskeméret < 5 µm	+	+	+	+	+
magas receptor-affinitás	+	+	+	+	+
magas tüdőretenció	+	+	+		+
lipofilitás	+		+	+	+
lipid-konjugáció		+			+
pro-drug			+		+
gyors kiválasztódás	+	+	+	+	+
95% feletti szérumfehérje-kötődés				+	+
alacsony szisztémás expozíció				+	+
alacsony kortizol-szuppresszió				+	+

gésbe és szisztémás mellékhatásokat válthat ki. A lenyelt rész elhanyagolható, a ciklezonid orális biohasznosulása 1%, így a szisztémás mellékhatások kockázata jelentősen csökken. Az oropharynxot elhagyva – még mindig inaktív molekulaként – a ciklezonid tovább halad a tüdő felé. Az extrafinom részecskeméretnek köszönhetően az inhalációs eszközt elhagyó hatóanyag több mint 50%-a deponálódik a tüdőben⁹, és itt észterázok hatására átalakul aktív metabolittá.

MITŐL KÜLÖNLEGES A CIKLEZONID?

A ciklezonidot innovatív farmakokinetikai és farmakodinamikai tulajdonságai teszik különlegessé. Nincs még egy olyan ICS, amely e tulajdonságok ilyen előnyös kombinációjával bírna (2. és 3. táblázat).

A CIKLEZONID FARMAKOLÓGIÁJA

A ciklezonid egy nem halogénezett kortikoszteroid, a hatásos molekula inaktív előalakja (ún. pro-drug). A tüdőben észteráz enzimek hatására keletkezik belőle aktív metabolit, dezizobutiril-ciklezonid, melynek magas a glükokortikoid-receptor iránti affinitása¹⁰.

A hatóanyag gyors átjutását a sejtmembránok kettős zsírsav rétegén a lipofil jellege biztosítja. A dezizobutiril-ciklezonid a tüdőben észterifikáció útján zsírsavakhoz kötődik (lipid-konjugáció), majd csak később, lassan válik le innen, és ekkor fejti ki a hatását. A zsírral való konjugáció tartós tüdőbeli retencióhoz és ezáltal tartós hatáshoz vezet, így módon lehetővé teszi a napi egyszeri alkalmazást.

Az asztmás légúti gyulladás középpontjában a T-limfociták állnak, melyek proinflammatorikus citokineket bocsátanak ki. Ezek hatására indulnak be a légúti gyulladásos reakció további lépései a B-limfociták, az eozinofil sejtek, a neutrofil sejtek, a hízósejtek és a légúti hámsejtek részvételével. Ennek során az említett sejtekből további mediátorok szabadulnak fel, melyek hatására epithelium-károsodás, simaizom-hipertrófia, nyálkahártya-ödéma és fokozott váladéktermelés alakul ki, hozzájárulva az asztma perzisztáló fennállásához. A sejtekben a dezizobutiril-ciklezonid molekulák kötődnek a glükokortikoid-receptorokhoz, aminek hatására csökken a proinflammatorikus citokinek szintézise, és ennek köszönhetően csökken a centrális és a perifériás légúti gyulladás intenzitása is.

A CIKLEZONID HATÁSOSÁGA

A ciklezonid szignifikánsan és dóziszfüggő módon emelte a klinikai vizsgálatokat befejező betegek számát, illetve a csúcsáramlás (PEF) értéket. A vizsgálatok alatt nem észlelték az asztmás tünetek romlását vagy a rohamoldó gyógyszerek használatának emelkedését.

Mérsékelt súlyos és súlyos asztma esetén a naponta kétszer adott 320 µg vagy 640 µg ciklezonid hatásosan csökkentette a panaszokat, és tartotta fenn a légzésfunkciós paramétereket. A ciklezonid az egy éven át tartó kezelés végén is megőrizte hatását¹¹. A ciklezonid és a budezonid, valamint a ciklezonid és a flutikazon-propionát hatását összehasonlító vizsgálatokból kiderült, hogy a ciklezonid a különböző súlyosságú és életkorú asztmás betegeknél a két másik hatóanyaghoz hasonló mértékben javítja a légzésfunkciós paramétereket (FEV₁, PEF), az asztmás tüneteket jellemző pontszámokat, a rohamoldó gyógyszerek használatát és az életminőséget¹²⁻²².

A CIKLEZONID BIZTONSÁGOSSÁGA

A ciklezonidnak kiváló szisztémás mellékhatás profilja van. A jelentős szérumfehérje-kötődésnek köszönhetően – 99%-ban fehérjékhez kötött állapotban található a keringésben, mindössze 1%-a kering szabadon^{38,40} – **szisztémás mellékhatások jelentkezésével gyakorlatilag nem kell számolni**. A forgalomban lévő inhalációs kortikoszteroidok közül a budezonid szabad plazmafrakciójának nagysága 10%⁴¹, a flutikazoné 9%⁴², azaz a ciklezonid esetén mérhető értéknél jóval magasabbak. A ciklezonid a májba kerülve csaknem teljes first pass metabolizmuson esik át²³.

HIPOFÍZIS–MELLÉKVESEKÉREG TENGELY

Az attól való félelem, hogy az ICS endogén kortikoszteroidként hatva gátolhatja a hipofízis–mellékvesekéreg tengelyt, néhány orvost még mindig visszatart attól, hogy ezt a gyógyszer csoportot tartósan alkalmazza a betegeinél²⁴. A dezizobutiril-ciklezonid 99%-a plazmafehérjékhez kötődik, az aktívan keringő hányada mindössze 1%, emellett magas a klirensze, ezért csak minimális kölcsönhatásba kerül a hipofízis–mellékvesekéreg tengellyel. Ciklezonid kezelés esetén az endogén kortizol termelés még nagy adagok mellett sem csökken^{25,28}.

Egy kettős vak, placebo kontrollált, keresztezett vizsgálatban *Agertoft és munkatársai* 6–12 év közötti gyer-

mekeknek adtak 2 héten át naponta egyszer placebót, illetve 40, 80 vagy 160 µg ciklezonidot négy 2 hetes kezelési időszakban, 2 hetes kimosási idővel. A kezelési időszakok végén mért vizelet kortizol szintekben nem volt eltérés az egyes csoportok között és dóziszfüggő hatás sem mutatkozott²⁶. Ez figyelemre méltó, mert a betegek az életkoruknak és a betegség súlyossági fokának megfelelő legmagasabb adagban kapták a gyógyszert.

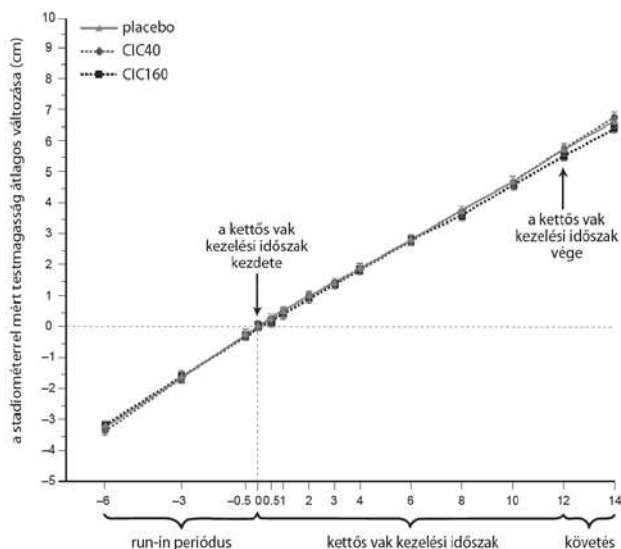
Ki kell hangsúlyozni, hogy **a ciklezonid a klinikumban szokásosnál nagyobb adagok esetén sem befolyásolja a mellékvesekéreg működését**. *Derom és munkatársai* napi 2 × 640 µg ciklezonid mellett sem észlelték a vizelet kortizolszintjének csökkenését²⁷. Egy másik vizsgálatban *Szeffler és munkatársai* kimutatták, hogy az egy évig tartó, napi 1280 µg ciklezonid kezelésnek nincs szuppresszív hatása a hipofízis–mellékvesekéreg tengely működésére, és nem volt kimutatható szteroid okozta csonttrikulás sem²⁸.

NÖVEKEDÉS

A gyermekkori asztma tartós ICS kezelésének a klinikumban való elterjedésével szinte egyidőben kezdődtek el azok a vizsgálatok, melyek az ICS-nek a növekedésre kifejtett hatását vizsgálták. A knemométer egy speciális eszköz, amivel pontosan mérhető a lábszárcsontok hossznövekedése. *Agertoft és munkatársai* ezzel a módszerrel igazolták, hogy a 2 héten át naponta egyszer adott 40, 80 és 160 µg ciklezonid növekedésre kifejtett hatása nem tér el a placeboétól, és dóziszfüggő hatás sem mutatható ki²⁶. *Skoner és munkatársai* stadiométerrel egy éven át vizsgálták a placeboval, illetve 40 és 160 µg ciklezoniddal kezelt 5–9 éves asztmás gyermekek testmagasságának alakulását, és arra a következtetésre jutottak, hogy a placebo és a ciklezonid növekedésre kifejtett hatása között nincs szignifikáns különbség (2. ábra)²⁹. (Megjegyzés: a ciklezonid Magyarországon jelenleg 12 éves kor feletti serdülők és felnőttek perzisztáló asztmájának kezelésére indikált.)

LOKÁLIS MELLÉKHATÁSOK

Az ICS okozta lokális mellékhatásokat – a szájpenészt, a rekedtséget, a pharyngitist és a köhögést – a „minor” mellékhatások közé szokás sorolni, holott klinikailag jelentősek lehetnek, rontják a beteg életminőségét, gátolják a jó terápiás compliance létrejöttét, de akár más, súlyos betegség tüneteit is elfedhetik.



2. ábra: Egyéves ciklezonid kezelés (40 µg és 160 µg), illetve placebo esetén tapasztalt növekedési ütem: a placebo és a ciklezonid növekedésre kifejtett hatása között nincs szignifikáns különbség²⁹

A lokális mellékhatásokat a száj-garatúrbán a gyógyszerbevitel során lerakódó hatóanyag okozza. Számos tényező befolyásolja az ide kerülő gyógyszer mennyiséget, a gyógyszer-formulációtól kezdve az inhalációs eszközön át egészen a gyógyszerbelégzési technikáig. A lokális mellékhatások előfordulási gyakorisága hatóanyagként változó (4. táblázat)³⁰.

Ciklezonid és flutikazon, valamint ciklezonid és budezonid esetén mérték a szájöblítő folyadék aktív hatóanyag tartalmát a gyógyszerbelégzés után azonnal, majd egy órán át 15 percenként^{31,32}. A részecskeméretből adódóan a ciklezonid orális depozíciója kevesebb, mint a flutikazon³¹ és a budezonid³² esetén mért érték

4. táblázat: Különböző inhalációs kortikoszteroidok adásakor fellépő lokális mellékhatások gyakorisága³⁰ (*dózis 88–440 µg, naponta 2x; [§]dózis 200–800 µg, naponta 2x; [§]dózis 84 µg/nap; **dózis 80–1280 µg/nap; [#]Candida-pozitív tenyésztési leletek a betegek háromnegyedénél előfordulnak, de a klinikailag manifesztálódott szájpenész ennél lényegesen ritkább; [¶]az alkalmazási előiratban előfordulását nem jelzik⁴⁰; ^{¶¶}az alkalmazási előiratban gyakoriságát 0–1% közöttinek jelzik⁴⁰)

Hatóanyag	Előfordulási gyakoriság (%)			
	szájpenész	rekedtség	pharyngitis	bronchospasmus
flutikazon-propionát*	2–5	3–8	10–14	<3
budezonid [§]	2–4	1–6	5–10	<3
beklometazon-dipropionát [§]	#	<2	14	<2
ciklezonid**	0–1	0–2	4–5 [¶]	– ^{¶¶}

10%-a, és ennek is csak elenyésző része alakul át a szájnyálkahártyán aktív metabolittá³⁴.

A lokális mellékhatások tekintetében az összehasonlító vizsgálatok igazolták, hogy a szájpenész és a rekedtség előfordulási gyakorisága ciklezonid kezelés esetén megegyezik a placebo mellett észlelhetővel, és alacsonyabb a többi ICS adásakor észlelt gyakoriságnál. *Gelfand és munkatársai* egy 12 hetes vizsgálatban 40, 80 és 160 µg ciklezoniddal folytattak kezelést, és ugyanolyan gyakran találták a szájpenészt, mint a placebo csoportban³³. Hasonló eredményre jutottak *Pearlman és munkatársai* is³⁴.

ÖSSZEFOGLALÁS

A ciklezonid különleges farmakokinetikai tulajdonságokkal rendelkező hatásos és biztonságos ICS, amely monoterápiaként vagy hörgőtágítóval kombinálva adható az asztma kezelésének 1. és 2. lépcsőjében¹. A ciklezonid teljesíti az ideális ICS készítménnyel kapcsolatos elvárásokat. Magas tüdődepozíciójának (52%) és 1%-nál alacsonyabb orális biohasznosulásának köszönhetően közvetlenül a hörgőrendszerre hat, extrapulmonális hatásai jelentéktelenek.

Alacsony orális biohasznosulása annak köszönhető, hogy a ciklezonid mint pro-drug csak elenyésző glükokortikoid-receptor affinitással bír. Aktív metabolitja, a dezizobutiril-ciklezonid a tüdőben keletkezik, ahol jelentős része lipidekhez kötődik. Ez magas tüdőretencióhoz vezet, és lehetővé teszi a napi egyszeri adagolást. A nagy arányú szérumfehérje kötődés az előbbiekkkel együtt magyarázza az alacsony szisztémás biohasznosulást, valamint a szisztémás és lokális mellékhatások elenyésző arányát.

Az összehasonlító vizsgálatokból kiderült, hogy **a ciklezonid klinikai hatásossága hasonló a flutikazon-propionáthoz és a budezonidéhoz, azonban mellékhatás profilja kedvezőbb azokénál.** Ily módon a ciklezonid megfelelő választás lehet az olyan asztmás betegek részére, akik aggódnak a tartós ICS kezelés mellékhatásai miatt. Ciklezonid adásával a hatásosság megőrzése mellett minimalizálható a mellékhatások kockázata, ami hozzájárulhat a beteg együttműködésének javításához és az antiasztmatikus terápia hosszú távú sikeréhez. ■

IRODALOM

1. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2019. www.ginasthma.org
2. Fuhlbrigge AL, Adams RJ, Guillbert TW, et al. The burden of asthma in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1044–1049.
3. National Asthma Education and Prevention Program. NAEPP Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma – Full Report 2007. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; August 2007.
4. Ross D, Carlson S, June D. Comparison of a new HFA albuterol metered dose inhaler (MDI) to a marketed CFC albuterol MDI—effect of storage orientation, end of canister life, and temperature on dosing consistency. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A62
5. Leach CL. Improved delivery of inhaled steroids to the large and small airways. *Respir Med* 1998; 92: 3–8.
6. Leach CL. Influence of particle size and patient dosing technique on lung deposition of HFA-beclomethasone from a metered dose inhaler. *J Aerosol Med* 2005; 18(4): 379–385.
7. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta-2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(12): 1497–1504.
8. Gabrio BJ, Stein SW, Velasquez DJ. A new method to evaluate plume characteristics of hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon metered dose inhalers. *Int J Pharm* 1999; 186(1): 3–12.
9. Bethke TD, Boudreau RJ, et al. High lung deposition of ciclesonide in 2D and 3D imaging. *Eur Respir J* 2002; 20(Suppl.38): 109s
10. Nonaka T, Sugiyama H, Taneda M, et al. Effect of a novel inhaled glucocorticoid, ciclesonide, on an allergen-induced asthmatic response in rats and its prolonged anti-inflammatory activity in vitro. *Eur Respir J* 2002; 20(suppl 38): Abstract P652.
11. Wilson AM, Duong M, Pratt B, et al. Anti-inflammatory effects of once daily low dose inhaled ciclesonide in mild to moderate asthmatic patients. *Allergy* 2006; 61: 537–542.
12. Lee DK, Haggart K, Currie GP, et al. Effects of hydrofluoroalkane formulations of ciclesonide 400 µg once daily vs fluticasone 250 µg twice daily on methacholine hyperresponsiveness in mild-to-moderate persistent asthma. *Br J Clin Pharm* 2004; 58(1): 26–33.
13. Niphadkar P, Jagannath K, Joshi JM, et al. Comparison of the efficacy of ciclesonide 160 µg QD and budesonide 200 µg BID in adults with persistent asthma: A phase III, randomized, double-dummy, open-label study. *Clin Ther* 2005; 27(11): 1752–1763.
14. Pedersen S, Garcia ML, Manjra AI, et al. A comparative study of inhaled ciclesonide 160 µg/day and fluticasone propionate 176 µg/day in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41(10): 954–961.
15. Buhl R, Vinkler I, Magyar P, et al. Comparable efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19(6): 404–412.
16. Boulet LP, Drollman A, Magyar P, et al. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in the treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006; 100: 785–794.
17. Hansel TT, Benezet O, Kafé 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(6): 906–920.
18. von Berg A, Engelstätter R, Minic P, et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 µg once daily vs. budesonide 400 µg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 391–400.
19. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007; 101(10): 2182–2191.
20. Boulet LP, Bateman ED, Voves R, et al. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. *Respir Med* 2007; 101(8): 1677–1686.
21. Knox A, Langan J, Martinot JB, et al. Comparison of a step-down dose of once-daily ciclesonide with a continued dose of twice-daily fluticasone propionate in maintaining control of asthma. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(10): 2387–2394.
22. 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(2): 264–275.
23. Christie P. Ciclesonide: A novel inhaled corticosteroid for asthma. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40(7): 569–576.
24. Schaffner TJ, Skoner DP. Ciclesonide: a safe and effective inhaled corticosteroid for the treatment of asthma. *J Asthma Allergy* 2009; 2: 25–32.
25. Zollner EW. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis suppression in asthmatic children on inhaled corticosteroids (Part 2) – the risk as determined by gold standard adrenal function tests: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(6): 469–474.
26. Agertoft L, Pedersen S. Short-term lower-leg growth rate and urine cortisol excretion in children treated with ciclesonide. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 940–945.
27. Derom E, Van De Velde V, Marissens S, et al. Effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate on cortisol secretion and airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in asthmatic patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18(5): 328–336.
28. Szefer S, Rohatagi S, Williams J, et al. 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.
29. Skoner DP, Maspero J, Banerji D, et al. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics* 2008; 121(1): e1–14.
30. Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy* 2006; 61: 518–526.
31. Richter K, Kanniss F, Biberger C, et al. Comparison of the oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 146–152.
32. Nave R, Zech K, Bethke TD. Lower oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide via hydrofluoroalkane metered-dose inhaler compared with budesonide via chlorofluorocarbon metered-dose inhaler in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 203–208.
33. Gelfand EW, Georgitis JW, Noonan M, Ruff ME. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J Pediatr* 2006; 148: 377–383.
34. Pearlman DS, Berger WE, Kerwin E, et al. 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.
35. Rohtagi S, Arya V, Zech K, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of ciclesonide. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 365–378.
36. Drollman A, Hasselquist BE, Boudreau RJ, et al. Ciclesonide shows high lung deposition in 2D and 3D-imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: Abstract A40.
37. Reynolds RA, Scott LJ. Ciclesonide. *Drugs* 2004; 64(5): 511–519.
38. Nave R, Meyer W, Fuhst R, Zech K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide. *Pulm Pharmacol Ther* 2005; 18: 390–396.
39. Nave R, Bethke TD, van Marle SP, Zech K. Pharmacokinetics of [14C]-ciclesonide after oral administration to healthy subjects. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(7): 479–486.
40. Alvesco: www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=22844
41. Symbicort: www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=22998
42. Seretide: www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=17020
43. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: S88–93.
44. Cerasoli F, Jr. Developing the ideal inhaled corticosteroid. *Chest* 2006; 130(1): S54S–64S.

A közlemény megjelenését az Aramis Pharma Kft. támogatta.