

PRACA SPECJALNA/SPECIAL PAPER

Miejsce cyklezonidu w intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego astmy. Stanowisko Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Ciclesonide in step-up strategy of asthma treatment.
Recommendations of the experts of Polish Society of Allergology

Piotr Kuna¹, Ewa Czarnobilska², Karina Jahnz-Różyk³, Marek Kulus⁴, Maciej Kupczyk⁵,
Barbara Rogala⁶, Ziemowit Ziętkowski⁷

¹Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytet Medyczny, Łódź, Polska

²Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Katedra Toksykologii i Chorób Środowiskowych, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*, Kraków, Polska

³Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

⁴Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

⁵Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego, Łódź, Polska

⁶Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice, Polska

⁷Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Medyczny, Białystok, Polska

STRESZCZENIE

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych istotnie pogarszającą jakość życia, sprawność chorego i obciążającą system opieki zdrowotnej. W dłuższej perspektywie celem leczenia astmy jest zmniejszenie ryzyka występowania zaostrzeń choroby, zmniejszenie liczby nieplanowanych wizyt lekarskich i hospitalizacji, konieczności stosowania steroidów systemowych oraz zahamowanie utraty wydolności układu oddechowego. Zgodnie z wynikami badań klinicznych pierwszym krokiem w zapobieganiu zaostrzeniom astmy powinno być optymalne, systematyczne leczenie przeciwzapalne z zastosowaniem bezpiecznego glikokortykosteroidu wziewnego. Okresowo konieczne jest kilkukrotne zwiększanie dawek wziewnych glikokortykosteroidów, żeby zapobiec zaostrzeniom lub je leczyć. Doustne kortykosteroidy wywołują wiele działań niepożądanych, podwyższają koszty leczenia i skracają życie u chorych na astmę, dlatego staramy się je zastępować lekami działającymi miejscowo. W dokumencie grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego przedstawia profil farmakologiczny, skuteczność kliniczną oraz schematy postępowania w zaostrzeniu astmy z zastosowaniem cyklezonidu, który jest bezpiecznym lekiem nawet w dużych dawkach i wywołuje szybki i silny efekt przeciwzapalny, pozwala uzyskać poprawę stanu klinicznego oraz ograniczyć konieczność leczenia steroidami systemowymi.

SŁOWA KLUCZOWE

astma, zaostrzenia astmy, leczenie przeciwzapalne, cyklezonid.

ABSTRACT

Asthma is a chronic inflammatory disease of the respiratory tract that significantly worsens the quality of life, the patient's efficiency and is a burden to the health care system. In the long term, the goals of asthma treatment are to reduce the risk of exacerbations, reduce the number of unscheduled medical appointments and hospitalizations, the use of systemic steroids, and the reduction of respiratory parameters loss. According to the results of clinical trials, the first step in the prevention of severe asthma exacerbations should be the optimal anti-inflammatory treatment with the use of a safe inhaled glucocorticosteroid. Sometimes an increase of the dose of inhaled corticosteroids is required periodically to prevent or treat exacerbations. Oral corticosteroids have many side effects, increase treatment costs and shorten the life of patients with asthma, so we are trying to replace them with topical medications. The document presents the pharmacological profile, clinical efficacy and treatment regimens in the exacerbation of asthma with the use of ciclesonide, which is a safe drug even in high doses and has a quick and strong anti-inflammatory effect, allows to improve the clinical condition and reduce the need for systemic steroid treatment.

KEY WORDS

asthma, asthma exacerbations, anti-inflammatory therapy, ciclesonide.

ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. Piotr Kuna, Klinika Chorób Wewnętrznych, Astmy i Alergii, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. N. Barlickiego, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Kopcińskiego 22, 90-153 Łódź, Polska, e-mail: piotr.kuna@umed.lodz.pl

ZAOSTRZENIE ASTMY – OBCIĄŻENIE DLA PACJENTA I SYSTEMU OPIEKI ZDROWOTNEJ

Astma jest przewlekłą chorobą zapalną dróg oddechowych istotnie pogarszającą jakość życia i obciążającą system publicznej opieki zdrowia w Polsce [1, 2]. Skala tego obciążenia nie jest łatwa do oszacowania. Z badań przeprowadzonych w innych krajach wiadomo, że astma dobrze kontrolowana generuje mniej kosztów niż astma ciężka, przebiegająca z zaostrzeniami i wynikającymi z niej hospitalizacjami [3]. Dlatego też najistotniejsze nie tylko dla pacjenta, lecz także dla systemu opieki zdrowotnej jest jak najlepsze kontrolowanie tej choroby i niedopuszczenie do jej zaostrzeń.

WYZWANIA TERAPEUTYCZNE – ASTMA NIEKONTROLOWANA I JEJ ZAOSTRZENIA

Astma oskrzelowa jest chorobą zmienną, przebiegającą z okresami remisji i nasilen objawów klinicznych. Pomimo rozpowszechnienia standardów diagnostyki i leczenia astmy szereg badań wskazuje na fakt, że stopień kontroli choroby u wielu pacjentów nie jest optymalny, co zwiększa ryzyko zaostrzeń. *Global Initiative for Asthma* (GINA) wyszczególnia trzy stopnie kontroli astmy, które można wyróżnić na podstawie pytań podanych w tabeli 1 [4].

W dłuższej perspektywie celem kontroli astmy jest zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaostrzeń choroby, które według definicji GINA należy rozumieć jako ostre lub po-

TABELA 1. Trzy stopnie kontroli astmy według GINA [4]

Czy w ciągu ostatnich 4 tygodni u pacjenta wystąpiły:	Stopnie kontroli astmy		
	astma dobrze kontrolowana	astma częściowo kontrolowana	astma niekontrolowana
objawy w ciągu dnia częściej niż 2 razy w tygodniu?	odpowiedź przecząca na wszystkie pytania	odpowiedź twierdząca na 1–2 pytania	odpowiedź twierdząca na 3–4 pytania
przebudzenia w nocy z powodu objawów astmy?			
potrzeba leczenia doraźnego (SABA) częściej niż 2 razy w tygodniu?			
ograniczenia jakiegokolwiek aktywności życiowej?			

SABA – krótko działające β_2 -mimetyki.

dostre pogorszenie kontroli objawów i funkcji płuc w porównaniu z normalnym funkcjonowaniem pacjenta [4]. Utrzymanie kontroli astmy to również zmniejszenie liczby nieplanowanych wizyt lekarskich i hospitalizacji, konieczności stosowania steroidów doustnych (systemowych) oraz zahamowanie utraty wydolności układu oddechowego.

Dążąc do minimalizacji ryzyka zaostrzeń, oprócz oceny stopnia kontroli astmy, należy wziąć pod uwagę potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka – także u pacjentów z niewielkim nasileniem objawów, takie jak:

- nadmierne stosowanie krótko działających β_2 -mimetyków (SABA); np. więcej niż 2 recepty na pMDI zawierający SABA rocznie;
- brak stosowania wziewnych glikokortykosteroidów (wGKS);
- niewłaściwa technika inhalacji;
- niestosowanie się do zaleceń lekarskich;
- choroby współistniejące, np. otyłość, alergiczny i niealergiczny nieżyt nosa, przewlekłe zapalenie zatok, refluks żołądkowo-przełykowy, alergie pokarmowe, zaburzenia psychiczne;
- ciąża;
- ekspozycja na dym tytoniowy, alergeny, zanieczyszczone powietrze;
- zła sytuacja socjoekonomiczna;
- niski parametr czynnościowy płuc FEV_1 (poniżej 60%) [4].

INTENSYFIKACJA LECZENIA PRZECIWZAPALNEGO W ZAOSTRZENIU ASTMY

Zgodnie z najnowszymi zaleceniami GINA, w przypadku nasilenia objawów i utraty kontroli nad chorobą zarówno w krótkiej (okres 1–2 tygodni), jak i długiej perspektywie czasu (okres 2–3 miesięcy), podstawą intensyfikacji leczenia w pierwszej kolejności jest zawsze zwiększenie dawki wGKS. Można to osiągnąć na dwa sposoby:

- modyfikując dawkę lub liczbę wziewów w dotychczas stosowanym schemacie terapeutycznym;
- dodając wGKS w oddzielnym inhalatorze, w szczególności wGKS o małej średnicy cząstek, co umożliwia osiągnięcie wyższej depozycji płucnej, zwłaszcza w obszarze drobnych dróg oddechowych.

GINA rekomenduje zwiększenie dawki wGKS do 4-krotności dawki podstawowej, a w przypadku pacjentów stosujących lek złożony zawierający wGKS i długo działający β_2 -mimetyk (LABA) zaleca się rozważenie dodania wGKS z oddzielnego inhalatora. Wytyczne GINA jasno też wskazują na potrzebę minimalizacji podawania steroidów doustnych [4]. Wykazano, że u pacjentów powyżej 16. roku życia, u których wystąpił spadek szczytowego przepływu wydechowego (PEF), czterokrotnie

zwiększenie dawki wGKS związane było ze znacząco mniejszą potrzebą wprowadzania doustnych GKS. Z kolei u pacjentów z ostrym zaostrzeniem przyjmowanie wysokich dawek wGKS przez 7–14 dni miało porównywalną skuteczność z krótkim kursem doustnych GKS [4]. Podsumowując, zwiększenie dawki stosowanych wGKS zapobiega progresji zaostrzenia do ciężkiej postaci oraz pozwala ograniczyć podawanie doustnych GKS i korzystanie z doraźnej opieki medycznej.

Po osiągnięciu i utrzymaniu dobrej kontroli choroby w okresie 3 miesięcy obserwacji należy rozważyć zmniejszenie dawki stosowanego wGKS [4]. Schemat postępowania w przypadku nasilenia objawów astmy zalecany przez GINA przedstawiono na rycinie 1.

CYKLEZONID – PROFIL FARMAKOLOGICZNY ORAZ SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

Glikokortykosteroidem wziewnym o wyróżniającym się profilu farmakologicznym jest cyklezonid. Ten superdrobnocząsteczkowy wGKS nowej generacji jest prolekiem aktywowanym przez esterazy płucne do aktywnego metabolitu des-cyklezonidu wykazującego 100 razy większe powinowactwo do receptora glikokortykosteroidowego niż oryginalna cząsteczka. Cyklezonid jest wprowadzany do dróg oddechowych przy użyciu inhalatora ciśnieniowego z dozownikiem oraz nośnikiem hydrofluoroalkanowym (HFA-MDI). Uśredniona wielkość cząsteczek (*mass median aerodynamic diameter* – MMAD) ultra-drobnocząsteczkowego roztworu cyklezonidu wynosi 1 μm , co przekłada się na wysoką depozycję leku w oskrzelach i drogach oddechowych o małej średnicy na obwodzie płuc. Depozycja płucna cyklezonidu wynosi 52% [5]. Stężenie cyklezonidu w ludzkich komórkach nabłonkowych typu II pęcherzyków płucnych jest istotnie wyższe niż w przypadku innych wGKS [6, 7]. Stopień nasilenia stanu zapalnego w oskrzelach nie wpływa na dystrybucję cyklezonidu oraz jego enzymatyczną aktywację.

O wysoce korzystnym profilu bezpieczeństwa cyklezonidu świadczy fakt, że po jego doustnym lub dożylnym podaniu nie stwierdza się istotnego stężenia des-cyklezonidu w surowicy, co wskazuje na niską absorpcję leku [6–9]. Powstawanie aktywnego metabolitu w drzewie oskrzelowym powoduje, że cyklezonid w porównaniu z innymi wGKS powoduje mniej objawów ubocznych w górnych drogach oddechowych, takich jak chryпка, dysfunkcja strun głosowych czy kandydoza jamy ustnej [10]. Słabe powinowactwo cyklezonidu do receptora glikokortykosteroidowego w porównaniu z jego aktywnym metabolitem powstającym w płucach oraz duży stopień wiązania z białkami osocza skutkują niską biodostępnością leku. Konsekwencją tego jest minimalizacja ryzyka wystąpienia ogólnoustrojowych działań niepożądanych

Zaostrzenie astmy – schemat postępowania z zastosowaniem cyklezonidu

Plan postępowania:

- monitorowanie objawów i parametrów spirometrycznych
- pisemny plan postępowania
- regularna kontrola medyczna

Cyklezonid – intensyfikacja leczenia kontrolującego

1. Zwiększ dawkę leku ratunkowego
 2. Zwiększ dawkę leku kontrolującego
Oceń odpowiedź na leczenie
- Gdy PEF lub FEV₁ < 60% lub brak poprawy po 48 godzinach:
1. Kontynuuj lek ratunkowy
 2. Kontynuuj leczenie kontrolujące
 3. Dodaj prednizolon 40–50 mg/dobę
Oceń odpowiedź na leczenie

Opcja I

Lek do kontroli astmy: cyklezonid

Zalecane postępowanie:

Zwiększ dawkę cyklezonidu do 4-krotności dawki stosowanej

Opcja II

Lek do kontroli astmy: wGKS inny niż cyklezonid

Zalecane postępowanie:

Zmień na cyklezonid w dawce odpowiadającej 4-krotności dawki stosowanego wGKS. Uwzględnij zalecane przeliczniki równoważnych dawek wGKS

Opcja III

Lek do kontroli astmy: ICS + LABA

Zalecane postępowanie:

Dodaj cyklezonid w dawce odpowiadającej 4-krotności dawki stosowanego wGKS. Uwzględnij zalecane przeliczniki równoważnych dawek wGKS

etap zaostrzenia	wczesny	późny
	zaostrzenie łagodne	zaostrzenie umiarkowane lub ciężkie

Rodzaj interwencji farmakologicznej	Dotychczasowy schemat leczenia	Możliwe opcje terapeutyczne	
Zwiększenie dawki leku ratunkowego	1. Niska dawka wGKS – formoterol 2. SABA	Zwiększ dawkę W przypadku inhalatora pMDI zaleć komorę inhalacyjną	
Zwiększenie dawki leku kontrolującego	1. wGKS 2. wGKS – formoterol 3. wGKS – formoterol w terapii SMART* 4. wGKS – LABA inny niż formoterol	1. Zwiększ dawkę do 4-krotności aktualnie stosowanej 2. Zwiększ dawkę do 4-krotności aktualnie stosowanej** 3. Utrzymaj dawkę kontrolującą; zwiększ dawkę w leczeniu ratunkowym** 4. Zwiększ dawkę leku złożonego lub dodaj wGKS w oddzielnym inhalatorze w celu osiągnięcia 4-krotności aktualnie stosowanej dawki wGKS	Konieczne szybkie zwiększenie dawki. Uwzględnij dotychczasowy schemat leczenia
Włączenie systemowego glikokortykosteroidu	x	1. Dorośli: prednizolon 40–50 mg, zwykle przez 5–7 dni 2. Dzieci: 1–2 mg/kg m.c./dobę do maksymalnie 40 mg/dobę, zwykle przez 3–5 dni 3. Nie ma potrzeby zwiększenia dawki, jeżeli terapia prowadzona jest krócej niż 2 tygodnie	

**Uwzględnij ograniczenia związane z maksymalną dopuszczalną dawką formoterolu.

RYCINA 1. Proponowany schemat postępowania w przypadku nasilenia objawów astmy oskrzelowej według zaleceń GINA [4]

steroidoterapii, takich jak hamowanie czynności nadnerczy i związany z tym niekorzystny wpływ na całą os podwzgórze–przysadka–nadnercza, zaburzenia metabolizmu kości i zaburzenia glikemii [11–15]. Bardzo dobry profil bezpieczeństwa cyklezonidu powoduje, że w wielu krajach jest on zarejestrowany do leczenia astmy również u dzieci powyżej 6. roku życia (Kanada, Szwajcaria, Au-

stria, Korea Południowa, Singapur i inne). Bardzo niewielki wpływ ogólnoustrojowy cyklezonidu może również przyczyniać się do zmniejszenia często występującej u pacjentów steroidofobii, która istotnie pogarsza stosowanie się chorych do zaleceń lekarskich.

Cyklezonid, dzięki swojej drobnocząsteczkowej postaci, ulega wysokiej depozycji w objętych procesem zapalnym

drobnych drogach oddechowych i ma silniejsze działanie przeciwzapalne niż wGKS o standardowej wielkości cząsteczek [16–18]. Jest to szczególnie istotna właściwość cyklezonidu, jeśli uwzględnimy fakt, że drobne drogi oddechowe objęte są procesem zapalnym u 50–60% chorych na astmę, bez względu na stopień jej ciężkości. Wyniki badań wykazują, że drobnocząsteczkowe wGKS charakteryzują się większą skutecznością w zapobieganiu zaostrzeniom choroby i zapewniają lepszą kontrolę astmy niż wGKS o standardowej wielkości cząsteczek oraz cechują się podobną skutecznością w zapobieganiu zaostrzeniom jak leczenie skojarzone LABA/wGKS w schemacie *step-up* [19, 20].

W badaniu przeprowadzonym przez Ziętkowskiego i wsp. (2019) wykazano, że stosowanie wysokich dawek cyklezonidu prowadzi do szybkiej poprawy stanu klinicznego u pacjentów z łagodnym zaostrzeniem lub utratą kontroli astmy (tab. 2) [21]. Cyklezonid w dużych dawkach (1280 µg/dobę) w połączeniu z LABA oraz cyklezonid (640 µg/dobę) w połączeniu z LABA i dotychczas przyjmowanym wGKS o standardowej wielkości cząsteczek zapewniał istotną statystycznie przewagę nad stosowaniem podwójnej dawki wGKS o standardowej wielkości cząsteczek oraz LABA. Przewaga ta zaznaczyła się w:

- poprawie parametrów spirometrycznych;
- zmniejszeniu stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym (FeNO);
- wzroście punktacji *Asthma Control Test* (ACT);
- zmniejszeniu częstości występowania i nasilenia objawów;
- zmniejszeniu liczby doraźnie przyjmowanych leków.

Stosowanie dużych dawek cyklezonidu pozwoliło również ograniczyć potrzebę interwencyjnego podawania doustnych GKS i wprowadzenia antybiotykoterapii, umożliwiło uniknięcie ciężkich zaostrzeń astmy oraz wiązało się z mniejszą liczbą zdarzeń niepożądanych [21] (tab. 2).

Ograniczenie konieczności podawania doustnych GKS dzięki stosowaniu cyklezonidu zostało również wykazane w badaniu klinicznym u 141 chorych z ciężką, przewlekłą astmą otrzymujących doustnie prednizon oraz wGKS. U tych chorych zamiana dotychczas stosowanego wGKS na cyklezonid umożliwiła zmniejszenie dawki prednizonu koniecznej do utrzymania kontroli

astmy, natomiast u około 1/3 pacjentów pozwoliła na zaprzestanie terapii prednizonem, co jednoznacznie wskazuje, że wprowadzenie do terapii cyklezonidu ogranicza zapotrzebowanie na steroidy systemowe [22]. Stosowanie cyklezonidu wpisuje się w rekomendacje GINA dotyczące optymalizacji terapii wGKS w celu zmniejszenia zapotrzebowania na steroidy systemowe [4].

PROPONOWANY SCHEMAT INTENSYFIKACJI LECZENIA PRZECIWZAPALNEGO W PRZYPADKU ZAOSTRZENIA ASTMY

W tabeli 3 przedstawiono proponowany schemat intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego w przypadku zaostrzenia astmy.

Powyższe zalecenia należy modyfikować indywidualnie, w zależności od stanu klinicznego pacjentów oraz stopnia ciężkości zaostrzenia. W tabeli ujęto najbardziej typowe schematy leczenia astmy. W przypadku innego dawkowania leków oraz innego schematu terapii należy postępować indywidualnie, dążąc do uzyskania czterokrotności wcześniej stosowanej dawki wGKS (z wykorzystaniem zalecanych przeliczników równoważnych dawek wGKS).

WNIOSKI

Podsumowując wszystkie przytoczone dane, zastosowanie lub zwiększenie dawki drobnocząsteczkowego wGKS powinno stanowić postępowanie pierwszego wyboru ukierunkowane na poprawę kontroli astmy i zapobieganie zaostrzeniom choroby w praktyce klinicznej. Dostępne dane wskazują, że takie postępowanie jest możliwe u chorych stosujących różne schematy dotychczasowego leczenia astmy.

Szczególną korzyść z zastosowania cyklezonidu w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami w terapii astmy mogą uzyskać pacjenci:

- w okresie zaostrzenia w celu zwiększenia dawki wGKS;
- u których występują objawy uboczne po lekach z grupy LABA;

TABELA 2. Wyniki podawania cyklezonidu u pacjentów z łagodnym zaostrzeniem lub utratą kontroli astmy [21]

Parametr	Cyklezonid 1280 µg (n = 25)	Cyklezonid 640 µg + wGKS (n = 25)	Podwójna dawka wGKS (n = 24)
ustąpienie zaostrzenia	21	19	6
leczenie doustnymi GKS	0	1	5
antybiotykoterapia	3	5	6
zdarzenia niepożądane	0	1	4

Dane przedstawiono jako liczbę przypadków w poszczególnych grupach. wGKS – dotychczas przyjmowany wziewny GKS.

TABELA 3. Schemat intensyfikacji leczenia przeciwzapalnego w przypadku zaostrzenia astmy

Leczenie stosowane przed zaostrzeniem	Możliwa intensyfikacja leczenia z wykorzystaniem cyklezoniidu
formoterol/budezonid 4,5/160 2×/dobę formoterol/budezonid 9/320 2×/dobę	dodanie cyklezoniidu 160 µg 2 × 2 dodanie cyklezoniidu 160 µg 2 × 3
salmeterol/flutikazon 50/250 2×/dobę salmeterol/flutikazon 50/500 2×/dobę	dodanie cyklezoniidu 160 µg 2 × 3 dodanie cyklezoniidu 160 µg 2 × 4
formoterol/beklometazon 6/100 2×/dobę formoterol/beklometazon 6/200 2×/dobę	dodanie cyklezoniidu 160 µg 2 × 2 dodanie cyklezoniidu 160 µg 2 × 4
budezonid 400 µg/dobę budezonid 800 µg/dobę flutikazon 500 µg/dobę flutikazon 1000 µg/dobę	zamiana na cyklezoniidu 160 µg 2 × 2 zamiana na cyklezoniidu 160 µg 2 × 4 zamiana na cyklezoniidu 160 µg 2 × 3 zamiana na cyklezoniidu 160 µg 2 × 4
cyklezoniidu 160 µg/dobę cyklezoniidu 320 µg/dobę cyklezoniidu 640 µg/dobę	zwiększenie dawki cyklezoniidu 160 µg 2 × 2 zwiększenie dawki cyklezoniidu 160 µg 2 × 3 zwiększenie dawki cyklezoniidu 160 µg 2 × 4

Dawki leków łączonych wyrażone w mikrogramach.

- z astmą niekontrolowaną (objawy dzienne, nocne, pogorszenie tolerancji wysiłku) w celu optymalizacji leczenia przeciwzapalnego;
- z częstymi zaostrzeniami w celu optymalizacji leczenia przeciwzapalnego;
- z astmą ciężką w celu zmniejszenia zapotrzebowania na GKS systemowe;
- z objawami ubocznymi (pleśniawki, chrypka) po dotychczas stosowanych wGKS;
- z wariantem kaszlowym astmy (zespół Corrao);
- objawowi z utrzymującymi się pomimo dotychczasowego leczenia biomarkerami zapalenia eozynofilowego dróg oddechowych (podwyższony poziom eozynofili w indukowanej płwocinie, podwyższone stężenie FeNO);
- nadużywający krótko działających leków ratunkowych (SABA);
- z dużą zmiennością parametrów wydolności układu oddechowego (zagrożenie zaostrzeniem astmy);

Dodatkowo u pacjentów z astmą łagodną (stopień I i II) z dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak otyłość, przewlekłe zapalenie zatok, refluks żołądkowo-przełykowy, alergia pokarmowa, ekspozycja na dym tytoniowy, alergen, zanieczyszczone powietrze [23], wydaje się, że optymalne leczenie kontrolujące powinno opierać się na regularnie stosowanej niskiej dawce wGKS. Korzystny profil bezpieczeństwa cyklezoniidu zwiększa szansę na przestrzeganie zaleceń lekarskich i skuteczną terapię astmy.

Należy jeszcze raz podkreślić bardzo ważną rolę cyklezoniidu podawanego wzięwnie w redukcji dawki steroidów systemowych u chorych na astmę. Może to wpływać nie tylko na istotne zmniejszenie powikłań systemowych, lecz także na zmniejszenie kosztów leczenia i ograniczenie przedwczesnej śmiertelności chorych na astmę oskrzelową [24, 25].

KONFLIKT INTERESÓW

Potr Kuna otrzymał w czasie ostatnich 3 lat wynagrodzenie z tytułu przeprowadzenia wykładów od następujących firm: Adamed, AstraZeneca, Berlin Chemie Menarini, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GSK, Krka, Lekam, Novartis, Polpharma, Teva niemających związku z poniższą pracą.

Ewa Czarnobilska otrzymała w czasie ostatnich 3 lat wynagrodzenia z tytułu przeprowadzenia wykładów od następujących firm Alvogen Pharma, ALK-abello, AstraZeneca, Berlin Chemie, Boehringer Ingelheim, Chiesi, EMMA, GSK, Krka, Lekam, Novartis, Polpharma, Takeda, Teva niemających związku z poniższą pracą.

Karina Jahnz-Różyk współpracowała i współpracuje w zakresach (np. udzielania konsultacji, wygłaszania wykładów, udziału w kongresach) z firmami: Abbvie Polska Sp. zoo, AstraZeneca, CSL Behring, Allergopharma&CoKG, Baxter Polska, Baxalta International, Takeda, Boehringer Ingelheim, Chiesi, BristolMyers Squibb, GSK, Novartis, Pfizer, Teva, Roche Pharma Holding, Lekam, Sanofi-Pasteur, Sanofi, Zentiva, 90-Consulting, G-Pharma Consulting, Unique Work, Pharma Solution Group, Fundacja Pro-Medicina, Fundacja Watch Health Care, Uczelnia Łazarskiego, HTA-Consulting, Mylan Healthcare Sp. z o.o./Viatrix.

Marek Kulus nie zgłasza konfliktu interesów.

Maciej Kupczyk otrzymał w czasie ostatnich 3 lat wynagrodzenie z tytułu przeprowadzenia wykładów od następujących firm: Adamed, AstraZeneca, Berlin Chemie Menarini, Celon Pharma, Chiesi, Emma, GSK, Lekam, Novartis, Nexter-Allergopharma, Polpharma, Teva, Zentiva niemających związku z poniższą pracą.

Barbara Rogala prezentowała wykład sponsorowany przez firmę Takeda w ramach programu Ogólnopolskie-

go Sympozjum dotyczący terapii przeciwhistaminowej alergii, niemający związku merytorycznego z niniejszym Stanowiskiem.

Ziemowit Ziętkowski otrzymał w czasie ostatnich 3 lat wynagrodzenie z tytułu przeprowadzenia wykładów od Alvogen Pharma niemających związku z poniższą pracą.

PIŚMIENICTWO

- Jahnz-Różyk K, Kucharczyk A, Warchoń M, et al. Koszty astmy w Polsce w 2012 roku. *Pol Merk Lek* 2015; 230: 91-5.
- Jahnz-Różyk K, Czajkowska-Malinowska M, Krenke K, et al. Analysis of hospital management of chronic respiratory diseases in light of the "Maps of Health Needs" project in Poland. *Adv Respir Med* 2020; 88: 297-304.
- Haahtela T, Herse F, Karjalainen J, et al. The Finnish experience to save asthma costs by improving care in 1987-2013. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 408-14.
- Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Updated 2021. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>.
- Charakterystyka produktu leczniczego, Alvesco 160, 160 µg/dawkę inhalacyjną; aerozol inhalacyjny, roztwór.
- Derendorf H, Nave R, Drollman A, et al. Relevance of pharmacokinetics nad pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 2006; 28: 1042-50.
- Szeffler 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: 1104-14.
- Baptist AP, Reddy RC. Inhaled corticosteroids for asthma; are all the same? *J Clin Pharm Therapeutics* 2009; 34: 1-12.
- Matera G, Rinaldi B, Calzetta L, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids for asthma treatment. *Pulm Pharmacol Therapeutis* 2019; 58: 101828.
- Buhl R. Local oropharyngeal side effects of inhaled corticosteroids in patients with asthma. *Allergy* 2006; 61: 518-26.
- Kowalski M, Wojciechowski P, Dziewońska M, et al. Adrenal suppression by inhaled corticosteroids in patients with asthma: a systematic review and quantitative analysis. *Allergy Asthma Proc* 2016; 37: 9-17.
- Schaffner TJ, Skoner DP. Ciclesonide: a safe and effective inhaled corticosteroid for the treatment of asthma. *J Allergy Asthma* 2009; 2: 25-32.
- Xu J, Nave R, Lahu G, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled ciclesonide and flutikason propionate in patients with persistent asthma. *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 1118-27.
- Newton R, Leigh R, Giembycz MA. Pharmacological strategies for improving the efficacy and therapeutic ratio of glucocorticosteroids in inflammatory lung disease. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 286-327.
- Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 372-80.
- Zietkowski Z, Bodzenta-Lukaszyk A, Tomasiak MM, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on exhaled nitric oxide in patients with mild allergic asthma. *Respir Med* 2006; 100: 1651-6.
- Cohen J, Douma WR, ten Hacken NHT, et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J* 2008; 31: 1213-20.
- Van den Berge M, ten Hacken NHT, van der Wiel E, et al. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy* 2013; 68: 16-26.
- van Aalderen WM, Grigg J, Guilbert TW, et al. Small-particle inhaled corticosteroid as first-line or step-up controller therapy in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015; 3: 721-31.
- Israel E, Roche N, Martin RJ, et al. Increased dose of inhaled corticosteroid versus add-on long-acting beta-agonist for step-up therapy in asthma. *Ann Am Thorac Soc* 2015; 12: 798-806.
- Zietkowski Z, Lukaszyc M, Skiepkó R, et al. Efficacy of ciclesonide in the treatment of patients with asthma exacerbation. *Adv Dermatol Allergol* 2019; 36: 217-22.
- 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.
- Czarnobilska E, Bulanda M, Bulanda D, Mazur M. The influence of air pollution on the development of allergic inflammation in the airways in Krakow's atopic and non-atopic residents. *J Clin Med* 2021; 10: 2383.
- Ekstrom M, Nwarus BI, Hasvold P, et al. Oral corticosteroids use, morbidity and mortality in asthma: a nationwide prospective cohort study in Sweden. *Allergy* 2019; 74: 2181-90.
- Lee H, Ryu J, Nam E, et al. Increased mortality in patients with corticosteroids dependent asthma: a nationwide population-based study. *Eur Respir J* 2019; 54: 1900804.