

## ایمنی و اثربخشی داروی Ciclesonide در مقایسه با داروهای Fluticasone، Beclomethasone و Budesonide برای درمان بیماری آسم پایدار در ایران؛ مرور جامع مطالعات

زهرا زالی<sup>۱</sup>، دکتر علی اکبری ساری<sup>۲</sup>، دکتر بهاره یزدی زاده<sup>۳</sup>، دکتر علیرضا حسینی<sup>۴</sup>، دکتر سید احمد طباطبایی<sup>۵</sup>

### مقاله مروری

### چکیده

**مقدمه:** Ciclesonide یک کورتیکو استروئید غیر هالوژنه است که برای درمان آسم پایدار استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف مقایسه ایمنی و اثربخشی این دارو در مقایسه با داروهای رایج مورد استفاده در ایران شامل Fluticasone، Beclomethasone و Budesonide برای درمان آسم پایدار انجام شد.

**روش‌ها:** مهم‌ترین بانک‌های اطلاعاتی الکترونیکی پزشکی شامل Scopus، Web of science، CINHAL، Cochrane Library و Pubmed در نوامبر ۲۰۱۲ برای یافتن مطالعات RCT (Randomized controlled trial) و مروری منظم با کلید واژه‌های «CIC or Ciclesonide or Alvesco or Pregnenedion» و «Persistent asthma or Asthma» (Title) جستجو شد. در مواردی که نیاز به متاآنالیز بود، از نرم‌افزار Review manager استفاده شد.

**یافته‌ها:** در ابتدا ۵۶۷ مطالعه وارد گردید که در نهایت بعد از حذف موارد تکراری، ۱۸ RCT و ۵ مطالعه مروری انتخاب شد. کیفیت زندگی در نسبت دوز ۱:۱ بهبودی بیشتری در گروه Ciclesonide نسبت به Fluticasone دارد و عارضه جانبی کاندیازیس دهانی نیز در گروه Ciclesonide کمتر از گروه Fluticasone بود و Ciclesonide در دوز بالا، اثر کمتری بر سرکوب آدرنال داشت. Peak expiratory flow صبح در نسبت دوز ۱:۱ در داروی Ciclesonide بیشتر از Budesonide بود؛ اما از نظر بالینی اهمیتی نداشت. در متغیرهای حمله‌ی آسمی، رتبه‌ی کنترل آسم و روزهای بدون علامت، تفاوتی مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** تفاوت Ciclesonide با Fluticasone در بهبود کیفیت زندگی و کاهش قارچ دهانی می‌باشد. Peak expiratory flow صبح در نسبت دوز ۱:۱ در داروی Ciclesonide بیشتر از Budesonide می‌باشد که از نظر بالینی اهمیتی ندارد. شواهد کافی در مورد مقایسه‌ی این دارو با Beclomethasone وجود ندارد.

**واژگان کلیدی:** ایمنی، اثربخشی، Ciclesonide، آسم، مرور سیستماتیک

**ارجاع:** زالی زهرا، اکبری ساری علی، یزدی زاده بهاره، حسینی علیرضا، طباطبایی سید احمد. ایمنی و اثربخشی داروی Ciclesonide در مقایسه با داروهای Fluticasone، Beclomethasone و Budesonide برای درمان بیماری آسم پایدار در ایران؛ مرور

جامع مطالعات. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۲۷۸): ۳۴۲-۳۵۸

- ۱- کارشناس ارشد، گروه ارزیابی فناوری سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۲- دانشیار، گروه مدیریت و اقتصاد سلامت، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۳- استادیار، مرکز تحقیقات بهره‌برداری از دانش سلامت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- ۴- دانشیار، سازمان غذا و دارو، وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تهران، ایران
- ۵- دانشیار، گروه کودکان، بیمارستان کودکان مفید، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: byazdzadeh@tums.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر بهاره یزدی زاده

## مقدمه

آسم در سال‌های اخیر به عنوان یک اختلال مزمن و التهابی راه‌های هوایی تعریف می‌شود که سلول و بافت‌های سلولی زیادی را در مسیر هوایی درگیر می‌کند. این التهاب مزمن، مربوط به بیش پاسخی راه‌های هوایی می‌باشد که منجر به بروز خس خس سینه، تنگی نفس و سرفه به ویژه در شب و اوایل صبح می‌شود. این علائم، گسترده اما متغیر می‌باشد و انسداد ریه اغلب به طور خود به خود یا به کمک دارو قابل برگشت می‌باشد. تعداد مبتلایان به بیماری آسم در کل جهان ۳۰۰ میلیون نفر است که این رقم در سال ۲۰۲۵ به ۴۰۰ میلیون بیمار مبتلا به آسم خواهد رسید (۱).

شیوع آسم در کشورهای در حال توسعه (آفریقا، آمریکای مرکزی و جنوبی، آسیا و نواحی اقیانوس آرام) به دلیل شهرنشینی و پیروی از فرهنگ مغرب زمین رو به افزایش می‌باشد (۲-۳). «میانگین شیوع آسم در ایران ۱۳/۱۴ درصد در افراد زیر ۱۸ سال و ۷/۴۸ درصد در کلیه‌ی سنین می‌باشد که به نظر می‌رسد که شیوع علائم آسم در کشور بالاتر از میانگین‌های جهانی است» (۴). سازمان جهانی بهداشت تخمین می‌زند که حدود ۱۵ میلیون سال‌های زندگی تطبیق شده با ناتوانی (DALY) یا Disability adjusted life year ناشی از بیماری آسم می‌باشد و عامل ۱ درصد از DALY از دست رفته می‌باشد که نشان دهنده‌ی شیوع و شدت آسم است. تعداد DALY از دست رفته‌ی ناشی از آسم مشابه دیابت، سیروز کبد و اسکیزوفرنیا است (۱).

طبقه‌ای از درمان‌ها برای مدیریت آسم به کار می‌رود از جمله کنترل کننده‌ها یا پیشگیری

کننده‌های آسم (Controller Medications) که سر دسته‌ی این داروها گروه استروئیدها می‌باشد و داروهای سریع‌الاثربخشی شامل بتا آگونیست‌های سریع‌الاثربخشی، آنتی‌کلینیکی‌های استنشاقی، استروئیدهای سیستمیک و تثوفیلین‌های کوتاه اثر از آن جمله‌اند (۵). کورتیکو استروئیدهای استنشاقی یک عامل ضد التهابی اثربخشی برای درمان آسم در کودکان و بالغین می‌باشند (۶). در گایدلاین‌های بین‌المللی به عنوان اولین خط درمان آسم پایدار معرفی می‌شوند که به تنهایی یا در ترکیب با بتا آگونیست‌های طولانی اثر مصرف می‌شوند (۷). عدم تبعیت از درمان، بزرگ‌ترین مشکل درمانی با این داروها می‌باشد که به علت زیاد بودن دوز روزانه‌ی آن‌ها عوارض سیستماتیک و منطقه‌ای را به همراه دارد (۸) و این منجر به توسعه‌ی فرمولاسیون‌هایی با هدف کاهش مصرف روزانه و کنترل بیماری می‌شود (۹).

داروی Ciclesonide (CIC) یک کورتیکو استروئید استنشاقی است که به صورت محلول با Hydrofluoroalkane ۱۳۴a می‌باشد و به صورت افشانه‌ی استنشاقی با دوز مشخص و اندازه‌گیری شده (Metered-dose inhaler) مصرف می‌شود (۱۰). این دارو در سال ۲۰۰۵ برای درمان آسم پایدار خفیف تا شدید در بزرگسالان و سال ۲۰۰۶ برای درمان آسم در نوجوانان در اروپا مورد تأیید قرار گرفت (۱۱). CIC فعالیت ریه از جمله FEV<sub>1</sub> (Forced expiratory volume in 1 second) و PEF (Peak expiratory flow) را در انواع آسم ملایم تا متوسط و متوسط تا شدید بهبود می‌بخشد (۱۲). هدف این مطالعه ارزیابی ایمنی و اثربخشی داروی

www.crd.york.ac نیز برای یافتن مطالعات مرتبط بررسی و سپس رفرنس مقالات مرتبط به منظور یافتن مطالعات بیشتر جستجو شد. در شکل ۱ استراتژی جستجو نشان داده شده است.

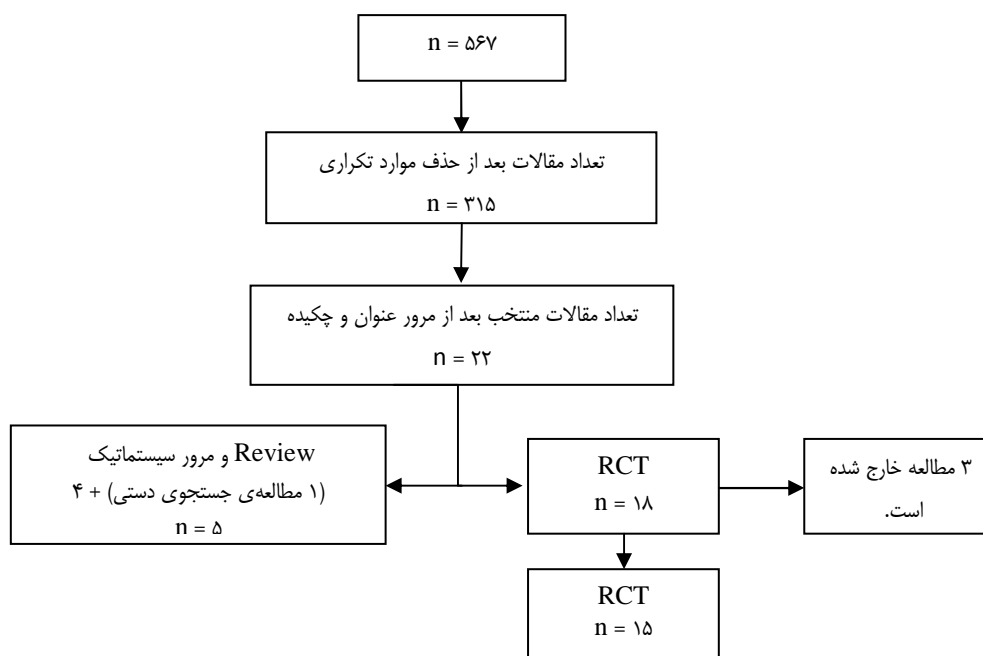
### معیارهای ورود و خروج

در جمعیت بیماران با آسم پایدار، داروی Ciclesonide با داروهای Fluticasone، Beclomethasone و Budesonide در مطالعات مرور سیستماتیک، RCT (Randomized controlled trial) یا مطالعات Crossover مقایسه شدند و مطالعاتی که پیامدهای اثربخشی و ایمنی را بررسی کرده بودند، وارد گردیدند. بیماران با COPD (Chronic obstructive pulmonary disease) و تشخیص‌های افتراقی آسم، دوره‌ی درمان کمتر از ۴ هفته، RCTهایی که بدون گروه مقایسه بودند، از معیارهای خروج در مطالعه‌ی حاضر بود.

CIC در مقایسه با Fluticasone، Budesonide و Beclomethasone می‌باشد. نسبت‌های دوز ۱:۱ در این مقاله به معنای این است که از هر کدام از داروها با نسبت مساوی به بیماران داده می‌شود. اما نسبت دوز ۱:۲ به این معنی است که اگر CIC داده می‌شود، داروی مورد مقایسه‌ی آن دو بار در روز یا با نسبت دو برابر داده شود.

### روش‌ها

مهم‌ترین بانک‌های اطلاعاتی الکترونیکی پزشکی شامل Web of science، CINHAL، Scopus، Pubmed و Cochrane Library در نوامبر ۲۰۱۲ برای یافتن مطالعات RCT و مروری منظم با کلید واژه‌های «CIC or Ciclesonide or Alvesco or Pregnenedion» و «Persistent asthma or Asthma» (Title) جستجو شده است. در این راستا،



شکل ۱. استراتژی جستجو

RCT: Randomized controlled trial

## یافته‌ها

ارزیابی کیفیت مقالات: با استفاده از چک لیست، کیفیت مطالعات توسط دو نفر به طور مستقل بررسی شد. به منظور ارزیابی کیفیت مطالعه‌ی مروری منظم از چک لیست استاندارد CASP (Critical appraisal skills programme) و برای مطالعات RCT از معیارهای Jadad استفاده شد.

از ۵ مرور سیستماتیک ۳ مطالعه از کیفیت بالایی برخوردار بودند و ۲ مطالعه فقط نتایج در دسترس بود و امکان ارزیابی دقیق کیفیت آن‌ها وجود نداشت و نتایج آن‌ها با مقالات دارای کیفیت خوب مقایسه شد. مطالعات RCT نیز بر اساس معیار Jadad از ۰ تا ۵ به این ترتیب رتبه داده شدند: High quality = ۵، Fair quality = ۳، Good quality = ۴، Poor quality = ۲ و ۱. اکثر مطالعات از کیفیت به نسبت خوبی برخوردار بودند. از بین مطالعات RCT فقط چکیده دو مطالعه در دسترس بود که نتایج آن‌ها گزارش شد (۱۳-۱۴). ۲ مطالعه نیز تنها عنوان در دسترس بود (۱۵-۱۶). در جدول‌های ۱ و ۲ ویژگی مقالات و کیفیت آن‌ها بیان شده است.

## خلاصه‌ای از ویژگی‌های مقالات

همه‌ی مطالعات مروری مربوط به بیماران مبتلا به آسم به ویژه در کودکان یا بالغین بودند. یکی از این مطالعات با روش‌شناسی مرور گایدلاین‌ها و مطالعات ایمنی به بررسی اثر مصرف کورتیکو استروئیدها در ارتباط با سرکوب غدد فوق کلیوی و ضررهای بالینی ناشی از آن انجام شده بود و در نهایت، نتایج ۱۱ گزارش شامل ۶ مرور سیستماتیک و ۵ مطالعه‌ی RCT در آن تفسیر شده بود (۱۷). مرور سیستماتیک دیگری مربوط به گروه Cochrane library بود که

ایمنی و اثربخشی Ciclesonide را با دیگر کورتیکو استروئیدها مقایسه می‌کرد و تعداد ۲۲ مطالعه‌ی RCT در آن بررسی شده بود (۱۸).

مطالعه‌ی دیگری نیز توسط Jonas و همکاران در مورد تمامی داروهای آسم انجام شد که از نتایج مربوط به CIC این مطالعه استفاده شده است (۱۹). تنها ۱ مرور به بررسی Ciclesonide با Budesonide پرداخته بود که طی تماس با نویسنده‌ی مقاله دریافت شد. این مطالعه‌ی مروری Ciclesonide را با Fluticasone مقایسه کرده بود (۲۰).

از ۱۵ مطالعه‌ی RCT، ۲ مطالعه در مقایسه با Beclomethasone (۲۱-۲۲)، ۳ مطالعه در مقایسه با Budesonide (۲۳-۲۵) و ۱۰ مطالعه در مقایسه با Fluticasone (۲۶-۳۰، ۱۳-۱۶، ۷) بودند. از بین این مطالعات، ۷ مطالعه‌ی RCT در مرور سیستماتیک Manning و همکاران (۲۳-۲۷، ۲۱) و ۱۱ مطالعه‌ی RCT نیز در مطالعه‌ی مروری Jonas و همکاران بررسی شده بودند (۲۱-۳۰، ۷). از ۲ مطالعه فقط عنوان در دسترس بود (۱۵-۱۶).

متن کامل ۲ مطالعه نیز به دلیل این که در کنفرانس‌ها ارائه شده بودند، در دسترس نبود و از چکیده‌ی آن‌ها استفاده شده بود (۱۳-۱۴).

در جدول ۳ مطالعات خروجی و دلیل خروج آن‌ها آمده است.

نتایج مطالعه در دو بخش ارزیابی ایمنی و اثربخشی بیان شده است.

## ۱- ایمنی

## ۱-۱- کاندیدیازیس دهان

بیشترین عارضه‌ی کورتیکو استروئیدها مربوط به کاندیدیازیس ناشی از مصرف دارو می‌باشد. مطالعه‌ی

Jonas و همکاران با متآنالیز ۵ مطالعه‌ی RCT نشان داد که Ciclesonide کاندید یازیس کمتری را ایجاد می‌کند (OR = ۰/۳۳، درصد، ۹۵ CI ۰/۱۷، ۰/۶۴). در شکل ۲، Frost plot این متآنالیز (Odd ratio).

آمده است (۱۹). در نسبت دوز ۱:۱ و ۱:۲ اختلافی بین Ciclesonide با Budesonide در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران دیده نشده است (۱۸).

جدول ۱. ویژگی و ارزیابی کیفیت RCT

ردیف	رفرنس	نوع مطالعه	گروه مقایسه و دوز آن	نوع آسم	گروه سنی (سال)	دوره‌ی مطالعه	تعداد جمعیت	رتبه‌ی ارزیابی کیفیت	دوز معدل
۱	(۷)	RCT	(۸۰) VS FP HFA-CIC HFA-MDI MDI (۲۰۰)	ملازم تا متوسط	۱۲-۷۵	۲۴ هفته	۴۸۰	Good	بله Low
۲	(۲۱)	RCT	CIC VS BUD	متوسط تا شدید	۱۶-۷۵	۸ هفته	۳۱۹	Poor	.....
۳	(۲۲)	RCT	(۶۴۰) VS BDP HFA-CIC HFA-MDI MDI (۶۴۰)	متوسط تا شدید	≥ ۱۸	۱۲ ماه	۱۵۶۸	High	بله High
۴	(۲۳)	RCT	(۳۲۰) VS BUD CIC HFA-MDI DPI (۴۰۰)	ملازم تا شدید	۱۲-۷۵	۱۲ هفته	۳۹۹	Good	خیر Medium vs. Low
۵	(۲۴)	RCT	(۳۲۰) VS BUD CIC HFA-MDI DPI (۸۰۰)	شدید	۱۲-۱۷	۱۲ هفته	۴۰۳	Good	بله Medium
۶	(۲۵)	RCT	(۱۶۰) VS BUD CIC-MDI DPI (۴۰۰)	متوسط تا شدید	۶-۱۱	۱۲ هفته	۶۲۱	Fair	بله Low
۷	(۲۶)	RCT	(۸۰) VS CIC HFA CIC HFA-MDI VS FP HFA-MDI (۱۶۰) MDI	ملازم تا متوسط	۱۲ ≥	۱۲ هفته	۸۰۸	Good	بله Low
۸	(۲۷)	RCT	-MDI (۳۲۰) VS FP CIC HFA DPI (۴۰۰)	متوسط	۱۲-۷۵	۱۲ هفته	۴۷۴	Good	بله Medium
۹	(۲۸)	RCT	(۶۴۰) VS FP BUD CIC HFA-MDI MDI (۶۶۰)	متوسط تا شدید	۱۲-۷۵	۶ ماه	۵۲۸	Fair	بله High
۱۰	(۲۹)	RCT	(۱۶۰) VS FP HFA CIC HFA-MDI MDI (۵۰۰)	گزارش نشده است	۱۷-۷۵	۱۲ هفته	۱۱۱	Good	نه Low vs. medium
۱۱	(۳۰)	RCT	(۸۰) VS CIC HFA CIC HFA-MDI VS FP HFA-MDI (۱۶۰) MDI	ملازم تا شدید	۶-۱۱	۱۲ هفته	۷۴۴	Good	بله Low

RCT: Randomized controlled trial; CIC: Ciclesonide; BUD: Budesonide; DPI: Dry powder inhaler  
MDI: Metered dose inhaler; HFA: Albuterol sulfate inhalation aerosol; FP: Fluticasone propionate  
BDP: Beclomethasone dipropionate

## جدول ۲. ویژگی و ارزیابی کیفیت مرور سیستماتیک

ردیف	نام نویسنده و سال	نوع مطالعه	معیار ورود و خروج	کیفیت	انجام متا آنالیز
۱	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (۱۷)	Review	Health technology assessments, systematic reviews, meta-analyses, randomized controlled trials, guidelines outcomes: Adrenal suppression, growth suppression, acute adrenal crisis, long term clinical outcomes (clinical meaningfulness), serious adverse events, adrenal insufficiency, any adverse event, withdrawals due to adverse events	قابل قبول	خیر
۲	Manning و همکاران (۱۸)	Systematic review	RCT یا مطالعات Crossover که داروی Ciclesonide را با Beclomethasone, Budesonide و Fluticasone مقایسه کرده باشند. معیار خروج: بیماران مبتلا به COPD و تشخیص‌های افتراقی آسم، دوره‌ی درمان کمتر از ۴ هفته، کارآزمایی بالینی‌هایی که بدون گروه مقایسه باشند.	قابل قبول	بله
۳	Jonas و همکاران (۱۹)	Systematic review	For efficacy and effectiveness, randomized controlled trials of at least 6 weeks duration (n = 40) and good -quality systematic reviews • For adverse events/safety, randomized controlled trials of at least 6 weeks (N = 40) and observational studies of at least 6 months duration (N = 100)	قابل قبول	بله
۴	Kokot و همکاران (۲۰)	Systematic review	Inclusion : Randomized clinical trials, with or without blinding , Studies published in Polish, English, French or German, Studies published as full texts or conference abstracts Exclusion: <12 years of age Treatment lasting = 4 weeks Inpatient treatment Less than 10 patients Non-randomized trials	فقط نتایج منتشر شده است.	بله CIC VS FP

RCT: Randomized controlled trial; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; CIC: Ciclesonide  
BUD: Budesonide; FP: Fluticasone propionate

در نسبت دوز ۱:۱ و ۱:۲ اختلافی بین CIC با BUD (Budesonide) در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران مشاهده نشده است (۱۸).  
در مطالعه‌ی مروری Kokot و همکاران به منظور مقایسه‌ی Ciclesonide با Fluticasone و Budesonide فقط نتایج گزارش شده بود و چون

## جدول ۳. مطالعات خروجی و دلیل خروج

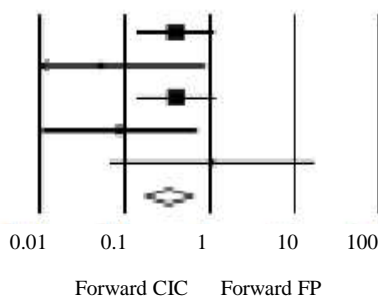
دلیل خروج مطالعات	رفرنس مطالعات خروجی
ناکافی بودن دوره‌ی درمان (کمتر از ۴ هفته)	Agertoft و Pedersen (۳۱)
نامناسب بودن نوع مداخله	Derom و همکاران (۳۲)
ناکافی بودن دوره‌ی درمان	Quon و همکاران (۳۳)

معنی‌داری دیده نشده است (۰/۴۳، ۴/۱۵)  $RR = ۱/۳۳$  (۲۰). در مقایسه با Beclomethasone این پیامد در مطالعات بررسی نشده است. با مراجعه به اصل مقالات، درصد این عارضه در هر دو داروی Ciclesonide و Fluticasone محاسبه شد و در جدول ۴ ارایه گردید. از مطالعه‌ی Dusser و همکاران نیز فقط چکیده در دسترس بود و از اطلاعات موجود در چکیده استفاده شد (۱۳).

کیفیت این دو مطالعه به طور دقیق مشخص نشد، نتایج آن در مقایسه با مطالعات با کیفیت، به این صورت بود که در نسبت دوز ۱:۱ Ciclesonide، کاندیدیازیس کمتری را نسبت به Fluticasone ایجاد می‌کرد (۰/۵۶، ۰/۱۷، ۰/۳۱)  $RR = ۰/۳۱$  (۲۰). در همین نسبت دوز اختلاف معنی‌داری بین Ciclesonide با Budesonide وجود نداشت (۰/۵۶، ۵/۰۵)  $RR = ۰/۵۱$  و در نسبت دوز ۱:۲ نیز اختلاف

FP VS. CIC odds ratio for oral candidacies .THRUSH					
Study name	Statistic for each study				
	OR	Lower limit	Upper limit	Z value	P value
Bateman 2008	0.400	0.141	1.138	-1.717	0.086
Boulet 2007	0.052	0.003	0.898	-2.034	0.042
Dahl2010	0.404	0.140	1.166	-1.676	0.094
Lipworth2005	0.087	0.010	0.720	-2.264	0.024
Pedersone 2009	1.048	0.065	16.851	0.033	0.974
	0.325	0.166	0.639	-3.260	0.001

Odds ratio and 95% CI



Result for heterogeneity among studies			
Q- value	d.f	p. value	I.squared
4.082539064	4	0.394950636	2.021758103

شکل ۲. نتایج متاآنالیز کاندیدیازیس دهانی (۱۹)

جدول ۴. درصد عارضه‌ی کاندیدیازیس دهانی در مقایسه بین Fluticasone با Ciclesonide

نام مطالعه	کاندیدیازیس FP (درصد)	کاندیدیازیس CIC (درصد)
Dahl و همکاران (۷)	۵/۰۰	۲/۱۰
Dusser و همکاران (۱۳)	۷/۸۰	۳/۱۰
Boulet و همکاران (۲۸)	۴/۷۰	۰/۷۸
Bateman و همکاران (۲۹)	۴/۸۰	۲/۰۰
Pedersen و همکاران (۳۴)	۰/۴۰	۰/۳۹
Lipworth و همکاران (۳۵)	۲۴/۰۰	۲/۴۰
مجموع	۷/۷۸	۱/۸۰

CIC: Ciclesonide; FP: Fluticasone propionate

## ۲-۱ سرکوب محور HPA

### (Hypothalamic-Pituitary-Adrenal)

استفاده‌ی طولانی مدت و دوزهای بالای کورتیکو استروئیدها می‌تواند باعث ایجاد عارضه‌ی جانبی سیستمیک مثل سرکوب آدرنال شود (۳۶). این عارضه در نتیجه‌ی کمبود سطح کورتیزول در اثر سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال ایجاد می‌شود که از طریق اندازه‌گیری سطح کورتیزول سرم و ادرار قابل شناسایی است (۳۷).

در مطالعه‌ی مروری منظم که توسط عاملین دارو و تکنولوژی در کانادا (Canadian agency for drugs and technologies in health یا CADTH) درباره‌ی سرکوب غدد فوق کلیوی و ضررهای بالینی ناشی از مصرف کورتیکو استروئید با روش‌شناسی مروری گایدلاین‌ها و مطالعات ایمنی انجام شد (۱۷)، نتایج نشان داد مطالعه‌ای که این پیامد را با گروه Beclomeyhasone و Budesonide مقایسه کرده باشد، مشاهده نشده است. سه مطالعه کاهش سطح کورتیزول را بین دو داروی Ciclesonide با Fluticasone مقایسه کرده‌اند که دو مطالعه جزء خروجی‌های مطالعه‌ی حاضر می‌باشد (۳۱-۳۲).

مطالعه‌ی دیگر مروری سیستماتیک Dyer و همکاران می‌باشد که دو مطالعه را بررسی کرده است (۳۸). در یکی از این مطالعات، فقط چکیده‌ی آن منتشر شده بود و هیچ اختلاف معنی‌داری در کاهش سطح کورتیزول Ciclesonide نسبت به زمان پایه مشاهده نشد، اما Fluticasone کاهش معنی‌داری را در این خصوص نشان داد. در این مطالعه این دو دارو به طور مستقیم با هم مقایسه نشدند. مطالعه‌ی دوم در مقایسه‌ی بین  $۸۰۰ \mu\text{g/day}$  Ciclesonide و  $۱۰۰۰ \mu\text{g/day}$  Fluticasone به طور معنی‌داری این کاهش در Fluticasone بیشتر از Ciclesonide بوده است (۲/۰-۱/۱: CI ۹۵ درصد).

در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران نیز یک مطالعه برای مقایسه‌ی Ciclesonide با Budesonide در نسبت دوز ۱:۱ برای تغییرات سطح کورتیزول ادرار گزارش شده بود که اختلافی مشاهده نشده بود (۱۸). شواهد مستقیمی در مقایسه با Beclomethasone دیده نشده است.

### ۳-۱ تأثیر روی رشد

در مقایسه‌ی Ciclesonide با Beclomethasone و Fluticasone هیچ مطالعه‌ای این پیامد را بررسی



نکرده است.

بین Budesonide با داروی Ciclesonide نیز تفاوتی بین این داروها مشاهده نشده بود (۷۳/۵۶، ۰/۱۲)  $RR = ۳/۰۲$  (۱۸).

در ۲ مطالعه‌ی RCT اختلاف معنی‌داری بین Ciclesonide با Budesonide و Fluticasone در حمله‌ی آسمی (بدون تعیین تعریف آن) گزارش نشده بود (۲۹، ۲۴). مطالعه‌ای که این پیامد را در گروه Beclomethasone مقایسه کرده باشد، دیده نشده است.

## ۲-۲ فعالیت ریه

### تغییرات FEV<sub>1</sub> از زمان پایه

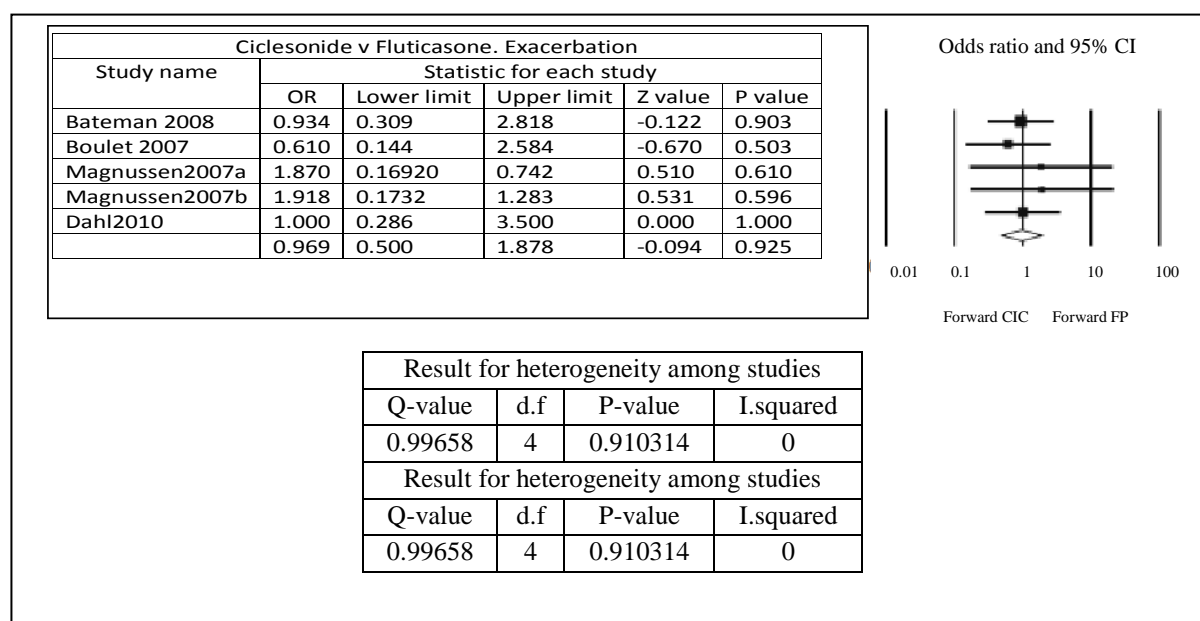
طالعه‌ی مروری Manning و همکاران با متآنالیز ۴ مطالعه‌ی نشان داد که اختلافی بین دو داروی Ciclesonide و Budesonide در میانگین تغییرات FEV<sub>1</sub> از زمان پایه در نسبت دوز ۱:۱ وجود ندارد (۰/۱۱، -۰/۰۶، ۰/۰۳)  $R = ۰/۰۳$ . همچنین نتایج متآنالیز ۵ مطالعه در نسبت دوز ۱:۲ نیز اختلافی را نشان نداد (۰/۰۰، -۰/۰۵، -۰/۰۲)  $R = -۰/۰۲$ .

در مقایسه‌ی Ciclesonide با Budesonide تنها یک مطالعه نشان داد که افزایش قد در گروه Ciclesonide بیشتر از Budesonide است و اختلاف بین گروه‌ها برابر با ۰/۴۸۱ سانتی‌متر می‌باشد (P = ۰/۰۰۲۵) (۲۵).

## ۲- اثر بخشی

### ۲-۱ کاهش حمله‌ی آسمی که نیاز به مصرف کورتیکو استروئید دارد

حمله‌ی آسمی یعنی بدتر شدن علائم آسم و کاهش عملکرد ریه که نیازمند مصرف استروئیدهای خوراکی می‌باشد (۲۸). ۴ RCT در مطالعه‌ی مروری Jonase و همکاران وارد متآنالیز شد (۱۹) و نتایج متآنالیز نشان داد که تفاوتی در این پیامد بین Ciclesonide و Fluticasone وجود ندارد (۰/۸۷، ۰/۵۰، ۰/۹۶)  $R = ۰/۹۶$ . در شکل ۳ نتایج این متآنالیز آمده است. در مطالعه‌ی Manning و همکاران در مقایسه‌ی



شکل ۳. متآنالیز حمله‌ی آسمی (۱۹)

Budesonide در نسبت دوز ۱:۱ نشان داد که میانگین تغییرات PEF صبح از زمان پایه در Ciclesonide بیشتر از Budesonide می‌باشد، اما این مقدار از نظر بالینی دارای اهمیت نمی‌باشد (۱۰/۶۱، ۰/۱۲) L/min ۵/۳۷ (۱۸). ۱ مطالعه‌ی RCT دیگر این پیامد را اندازه‌گیری نمود و نتایج آن نشان داد که تفاوتی بین این دو دارو وجود ندارد (CI = -۰/۲۳) (۲۳).

در نسبت دوز ۱:۲ تفاوت معنی‌داری در نتایج متا آنالیز ۴ مطالعه مشاهده نشده است (۵/۱۹، -۵/۰۵) R = ۰/۰۷ مطالعه‌ی RCT جدیدی در این نسبت دوز در جستجوهای مطالعه‌ی حاضر مشاهده نشده است.

در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone، میانگین تغییرات Morning PEF در ۴ مطالعه‌ی گزارش شده است. در شکل ۵ نتایج متاآنالیز Manning و همکاران نشان داده شده است و اختلافی بین این دو دارو در نسبت دوز ۱:۱ وجود ندارد (۵/۵۳، -۴/۷۱) R = ۰/۴۱ و در نسبت دوز ۱:۲ در ۲ مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران (۱۸) و Kokot و همکاران مطالعه‌ی گزارش نشده است (۱۸، ۲۰).

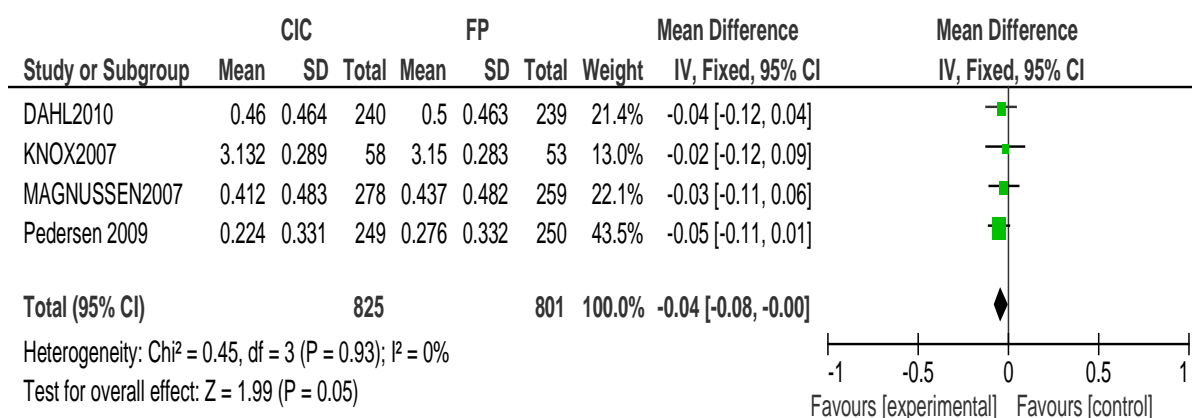
تنها یک مطالعه این پیامد را با گروه Beclomethasone مقایسه کرده است. این مطالعه توسط Adachi و همکاران انجام شد و در نسبت دوز ۱:۱ و ۱:۲ اختلاف معنی‌داری بین این دو دارو مشاهده نشده بود (۲۲).

در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone در نسبت دوز ۱:۱، نتیجه‌ی ۵ مطالعه نشان داد که اختلافی در این پیامد بین این دو دارو وجود نداشت (۰/۰۱، -۰/۰۴) R = -۰/۰۲. یک مطالعه‌ی دیگر در این مطالعه دیده شد که آن مطالعه نیز ارتباط معنی‌داری را گزارش نمی‌کرد (۰/۰۲۷ ± ۰/۰۵۳).

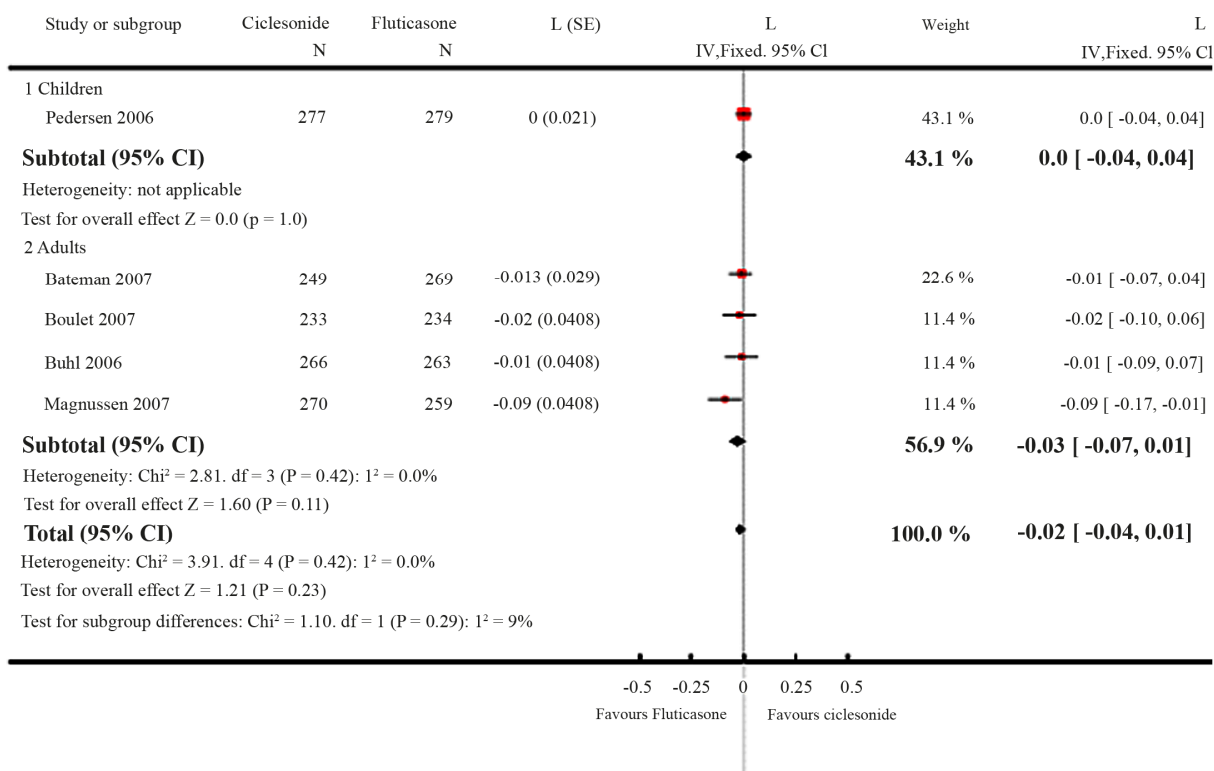
در این مطالعه ۴ مطالعه‌ی RCT در نسبت دوز ۱:۲ در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone دیده شد که با کمک نرم‌افزار Review manager متاآنالیز گردید. نتایج متاآنالیز در شکل ۴ آمده است و نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری بین این دو دارو در تغییرات FEV<sub>1</sub> از زمان پایه از نظر بالینی وجود ندارد.

#### تغییرات Morning PEF از زمان پایه

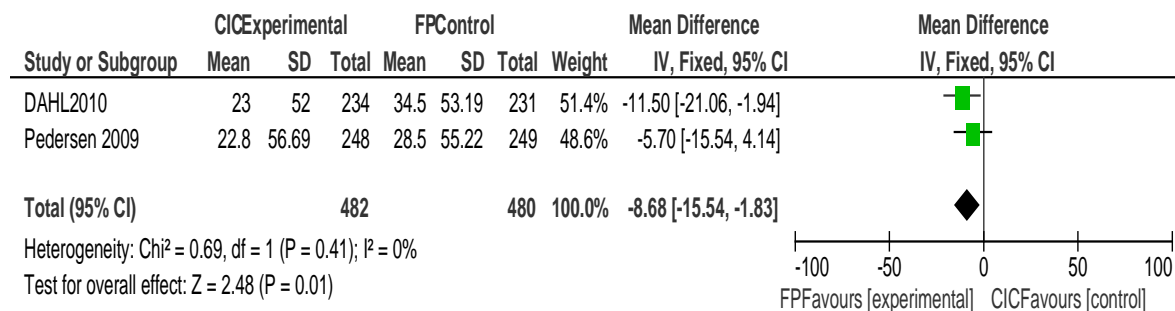
نتایج متاآنالیز ۴ RCT در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران در مقایسه‌ی Ciclesonide با



شکل ۴. تغییرات FEV<sub>1</sub> (Forced expiratory volume in 1 second) از زمان پایه در نسبت دوز ۱:۲



شکل ۵. نتایج متآنالیز Morning Peak expiratory flow (PEF) و مقایسه‌ی Ciclesonide با Fluticasone در نسبت دوز ۱:۱ (۱۸)



شکل ۶. میانگین تغییرات Morning Peak expiratory flow (PEF) در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone در نسبت دوز ۱:۲

بین Ciclesonide با Fluticasone و Budesonide گزارش نکرده است (۲۰).

### ۳-۲ کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی

در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Budesonide در نسبت دوز ۱:۲، دو مطالعه‌ی RCT این پیامد را گزارش کردند (۲۴-۲۵) که هر دو در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران متآنالیز شده بودند و

۲ مطالعه در نسبت دوز ۱:۲ در مطالعه‌ی حاضر یافت شده است که با انجام متآنالیز این ۲ مطالعه، مشاهده شد که Fluticasone مقدار PEF صبح را بیشتر می‌کند؛ اما این مقدار از نظر بالینی اهمیتی ندارد و در واقع، این پیامد در این دو دارو معادل هم می‌باشد. شکل ۶ نتایج متآنالیز این پیامد را نشان می‌دهد. مطالعه‌ی مروری Kokot و همکاران نیز اختلافی

(۲۲) و تفاوتی بین Ciclesonide با Budesonide و Fluticasone از نظر آماری مشاهده نشده است.

### ۲-۵ روزهای بدون علامت (Symptoms free day) یا (SFD)

در مطالعه‌ی مروری Manning و همکاران در مقایسه‌ی Ciclesonide با Fluticasone در نسبت دوز ۱:۱ اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (۱۸). در مطالعه‌ی Kokot و همکاران نیز در نسبت دوز ۱:۱ نتایج ۴ مطالعه و در نسبت دوز ۱:۲ نتایج ۲ مطالعه اختلاف معنی‌داری در این پیامد بین این دو دارو گزارش نکرده بود (۲۰).

۴ مقاله از RCT‌های مورد بررسی، از مطالعات ورودی به این مطالعه بود (۲۶-۲۹). مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Budesonide در نسبت دوز ۱:۲ در مطالعه‌ی Kokot و همکاران با مرور ۲ مطالعه دیگر، حاکی از عدم وجود اختلاف معنی‌داری در این پیامد بود (۲۰).

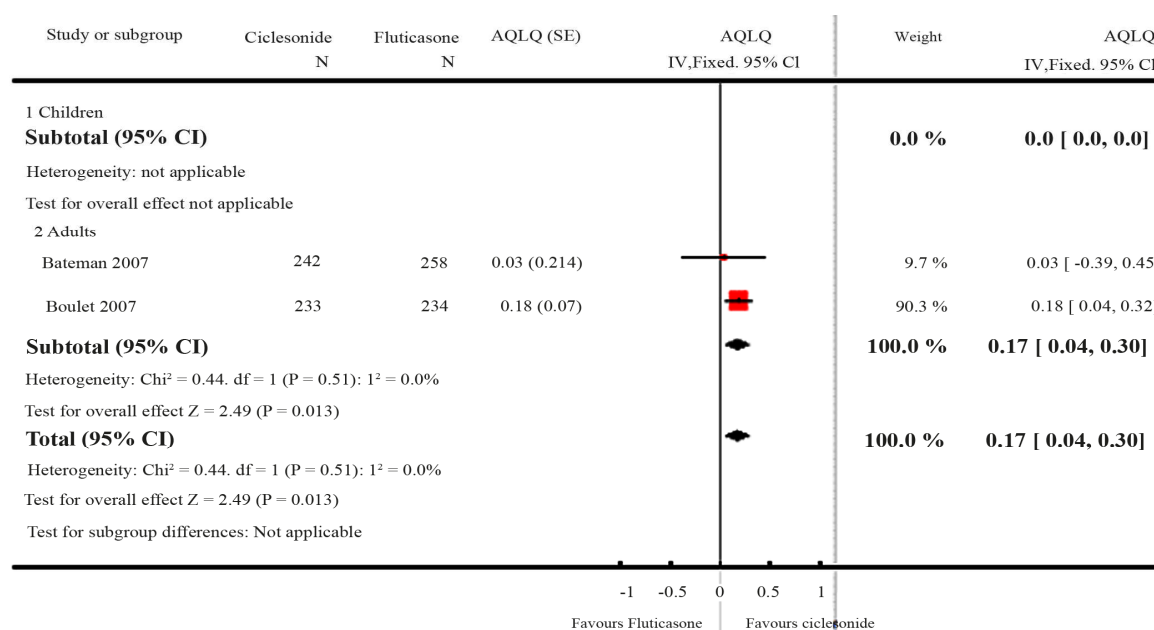
نتایج نشان داد که اختلافی بین این دو وجود ندارد ( $R = 0/09, 0/09$ ) در مطالعه‌ی مروری Kokot و همکاران نیز در نسبت دوز ۱:۱ اختلافی مشاهده نشده بود (۲۰).

مقایسه‌ی CIC با FP نتایج متاآنالیز ۲ مطالعه در نسبت دوز ۱:۱ نشان داد که Ciclesonide کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد (۱۸). شکل ۷ این نتیجه را نشان می‌دهد.

در مطالعه‌ی Kokot و همکاران نیز خلاصه‌ی نتایج سه مطالعه در نسبت دوز ۱:۱ نشان داد که کیفیت زندگی در گروه Ciclesonide بالاتر است ( $R = 0/12, 0/19$ )؛ اما در دوز ۱:۲ اختلافی دیده نشده است (۲۰).

### ۲-۴ روزهای عدم مصرف Rescue medicine و رتبه‌ی علایم آسم

این پیامد در همه‌ی مطالعات به جز یک مطالعه‌ی مروری (۱۷) و یک مطالعه‌ی RCT گزارش شده است



شکل ۷. نتیجه‌ی متاآنالیز کیفیت زندگی و مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone در نسبت دوز ۱:۱ (۱۸)

## بحث

بیشترین عارضه‌ی کورتیکو استروئیدها مربوط به کاندیدیازیس ناشی از مصرف دارو می‌باشد. مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Fluticasone نشان می‌دهد که Ciclesonide نسبت به Fluticasone کاندیدیازیس دهان کمتری ایجاد می‌کند (۱/۸ درصد در مقابل ۷/۷۸ درصد). در مقایسه‌ی بین Ciclesonide با Budesonide تفاوتی دیده نشد و در مطالعات این پیامد در گروه Beclomethasone مقایسه نشده بود. Ciclesonide به ویژه برای افرادی که از کاندیدیازیس دهانی رنج می‌برند، می‌تواند مفید باشد. شستشوی دهان بعد از مصرف دارو می‌تواند این عارضه را کاهش دهد.

استفاده‌ی طولانی مدت و افزایش دوز در موارد شدید آسم می‌تواند باعث ایجاد عارضه‌ی جانبی سیستمیک مثل سرکوب HPA شود (۳۱). Ciclesonide در دوزهای بالا، اثر کمتری روی سرکوب HPA نسبت به Fluticasone دارد؛ اما شواهد کافی در این زمینه در دسترس نبود. در مقایسه با Beclomethasone، شواهد مستقیمی وجود نداشت. تنها یک مطالعه برای مقایسه‌ی Ciclesonide با Budesonide در نسبت دوز ۱:۱ برای تغییرات سطح کورتیزول ادرار گزارش شده بود که اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

در مقایسه‌ی Ciclesonide با Beclomethasone و Fluticasone، هیچ کدام از مطالعات پیامد اثر دارو بر روی رشد را بررسی نکردند. مقایسه‌ی Ciclesonide با Budesonide نشان داد که افزایش قد در گروه Ciclesonide بیشتر از Budesonide است و اختلاف بین گروه‌ها برابر با ۰/۴۸۱ سانتی‌متر بود.

کاهش تراکم معدنی استخوان در مطالعات گزارش نشده بود و عارضه‌ی گلوکوما و کاتاراکت نیز در یک مطالعه در مقایسه با Beclomethasone بررسی شده بود که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت. Ciclesonide در مقایسه با Budesonide و Beclomethasone در ایجاد عوارض مشابه بود. Beclomethasone معادل Budesonide بود و تفاوتی بین این دو دارو از نظر عملکرد فعالیت ریه (PEF و FEV<sub>1</sub>)، کیفیت زندگی مرتبط با سلامتی، رتبه‌ی علائم آسم، تغییر در مصرف B<sub>2</sub> آگونیست وجود نداشت (۳۹).

در مقایسه‌ی Ciclesonide با Fluticasone نتایج متاآنالیز دو مطالعه نشان داد که Ciclesonide کیفیت زندگی را بهبود می‌بخشد. دیگر پیامدهای اثربخشی بین داروها مشابه بود. در مطالعه‌ی مروری Jonase و همکاران (۱۹) نتایج متاآنالیز نشان داد که تفاوتی در حمله‌ی آسمی که نیازمند مصرف کورتیکو استروئید است، بین Ciclesonide و Fluticasone وجود ندارد (OR = ۰/۹۶ (۰/۵۰، ۱/۸۷). بین Ciclesonide با Budesonide نیز اختلافی در این پیامد دیده نشده است. مطالعه‌ای که این پیامد را با Beclomethasone مقایسه کرده باشد، مشاهده نشد.

در نسبت دوز ۱:۲ میانگین تغییرات PEF صبح از زمان پایه در گروه Budesonide بیشتر از Ciclesonide بود که از لحاظ بالینی دارای اهمیت نبود. در نسبت دوز ۱:۱ نیز تفاوتی دیده نشد. در مقایسه با Fluticasone نیز در نسبت دوز ۱:۱ تفاوتی وجود نداشت. همچنین در نسبت دوز ۱:۲ میانگین تغییرات در گروه Fluticasone بیشتر بود، اما از لحاظ بالینی اهمیتی نداشت.

عدم تأثیر نامطلوب روی سطح کورتیزول سرم می‌باشد. باید مطالعاتی انجام شوند که عارضه‌های بلند مدت را نیز بین این داروها ارزیابی کنند.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه در قالب طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۹۱۲۸۰/م/۲۴۱ در مؤسسه‌ی ملی تحقیقات سلامت و با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فن‌آوری وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی انجام گرفت. از کلیه‌ی افرادی که در جمع‌آوری و تدوین اطلاعات کمک کردند، به ویژه سرکار خانم سیده زهره موسوی‌نژاد (دانشجوی رشته‌ی HTA) که در قسمت جستجو و ارزیابی کیفیت مطالعات همکاری داشتند، تقدیر و تشکر می‌گردد.

روزهای عدم مصرف Rescue Medicine و رتبه‌ی علائم آسم در همه‌ی مطالعات به جز ۱ مطالعه‌ی مروری (۱۷) و ۱ مطالعه‌ی RCT گزارش شده بود (۲۲) و تفاوتی بین CIC با BUD و FP از نظر آماری مشاهده نشد. روزهای بدون علامت در مقایسه‌ی CIC با FP در نسبت دوز ۱:۱ و ۱:۲ اختلافی نداشت و مقایسه‌ی بین CIC با BUD در مرور ۲ مطالعه نشان می‌دهد که اختلاف معنی‌داری در این پیامد وجود ندارد (۲۰).

ایمنی و اثربخشی داروی Ciclesonide مشابه Budesonide و Beclomethasone می‌باشد. البته شواهد کافی در مورد مقایسه‌ی این دارو با Beclomethasone وجود ندارد و نتایج باید با احتیاط بیان شوند. تفاوت Ciclesonide با Fluticasone در بهبود کیفیت زندگی و کاهش کاندیدیازیس دهانی و

### References

- Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59(5): 469-78.
- Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010; 38(2): 83-7.
- Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006; 130(1 Suppl): 4S-12S.
- Heidarnia MA, Entezari A, Moein M, Mehrabi Y, Pourpak Z. Prevalence of asthma symptom in Iran: a meta-analysis. *Pajouhesh Dar Pezeshki* 2007, 31(3): 217-25. [In Persian].
- Fazlollahi M, Moein M. National guidelines for asthma. Tehran, Iran: Ministry of Health and Medical Education, Deputy of Health, Center for Non-Communicable Diseases Control, National Committee of Asthema; 2009. [In Persian].
- Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2006; 100(8): 1297-306.
- Dahl R, Engelstatter R, Trebas-Pietras E, Kuna P. A 24-week comparison of low-dose ciclesonide and fluticasone propionate in mild to moderate asthma. *Respir Med* 2010; 104(8): 1121-30.
- Buston KM, Wood SF. Non-compliance amongst adolescents with asthma: listening to what they tell us about self-management. *Fam Pract* 2000; 17(2): 134-8.
- Lasserson TJ, Cates CJ, Jones AB, Steele EH, White J. Fluticasone versus HFA-beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD005309.
- Newman S, Salmon A, Nave R, Drollmann A. High lung deposition of <sup>99m</sup>Tc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma. *Respir Med* 2006; 100(3): 375-84.
- Vogelmeier CF, Hering T, Lewin T, Sander P, Bethke TD. Efficacy and safety of ciclesonide in the treatment of 24,037 asthmatic patients in routine medical care. *Respir Med* 2011; 105(2): 186-94.

12. Berger WE. Ciclesonide: a novel inhaled corticosteroid for the treatment of persistent asthma—a pharmacologic and clinical profile. *Therapy* 2005; 2(2): 167-78.
13. Dusser D, McGoldrick H, Pieters WR, Luengo M, Hellwig M, Engelstatter R. Comparable efficacy of ciclesonide and fluticasone propionate and lower incidence of oropharyngeal candidiasis with ciclesonide in patients with well controlled moderate to severe persistent asthma. *European Respiratory Journal* 2007; 30(Suppl 51): 351s.
14. Stoica IG, Archip M, Babu M. Ciclesonide once daily (80 mg/d, 160 mg/d) versus fluticasone propionate twice daily (250 mg/d) in the treatment of patients with persistent asthma. *Proceedings of the European Respiratory Society Annual Congress; 2010 Sep 18-22; Barcelona, Spain.*
15. Bladgen M, Rozen D, Vereecken G, Gruss C, Lawo J, Engelstaetter R. Comparison of ciclesonide 160 mu g once daily with fluticasone propionate 250 mu g twice daily in maintenance therapy of patients with stable asthma. *Allergy* 2007; 62(Supplement s83): 144.
16. Tamm M, Dusser D, Fernandez J, Hellwig M, Engelstaetter R. Efficacy and tolerability of ciclesonide compared with fluticasone propionate in patients with well-controlled moderate to severe persistent asthma. *Allergy* 2007; 62(Supplement s83): 144.
17. Adrenal suppression and clinical harms by inhaled corticosteroids: a review of safety and guidelines. Ottawa, Ontario: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2011.
18. Manning P, Gibson PG, Lasserson TJ. Ciclesonide versus other inhaled steroids for chronic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD007031.
19. Jonas DE, Wines RCM, DelMonte M, Amick HR, Wilkins TM, Einerson BD, et al. 2011.
20. Kokot M, Wojciechowski P, Stozek A, Rogoz A, Rys P, Plisko R, et al. A comparison of clinical efficacy and safety of ciclesonide with fluticasone in 1:1 and 1:2 dose ratios in the treatment of bronchial asthma (systematic review and meta-analysis). *Value in Health* 2010; 13(7): A319-A20.
21. Kokot M, Wojciechowski P, Stozek A, Rogoz A, Rys P, Plisko R, et al. A comparison of clinical efficacy and safety of ciclesonide with budesonide in 1:1 and 1:2 dose ratios in the treatment of bronchial asthma (systematic review and meta-analysis). *Value in Health* 2010; 13(7): A319-A20.
22. Adachi M, Ishihara K, Inoue H, Kudo K, Takahashi K, Morita Y, et al. Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma. *Respirology* 2007; 12(4): 573-80.
23. Chylack LT, Jr., Gross GN, Pedinoff A. A randomized, controlled trial to investigate the effect of ciclesonide and beclomethasone dipropionate on eye lens opacity. *J Asthma* 2008; 45(10): 893-902.
24. Ukena D, Biberger C, Steinijs V, von B, V, Malek R, Weber HH, et al. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2007; 20(5): 562-70.
25. Vermeulen JH, Gyurkovits K, Rauer H, Engelstatter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma. *Respir Med* 2007; 101(10): 2182-91.
26. von BA, Engelstatter R, Minic P, Sreckovic M, Garcia Garcia ML, Latos T, et al. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 microg once daily vs. budesonide 400 microg once daily in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18(5): 391-400.
27. Magnussen H, Hofman J, Staneta P, Lawo JP, Hellwig M, Engelstatter R. Similar efficacy of ciclesonide once daily versus fluticasone propionate twice daily in patients with persistent asthma. *J Asthma* 2007; 44(7): 555-63.
28. Boulet LP, Bateman ED, Voves R, Muller T, Wolf S, Engelstatter R. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma. *Respir Med* 2007; 101(8): 1677-86.
29. Bateman ED, Linnhof AE, Homik L, Freudensprung U, Smau L, Engelstatter R. Comparison of twice-daily inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate-to-severe persistent asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21(2): 264-75.
30. Knox A, Langan J, Martinot JB, Gruss C, Hafner D. 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): 2387-94.
31. Agertoft L, Pedersen S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21(1 Pt 2): e199-e205.
32. Derom E, Louis R, Tiesler C, Engelstaetter R, Joos GF. Comparison of systemic and clinical effects of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in moderate to severe asthma. *Proceedings of the American Thoracic Society*

- International Conference; 2008 May 16-21; Toronto, ON, Canada.
33. Quon BS, Fitzgerald JM, Lemiere C, Shahidi N, Ducharme FM. Increased versus stable doses of inhaled corticosteroids for exacerbations of chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12): CD007524.
34. Pedersen S, Engelstatter R, Weber HJ, Hirsch S, Barkai L, Emeryk A, et al. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm Pharmacol Ther* 2009; 22(3): 214-20.
35. Lipworth BJ, Kaliner MA, LaForce CF, Baker JW, Kaiser HB, Amin D, et al. Effect of ciclesonide and fluticasone on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in adults with mild-to-moderate persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94(4): 465-72.
36. Molimard M, Girodet PO, Pollet C, Fourier-Reglat A, Daveluy A, Haramburu F, et al. Inhaled corticosteroids and adrenal insufficiency: prevalence and clinical presentation. *Drug Saf* 2008; 31(9): 769-74.
37. Goldbloom E, Ahmet A. Adrenal suppression: An under-recognized complication of a common therapy. *Paediatr Child Health* 2010; 15(7): 411-2.
38. Dyer MJ, Halpin DM, Stein K. Inhaled ciclesonide versus inhaled budesonide or inhaled beclomethasone or inhaled fluticasone for chronic asthma in adults: a systematic review. *BMC Fam Pract* 2006; 7: 34.
39. Adams N, Bestall JM, Jones PW. Inhaled beclomethasone versus budesonide for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD003530.



## The Effectiveness and Safety of Ciclesonide versus Fluticasone, Budesonide, and Beclomethasone in Treatment of Persistent Asthma: A Comprehensive Review of Literature

Zahra Zali MSc<sup>1</sup>, Ali Akbari-Sari PhD<sup>2</sup>, Bahareh Yazdizadeh MD<sup>3</sup>, Alireza Hosseini MD<sup>4</sup>, Seyed Ahmad Tabatabaei MD<sup>5</sup>

### Review Article

#### Abstract

**Background:** Ciclesonide is a lung-activated inhaled corticosteroid that provides effective control of persistent asthma. This study aimed to evaluate the safety and effectiveness of this drug compared to commonly used drugs including fluticasone, budesonide or beclomethasone.

**Methods:** The major medical electronic databases including Scopus, Web of Science, CINAHL, Cochrane Library and PubMed were searched in November 2012.

**Findings:** 567 articles were found. After exclusion of duplicates and irrelevant articles, 11 randomized controlled trials (RCTs) and 5 systematic reviews were included. No significant difference was found between ciclesonide (CIC) with fluticasone propionate (FP), budesonide (BUD) and beclomethasone dipropionate (BDP) in lung function [forced expiratory volume in 1 second (FEV1) and am and pm peak expiratory flow (PEF)], asthma symptoms score, using rescue medicine and asthma exacerbation requiring use of systemic steroids. In addition, no significant difference was found in adverse events such as pharyngitis, rhinitis, upper respiratory infection, and withdrawal from the study due to adverse events or lack of efficacy. The quality of life score favored ciclesonide versus fluticasone. Candidiasis was less frequent with ciclesonide versus fluticasone. Change in the morning PEF between ciclesonide and beclomethasone dipropionate/budesonide was not clinically significant.

**Conclusion:** Ciclesonide and budesonide and beclomethasone gave similar results in safety and effectiveness. Ciclesonide improved the quality of life and reduced the oral candidacies compared to fluticasone. There was limited evidence when comparing ciclesonide with beclomethasone.

**Keywords:** Safety, Effectiveness, Ciclesonide, Asthma, Systematic review

**Citation:** Zali Z, Akbari Sari A, Yazdizadeh B, Hosseini A, Tabatabaei SA. **The Effectiveness and Safety of Ciclesonide versus Fluticasone, Budesonide, and Beclomethasone in Treatment of Persistent Asthma: A Comprehensive Review of Literature.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(278): 342-58

1- Department of Health Technology Assessment, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Health Management and Economics, School of Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Knowledge Utilization Research Center, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Food and Drug Administration, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

5- Associate Professor, Department of Pediatrics, Mofid Children Hospital, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Bahareh Yazdizadeh, Email: byazdizadeh@tums.ac.ir