

Циклесонид (Альвеско) в лечении больных бронхиальной астмой

В.И. Трофимов

Д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом аллергологии и иммунологии им. акад. М.В. Черноруцкого Первого СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются базисными препаратами в лечении больных бронхиальной астмой (БА) начиная с легкой персистирующей БА. Считается, что все ИГКС в эквивалентных дозах обладают приблизительно одинаковой эффективностью в лечении этого заболевания. Однако в исследованиях последних лет выявлено, что в реализации противовоспалительного действия ИГКС важную роль играют фармакокинетические/фармакодина-

Таблица 1. Относительные значения, характеризующие средство ИГКС к глюкокортикоидным рецепторам (по [3])

Препарат	Средство к рецептору
Дексаметазон	100
Кортизол	10
Циклесонид	12
Беклометазона дипропионат	53
Флунизол	180
Триамцинолон	233
Будесонид	935
Дезциклесонид	1200
Беклометазона монопропионат	1345
Флутиказона пропионат	1800
Мометазон	2200

ческие свойства гормональных препаратов, а также устройства доставки их в дыхательные пути [1].

Оптимизация эффективности и безопасности ИГКС может быть достигнута путем улучшения фармакологических свойств лекарства — увеличения распределения в легких за счет размера частиц препарата и минимального уровня пероральной биодоступности, который может быть обеспечен в случае почти полного отсутствия оседания и абсорбции лекарственного средства в ротовой полости [2].

Указанным критериям в полной мере соответствует новый экстрамелкодисперсный ИГКС циклесонид, сочетающий высокую кортикостероидную активность с низким риском местных и системных нежелательных эффектов.

Фармакокинетика циклесонида. Циклесонид обладает низким сродством к глюкокортикоидному рецептору: относительная аффинность циклесонида к глюкокортикоидному рецептору оценивается как 12 (аффинность дексаметазона — 100) (табл. 1). Попав в клетки бронхиального эпителия, неактивный циклесонид подвергается гидролизу эстеразами и превращается в свой активный метаболит — дез-

изобутирил-циклесонид (десциклесонид), относительная аффинность которого в 100 раз выше, чем у циклесонида, — 1200 [4].

Чем выше сродство к рецепторам, тем меньшая концентрация лекарства необходима для достижения эффекта. Высокое сродство к рецепторам является одним из факторов, определяющих противовоспалительную активность в легких. Максимальными показателями характеризуются дезциклесонид, беклометазона монопропионат, флутиказона пропионат и мометазон.

В реализации противовоспалительного действия ИГКС важную роль играют фармакокинетические/фармакодинамические свойства гормональных препаратов, а также устройства доставки их в дыхательные пути.

Благодаря тому что превращение циклесонида в дезциклесонид происходит преимущественно в бронхах, концентрация активного вещества в ротоглотке остается очень низкой [5]. Соответственно, снижается риск развития местных нежелательных явлений.

Липофильность ИГКС и конъюгация с липидами являются важны-

ми параметрами, определяющими степень прохождения лекарственных веществ через клеточную мембрану и продолжительность противовоспалительного действия.

Липофильные свойства различных ИГКС и их активных метаболитов варьируют в широких пределах: циклесонид > дезциклесонид > > флутиказона пропионат > беклометазона монопропионат > беклометазона дипропионат > будесонид (табл. 2) [6].

Обратимое связывание с липидами путем эстерификации с участием жирных кислот — еще одно свойство ИГКС, способствующее формированию своеобразного внутриклеточного депо препарата в дыхательных путях. В экспериментальных исследованиях было установлено, что конъюгированная форма дезциклесонида может определяться в легких через 27 ч после введения циклесонида [4]. Обратный процесс — постепенный гидролиз эфиров жирных кислот липазами — объясняет медленное высвобождение и длительность противовоспалительного действия ИГКС. Конъюгация с липидами характерна для будесонида, что позволяет назначать его 1 раз в сутки [7].

В отличие от беклометазона дипропионата и будесонида циклесонид практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте — биодоступность препарата при пероральном приеме составляет менее 1% [8].

Попавшие в системный кровоток циклесонид и дезциклесонид быстро разрушаются в печени при участии изофермента CYP3A4. Пиковая концентрация активного дез-

циклесонида в крови в 3 раза ниже, чем неактивного циклесонида. Находясь в плазме, циклесонид и дезциклесонид на 99% связываются с белками плазмы (преимущественно с альбумином), что не позволяет препарату поступать в органы и ткани [9].

Использование циклесонида в клинической практике. В последние годы была пересмотрена роль мелких дыхательных путей в патогенезе БА. Если степень поражения крупных и средних дыхательных путей воспалительным процессом, сопровождающим БА любой степени тяжести, изучена достаточно полно, то представление о процессах, происходящих в бронхиальном дереве у больного БА, в последнее время пополнилось сведениями о роли мелких дыхательных путей в развитии и поддержании воспаления в бронхах. По мнению ряда исследователей, именно наличием воспаления в мелких дыхательных путях, персистирующего на фоне стандартного

• Неэффективность терапии у значительной части пациентов с неконтролируемой БА может объясняться наличием воспаления в мелких дыхательных путях, персистирующего на фоне стандартного лечения ИГКС.

лечения ИГКС, может объясняться неэффективностью терапии у значительной части пациентов с неконтролируемой БА [10].

К мелким дыхательным путям относятся бронхи и бронхиолы диаметром менее 2 мм. Это бронхи 9–23-й генерации, стенка которых не содержит хрящевой ткани, а

Таблица 2. Сравнительный анализ липофильности ИГКС*

ИГКС	Липофильность
Будесонид	1,0
Мометазона фураат	2,0
Флутиказона пропионат	3,2
Циклесонид/дезциклесонид	4,0

* За 1 ед. принята липофильность будесонида.

на долю мышечных волокон приходится не более 20% периметра бронхиальной стенки. Общая площадь дыхательных путей на уровне 8-й генерации составляет 7 см², суммарный просвет бронхов 15-й генерации превышает 100 см², а у бронхов 20-й генерации он составляет 1743 см² [11]. Таким образом, ограничение воздушного потока в мелких бронхах практически не влияет на показатели спирометрии и остается незаметным для клиницистов. Кроме того, скорость воздуха на уровне мелких бронхов в десятки раз ниже, чем в крупных бронхах, поэтому ограничение воздушного потока в них не сопровождается хрипами при аускультации. В связи с вышеуказанным мелкие дыхательные пути представляют собой “немую зону”, недоступную для стандартных клинико-инструментальных методов лечения.

О повреждении мелких бронхов свидетельствуют морфологические изменения в них, обнаруженные у больных, погибших от БА, и высокое число активных эозинофилов в биоптатах бронхиол у больных тяжелой БА [12, 13]. Первые работы, в которых было указано на роль мелких дыхательных путей в нарушении функции дыхания у

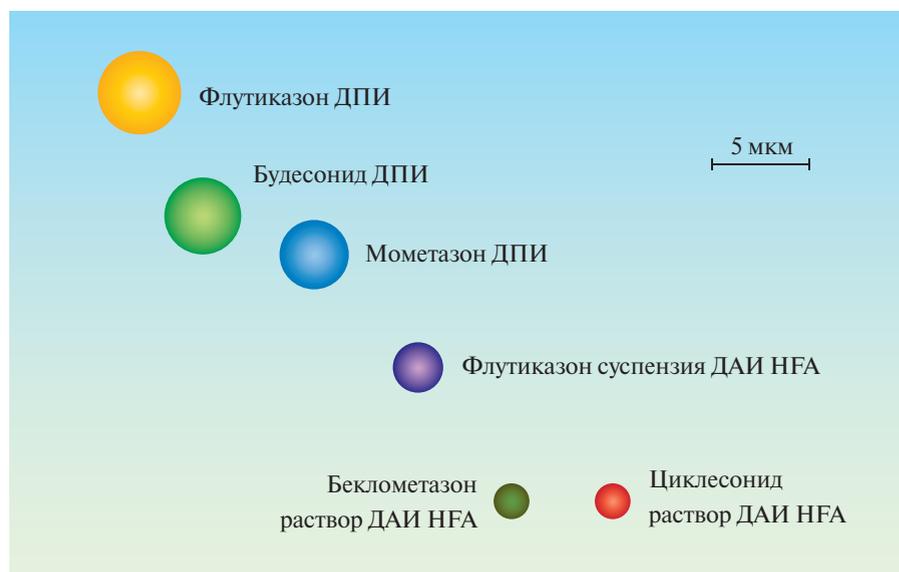


Рис. 1. Данные сравнительного анализа срединного аэродинамического размера основных ИГКС (по [28]). ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор, ДПИ – дозированный порошковый ингалятор.

больных БА, были выполнены в начале 1990-х годов [14]. При обследовании сопротивления периферических бронхов с помощью специального катетера, вводимого в дыхательные пути через бронхоскоп, было установлено, что общее сопротивление периферических дыхательных путей у больных БА в 7–8 раз выше, чем у здоровых лиц.

В дальнейших исследованиях, проведенных с использованием неинвазивной методики (импульсной осциллометрии), было выявлено, что у больных с неконтролируемой БА сопротивление периферических отделов респираторного тракта достоверно выше, чем у пациентов с хорошим контролем заболевания [15].

Оксид азота (NO) в выдыхаемом воздухе является показателем активности воспалительного процесса в дыхательных путях. Обычно у больных БА уровень альвеолярного

NO остается низким, а повышает концентрация NO, который образуется в крупных бронхах [16]. Однако у больных с тяжелой, рефрактерной к терапии БА было отмечено существенное увеличение концентрации альвеолярного NO, что свидетельствует об активном воспалительном процессе в периферических отделах бронхиального дерева. При этом удвоение дозы ИГКС не влияло на уровень альвеолярного NO, но после назначения курса глюкокортикостероидов (ГКС) внутрь продукция NO в мелких дыхательных путях существенно снижалась [17].

Таким образом, патологические процессы в мелких дыхательных путях, по-видимому, характерны для больных с тяжелой, рефрактерной к терапии БА, что обусловлено ремоделированием бронхов, утолщением бронхиальной стенки и формированием “воздушных ло-

вушек” [18]. Ингаляционные ГКС, используемые в виде обычных аэрозолей или порошковых ингаляторов, не оказывают существенного влияния на патологические процессы, локализованные в области мелких дыхательных путей. Таким больным целесообразно назначать мелкодисперсные аэрозоли.

Из числа дозированных аэрозолей на основе гидрофторалканов (HFA) (флутиказона пропионат, беклометазона пропионат и циклесонид) циклесонид обладает максимальной долей частиц диаметром менее 2,0 мкм [19] (рис. 1). После ингаляции циклесонида в центральных отделах легких задерживается 7,4% от дозы, в промежуточные отделы поступает 36,9%, а в периферических дыхательных путях оказывается более половины (55,8%) дозы препарата, достигшей легких (52%) [5].

Эффективность циклесонида доказана в целом ряде рандомизированных клинических исследований. Препарат в дозе 80 мкг 1 раз в день обеспечивал у больных с легкой и умеренной БА лечебный эффект и контроль заболевания, эквивалентные таковым флутиказона пропионата, назначенного в дозе 100 мкг 2 раза в день [20].

Циклесонид продемонстрировал более высокую эффективность в лечении больных персистирующей БА по сравнению с будесонидом в эквивалентных дозах в отношении показателей спирометрии и контроля над симптомами [21, 22]. Его противовоспалительную активность на уровне мелких дыхательных путей оценивали в исследовании продолжительностью

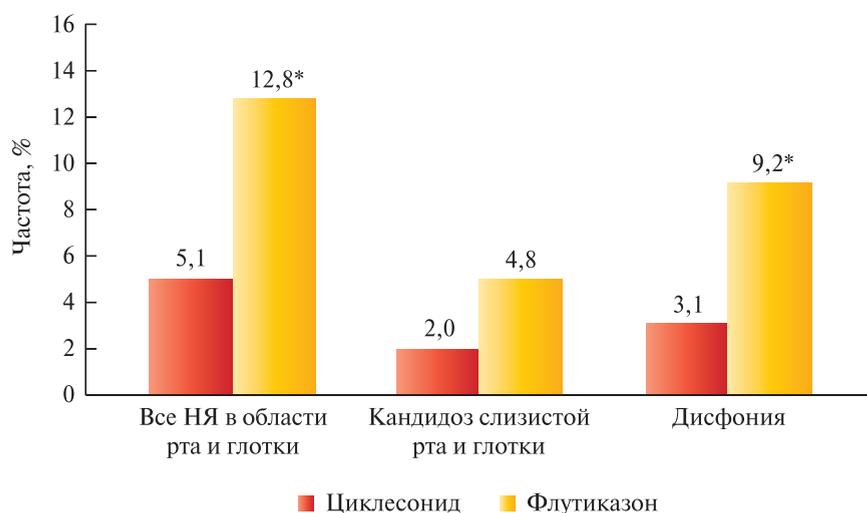


Рис. 2. Высокий профиль безопасности циклесонида (320 мкг 2 раза в сутки) по сравнению с флутиказона пропионатом (375 мкг 2 раза в сутки): частота нежелательных явлений (НЯ) в области ротоглотки ($n = 528$) (по [27]). * $p < 0,01$.

4 нед. При назначении препарата в дозе 320 мкг 1 раз в день концентрация альвеолярного NO снизилась в 2 раза по сравнению с исходной [23].

Имеется еще один важный аспект применения циклесонида. Ингаляционные ГКС, как правило, недостаточно эффективны у больных с обострениями БА, так как существующие системы доставки не обеспечивают должного поступления препарата в дыхательные пути у больных с выраженной бронхообструкцией. Однако благодаря высокой степени легочной депозиции циклесонид в большой дозе (640 мкг 2 раза в день) при нетяжелых обострениях БА оказался по эффективности сопоставим с преднизолоном, но при этом выгодно отличался по безопасности [24].

Вполне возможно, что благодаря своим аэродинамическим и фармакодинамическим качествам циклесонид займет достойное место

в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких, для выяснения этого необходимо проведение больших клинических исследований.

Безопасность циклесонида. По величине системного клиренса (объем плазмы, который очищается от препарата за единицу времени) циклесонид и его метаболит значительно превосходят все остальные ИГКС. Кроме того, объем распределения (способность препарата проникать из плазмы в ткани организма) у циклесонида один из самых низких среди ИГКС. Эти параметры свидетельствуют о высокой потенциальной безопасности циклесонида [25]. Благодаря низкому системному эффекту циклесонид не оказывает угнетающего действия на ось гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников. Назначение препарата в дозе 640 мкг 2 раза в день не влияло на суточную экскрецию кортизола с мочой [26].

Препарат можно назначать детям с 6 лет. У больных со среднетяжелой и тяжелой БА циклесонид в дозе 320 мкг 2 раза в день был сопоставим по эффективности с флутиказона пропионатом в дозе 330 мкг 2 раза в день, однако случаи орофарингеального кандидоза в группе лечения циклесонидом отмечались существенно реже, чем на фоне терапии флутиказоном (рис. 2) [27].

Заключение. Циклесонид лишь недавно стал доступен в нашей стране под торговым названием Альвеско. Препарат характеризуется выраженной эффективностью благодаря высокой степени легочной депозиции (мелкодисперсный аэрозоль), обладает благоприятным профилем безопасности вследствие своей фармакокинетики: в системный кровоток попадает незначительное количество препарата и быстро выводится из организма. Особую ценность циклесониду придает его способность оказывать противовоспалительное действие на уровне мелких дыхательных путей. Свойства циклесонида (Альвеско) позволяют рекомендовать препарат всем пациентам с персистирующей БА в рамках базисной терапии, но особенно перспективно использование Альвеско у тех пациентов, у которых фенотип БА характеризуется преимущественным поражением мелких дыхательных путей. Использование циклесонида у больных БА с тяжелым, рефрактерным течением болезни может расширить терапевтические возможности врачей.

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru