

Клиническая эффективность и безопасность циклесонида (Альвеско) в доказательной базе данных

Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко, И.А. Перфилова, Д.Ю. Кобзев

Процесс совершенствования терапии бронхиальной астмы. Циклесонид, ключевые особенности молекулы

Целью лечения бронхиальной астмы (БА) является достижение и поддержание контроля над клиническими проявлениями заболевания [1]. Для решения этих проблем в качестве препаратов первой линии используются ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [1]. Наиболее востребованы на фармацевтическом рынке России беклометазона дипропионат (БДП), будесонид (БУД), флутиказона пропионат (ФП). Все они демонстрируют заметный клинический эффект, но отличаются по спектру и частоте побочных эффектов. Регистрация нового для российского рынка негалогецизированного ИГКС – циклесонида (Альвеско) делает необходимым тщательный анализ свойств этой новой молекулы в классе ИГКС для лечения БА и определения его места в ряду противовоспалительных препаратов. Циклесонид – бесфреоновый дозирующий аэрозольный ингалятор (ДАИ) с разным содержанием активного вещества в одной отмеренной дозе (40, 80, 160 мкг циклесонида).

На протяжении многих лет предпринимались попытки разработать глюкокортикостероиды (ГКС) с мощным местным противовоспалительным действием и улучшенным профилем безопасности. Процесс совершенствования терапии ИГКС идет по пути создания высокоселективных препаратов, обладающих высоким сродством к ГКС-рецепторам [2]. При таком подходе решение актуальной проблемы

повышения клинической эффективности ГКС при лечении БА, когда органом-мишенью является легочная ткань, может быть затруднено параллельным процессом усиления системной активности и развития системных побочных эффектов, так как ГКС-рецепторы широко представлены во всех тканях и клетках.

Для достижения этих целей был разработан циклесонид, зарегистрированный в США Агентством по контролю за лекарственными препаратами и продуктами питания (FDA) как препарат для лечения БА в 2004 г. Циклесонид является пролекарством, которое преобразуется непосредственно в органе-мишени под влиянием легочных эстераз в активный метаболит (дезизобутирил-циклесонида, C21 дезметилпропионил-циклесонида), или дезциклесонида. Время, необходимое для достижения максимальной концентрации дезциклесонида в ткани при конвертации ингалируемого циклесонида, составляет чуть более часа (T_{max} 1,04 ч) [3, 4]. Активный метаболит дезциклесонид имеет в 100 раз большее относительное сродство к ГКС-рецепторам по сравнению с циклесонидом (аффинность циклесонида по сравнению с эталонной аффинностью дексаметазона, принятой за 100, составляет 12, а дезциклесонида – 1200).

При попадании циклесонида в системный кровоток он быстро связывается с белками (99%) и интенсивно метаболизируется в печени с помощью оксидаз, что приводит к очень низкой системной экспозиции [5, 6].

Таким образом, циклесонид отличается от таких ИГКС, как БУД, ФП, мометазона фураат (МФ), тем, что является пролекарством, а от БДП его отличает более выраженная аффинность активного метаболита к ГКС-рецепторам по сравнению с исходным соединением.

Поскольку сродство к рецепторам можно компенсировать назначением эквивалентной дозы ГКС, то в качестве важных факторов для оценки безопасности и эффективности следует рассматривать фармакокинетические свойства нового ИГКС.

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики циклесонида

Разработка молекулы циклесонида была направлена на достижение следующих целей: 1) обеспечение длитель-

Наталья Григорьевна Астафьева – профессор, зав. кафедрой клинической иммунологии и аллергологии Саратовского государственного медицинского университета (СГМУ) им. В.И. Разумовского.

Инна Валериевна Гамова – канд. мед. наук, доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии СГМУ им. В.И. Разумовского.

Екатерина Николаевна Удовиченко – канд. мед. наук, ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии СГМУ им. В.И. Разумовского.

Ирина Александровна Перфилова – ассистент кафедры клинической иммунологии и аллергологии СГМУ им. В.И. Разумовского.

Денис Юрьевич Кобзев – профессор, Тринити-колледж Университета Лидса, Хорсфорт, Англия.

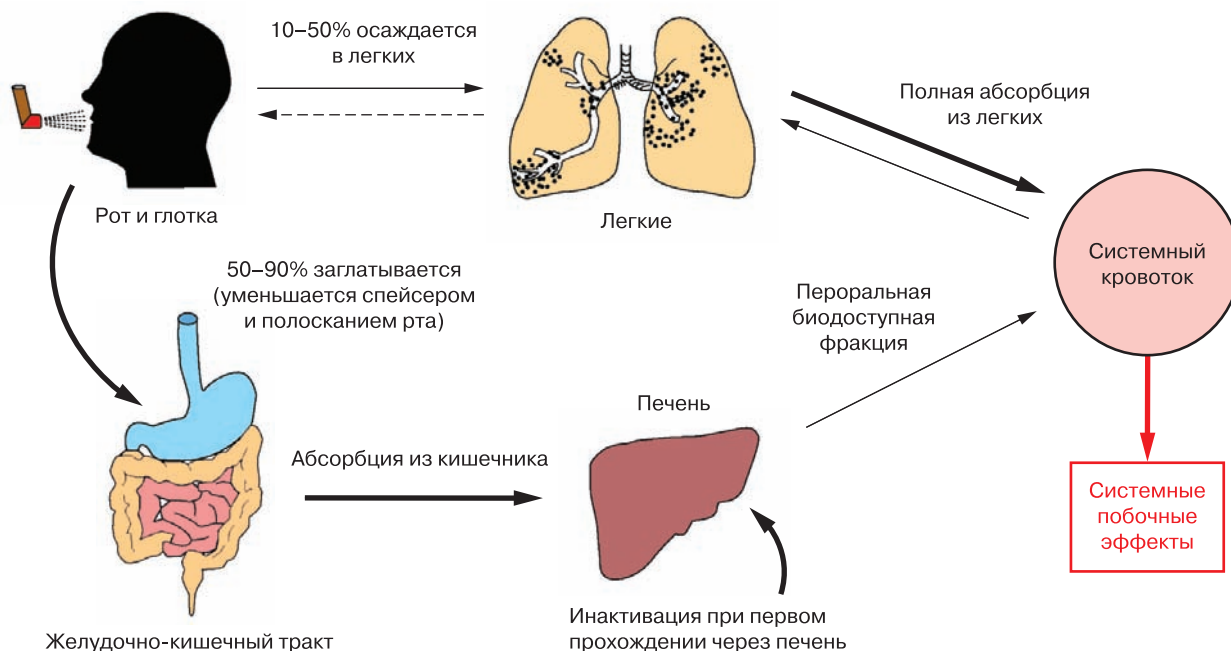


Рис. 1. Пути распределения ИГКС в организме (по [7]).

ного терапевтического эффекта в зоне действия; 2) сведение к минимуму пероральной биодоступности; 3) сведение к минимуму системных побочных эффектов путем быстрого метаболизма абсорбированного препарата.

ИГКС распределяются в верхних дыхательных путях и легких. В зависимости от применяемого лекарства, используемой композиции и ингаляционного устройства 10–50% препарата достигает органа-мишени, часть оседает в ротоглотке, проглатывается, подвергается системной абсорбции, за счет чего могут проявляться нежелательные побочные эффекты [7].

Основные этапы, определяющие фармакокинетику ИГКС, представлены на рис. 1.

Обеспечение длительного терапевтического действия [8–10] обусловлено тем, что основная часть циклесонида достигает органа-мишени – легких. Общее распределение циклесонида в легких составляет 52%, в то время как для ФП (суспензия с ГФА) характерно общее распределение около 17%, а для порошкового ингалятора (ПИ) БУД – до 29%. В двух исследованиях, в одном из которых участвовали здоровые добровольцы, а во втором – пациенты с легкой БА, было показано, что циклесонид, меченный технецием (^{99m}Tc циклесонид), распределяется по всем отделам легких с более высокой степенью депонирования в дистальных, периферийных участках по сравнению с центральными [11].

На процесс увеличения депонирования в легких и длительность действия существенное влияние оказывает липофильность. Липофильное ранжирование ИГКС выглядит следующим образом: циклесонид > дезциклесонид > ФП > беклометазона 17-монопропионат (17-БМП) > БДП > БУД. Липофильные препараты имеют большой объем распределения и обладают длительным действием [9, 12].

Циклесонид и дезциклесонид являются липофильными веществами, что позволяет им легко проникать через клеточную мембрану и связываться с внутриклеточными ГКС-рецепторами. Высокая липофильность Альвеско увеличивает депонирование ИГКС в легких и длительность действия. Благодаря высокой липофильности и конъюгации с жирными кислотами дает возможность назначения препарата 1 раз в сутки [12, 79].

Пролонгации противовоспалительного эффекта и возможности назначать препарат 1 раз в день способствует и такой механизм, как обратимый процесс образования конъюгатов ИГКС с эфирами жирных кислот [11, 12]. Фармакологически неактивные эфиры остаются в клетке и выступают в роли депо циклесонида, реконвертируясь в активный метаболит дезциклесонид [13, 14]. При снижении концентрации свободного дезциклесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, и высвобождающийся из эфиров жирных кислот дезциклесонид вновь связывается с ГКС-рецептором. Такая обратимая эстерификация вместе с другими механизмами обеспечивает длительный контакт препарата с клетками дыхательных путей и легочной ткани и пролонгированную локальную противовоспалительную активность дезциклесонида (рис. 2).

Сведение к минимуму пероральной биодоступности циклесонида обусловлено тем, что при фармакотерапии циклесонидом происходит ингаляция неактивного пролекарства [9], при этом имеются низкий уровень накопления его в ротоглотке [15] и очень низкая стероидная активность в ротоглотке. Пероральная биодоступность дезциклесонида составляет <1%, что значительно ниже, чем у 17-БМП (26%) и БУД (11%). Для циклесонида характерна тканевая селективность, обусловленная тем, что необходимые для активации эстеразы преимущественно

располагаются в “целевой” ткани – легких – и отсутствуют в ротоглотке, что снижает риск местных, а также системных побочных эффектов [9, 14, 15].

Сведение к минимуму системных побочных эффектов тесно коррелирует с такими характеристиками, как биодоступность препарата, связывание с белками плазмы, клиренс, метаболизм при первичном пассаже через печень.

Биодоступность ИГКС – это доля препарата, достигающая своего места действия (легочная биодоступность), и степень проникновения препарата в другие органы и кровь (системная биодоступность). Характеристики биодоступности важны в связи с безопасностью [10].

Сравнительная ингаляционная биодоступность (общее распределение в легких) дезциклесонида и других ИГКС представлена на рис. 3.

Фармакокинетические свойства ГКС, путь и способы доставки определяют, какое его количество достигнет целевой области действия и проявит нежелательную активность, а также время действия препарата. Как правило, после ингаляции проглоченная доза препарата подвергается системной абсорбции. Биодоступность дозы, попавшей в организм через рот, зависит от абсорбционных свойств препарата (всасывание из желудочно-кишечного тракта) и степени кишечного и печеночного метаболизма при первом прохождении.

При низкой системной абсорбции из желудочно-кишечного тракта, активном метаболизме при первичном пассаже через печень, низком поглощении и быстром выведении лекарственной субстанции отмечается минимизация системных эффектов.

Поскольку абсорбированная фракция препарата не оказывает полезного воздействия, а только индуцирует системные побочные эффекты, то желательно, чтобы пероральная биодоступность ИГКС была очень низкой [17].

Пероральная биодоступность современных ГКС колеблется от <1% для циклесонида до 26% для 17-БМП. Однако основной составляющей системной биодоступности после ингаляции является прямая абсорбция из легких, так как современные доступные ИГКС не подвергаются распаду при первом прохождении через печень. Все препараты, накапливающиеся в легких, будут абсорбироваться непосредственно в системный кровоток.

Сразу же после попадания в системный кровоток многие препараты связываются с белками плазмы. **Связывание с белками плазмы**, такими как альбумин или транскортин, удерживает препарат в кровеносном русле, предотвращая его диффузию в ткани. Большинство синтетических ГКС характеризуется умеренной или высокой степенью связывания с белками плазмы ($\geq 70\%$). Поскольку считается, что только свободная, несвязанная фракция препарата является фармакологически активной, знание степени связывания с белками плазмы важно для оценки фармакокинетики и фармакодинамики препарата. Высокая степень связывания с белками плазмы подразумевает незначительный размер несвязанной фракции, поэтому угнетение

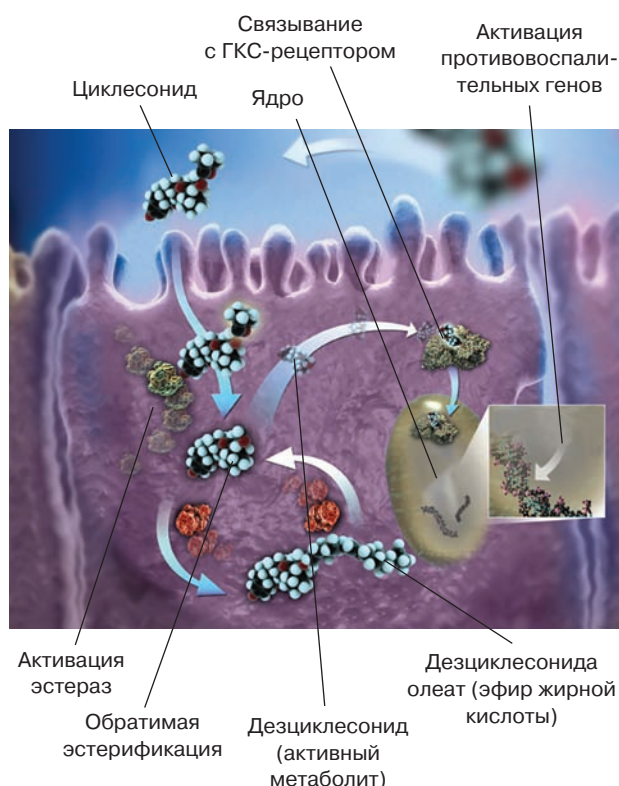


Рис. 2. Обратимая эстерификация циклесонида, обеспечивающая его длительное противовоспалительное действие (по [14]).

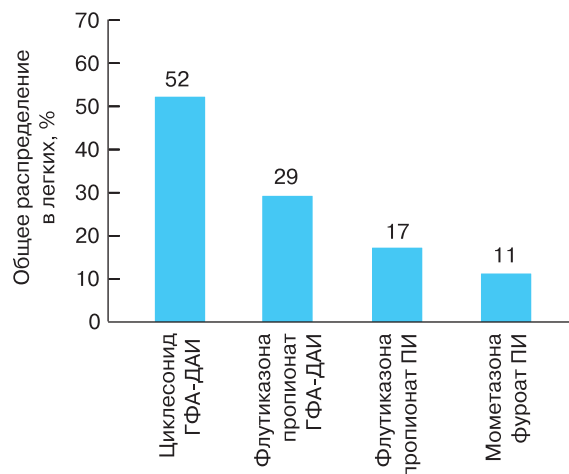


Рис. 3. Общее распределение различных ИГКС в легких (по [10]). ПИ – порошковый ингалятор; ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор; ГФА – гидрофторалкан.

эндогенного кортизола (важный критерий системных побочных эффектов) может быть несущественным. ИГКС характеризуются различной степенью связывания с белками: циклесонид – 99%; 17-БМП – 98,4%; ФП – 90%; БУД – 88%, БДП – 87%. Флунизолид и триамцинолона ацетонид характеризуются минимальной степенью связывания с белками плазмы – 80 и 71% соответственно. Циклесонид и дезцик-

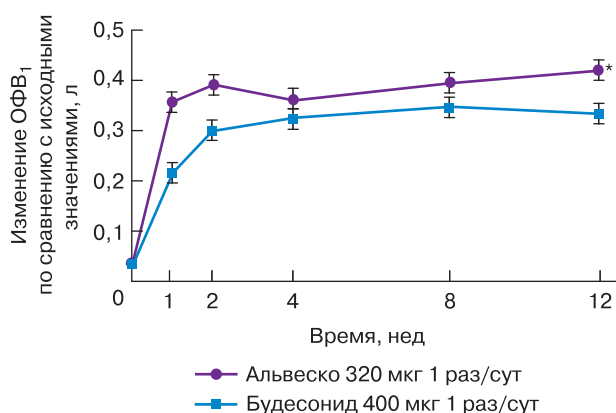


Рис. 4. Изменение ОФВ₁ при лечении БА эквивалентными дозами циклесонида и БУД [44]. * $p = 0,019$ – по сравнению с будесонидом. $n = 399$.

лесонид имеют высокую связь с протеинами плазмы (≈ 99 и $>98\%$ соответственно), а следовательно, низкую системную экспозицию. Свободная фармакологически активная фракция препарата после ингаляционного применения $\leq 1\%$, таким образом, Альвеско демонстрирует почти полное связывание с белками плазмы [18, 19].

При приеме препарата внутрь системная биодоступность как циклесонида, так и активного метаболита незначительна и составляет для циклесонида $<0,5\%$, а для дезциклесонида $<1\%$. Это было продемонстрировано в исследовании, в котором у практически здоровых добровольцев, получивших меченный радиоактивными изотопами циклесонид (внутри в разовой дозе 6,9 мг или внутривенно 0,64 мг), определяли радиоактивность в крови, плазме, моче и кале. Было установлено, что общая радиоактивность в системном кровотоке была низкой, и циклесонид определялся не во всех образцах сыворотки. Сывороточная концентрация дезциклесонида была близка к нижнему пределу количественного определения или ниже ($<1\%$) [20]. Полное выведение циклесонида осуществляется через кишечник с фекалиями и завершается в течение 120 ч после перорального приема или внутривенного введения.

Следующей важной характеристикой безопасности препарата является *процесс элиминации*. Мерой выведения (элиминации) препарата из организма является клиренс. Он выражается в объеме плазмы или другой биологической жидкости, который полностью очищается от препарата за единицу времени (измеряется, как правило, в мл/мин или в л/ч). Для большинства препаратов с линейным связыванием с белками и ненасыщенной элиминацией данный показатель является постоянным. Если препарат подвергается распаду преимущественно в печени и выводится через печень, то максимальный клиренс препарата может равняться скорости печеночного кровотока (около 90 л/ч). Быстрый клиренс после попадания препарата в системный кровоток сводит к минимуму вероятность системных побочных эффектов и улучшает терапевтический индекс.

После внутривенного введения 800 мкг циклесонида клиренс его и дезциклесонида был высоким (около 152 и 228 л/ч соответственно). Для БДП клиренс равен 150–120 л/ч, для БУД 84 л/ч, для ФП 69 л/ч.

Циклесонид почти полностью метаболизируется при первом прохождении через печень.

Исследования с меченым радиоактивным углеродом циклесонидом (C^{14} -CIC) показали, что циклесонид после внутривенного введения преимущественно выделяется с калом (66 %), что указывает на основной путь элиминации через желчь. Около 20% или менее дезциклесонида выделяются с мочой. Средний период полураспада циклесонида и дезциклесонида составляет 0,71 и 6–7 ч соответственно. Период полувыведения дезциклесонида составляет 4 ч (для сравнения: для 17-БМП 2 ч, для БУД 4 ч, для ФП 14,4 ч) [12, 20, 21].

Таким образом, такие фармакологические характеристики, как минимальное депонирование циклесонида в ротоглотке, низкая активность эстераз, активирующих переход пролекарства в активный дезциклесонид, в этой зоне, быстрое и полное связывание с белками сыворотки крови, выраженный эффект первого прохождения через печень, высокий клиренс и быстрое выведение из организма обеспечивают циклесониду лучший профиль безопасности и низкий риск местных и системных побочных эффектов. Более высокая переносимость обусловлена минимальными побочными эффектами и лучшей приемлемостью лечения.

Сравнительные исследования циклесонида с эквивалентными или более высокими дозами ИГКС

Появление циклесонида в ряду других ИГКС для лечения БА сопровождалось многочисленными публикациями по сравнительной оценке эффективности циклесонида с другими препаратами аналогичного действия [41–43].

В рандомизированном двойном слепом исследовании с двойным плацебоконтролем участвовало 399 пациентов с персистирующей умеренной БА [44]. После периода вхождения длительностью до 4 нед пациенты были рандомизированы для приема циклесонида 320 мкг (доставленная доза) 1 раз в сутки или БУД 400 мкг 1 раз в сутки в течение 12 нед. Первичным критерием эффективности был ОФВ₁, дополнительные критерии эффективности включали форсированную жизненную емкость легких (ФЖЕЛ), максимальную (пиковую) скорость выдоха (ПСВ); симптомы БА, использование препаратов неотложной помощи и время до развития эффекта лечения.

Циклесонид (Альвеско) более эффективно влиял на первичный критерий эффективности и более значимо по сравнению с БУД изменял показатель ОФВ₁. Достоверное улучшение ОФВ₁ при лечении Альвеско отмечено в течение практически всего лечебного периода, составившего 12 нед (рис. 4).

При сравнении циклесонида с БУД было отмечено, что Альвеско обеспечивает более быстрое развитие эф-

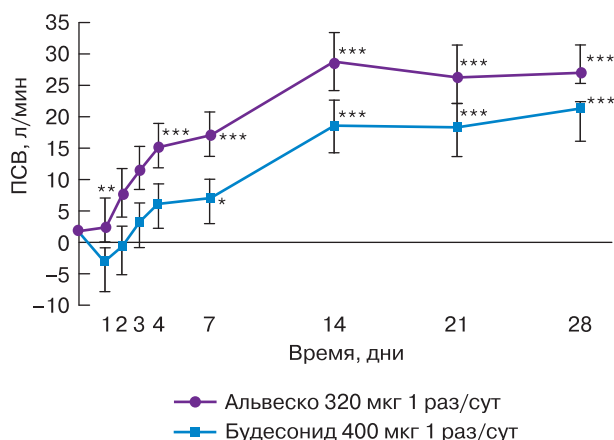


Рис. 5. Изменение ПСВ у больных БА при лечении эквивалентными дозами циклесонида и БУД [44]. * $p = 0,047$, ** $p = 0,039$, *** $p = 0,0001$ – по сравнению с исходным значением. $n = 399$.

факта, чем БУД [39, 44]. Это проявляется в значительном улучшении утренней ПСВ уже на второй день лечения (рис. 5).

Таким образом, сравнительные исследования с БУД продемонстрировали высокую эффективность циклесонида и характерное для него быстрое начало действия [44].

При сравнительном анализе эффективности циклесонида с БДП также были выявлены определенные преимущества новой молекулы [45].

Многоцентровое рандомизированное открытое сравнительное исследование с дизайном параллельных групп, включившее 319 пациентов с умеренной или тяжелой БА, проводилось с целью изучения разных доз препаратов. Пациенты получали БДП (с пропеллентом хлорфторуглеро-

дом (ХФУ) – фреоном) 800 мкг/сут в начальном периоде длительностью 4 нед. Для 8-недельного периода лечения пациенты были рандомизированы для приема циклесонида-ГФА 320 мкг/сут (без спейсера), циклесонида-ГФА 640 мкг/сут (без спейсера) и БДП-ХФУ 800 мкг/сут (со спейсером). Первичным критерием эффективности была максимальная скорость выдоха (МСВ) в утренние часы. Как видно на рис. 6, Альвеско в дозе 640 мкг/сут эффективно улучшает максимальную скорость выдоха у пациентов с БА средней и тяжелой степени.

При лечении Альвеско в дозе 640 мкг/сут отмечалось выраженное дополнительное уменьшение тяжести симптомов БА (рис. 7).

Таким образом, в представленных исследованиях циклесонид обеспечивает более эффективный контроль БА, чем БДП.

При сравнении эквивалентных доз ФП и циклесонида было показано, что у пациентов с легкой БА, ранее получавших терапию ФП (ПИ) 100 мкг 2 раза/сут, контроль БА значительно улучшился после перехода на Альвеско 200 мкг 1 раз/сут (рис. 8) [47, 48]. Роль циклесонида в обеспечении контроля БА будет изучаться и далее, особенно в педиатрической практике. Приоритетными остаются исследования по сравнительной оценке клинического эффекта ИГКС с использованием не только равных доз препаратов, но и разных соотношений доз (например, 1 : 2). В целом можно сделать заключение, что выраженный противовоспалительный эффект циклесонида позволяет оптимизировать лечение пациентов с разной степенью тяжести БА, в том числе и тяжелой, трудно поддающейся терапии другими ИГКС [46].

Концепция трудно поддающейся терапии БА особенно интенсивно разрабатывается в последние годы.

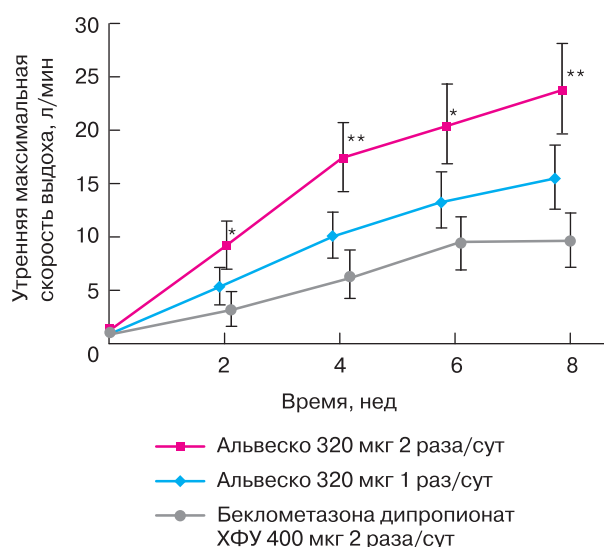


Рис. 6. Изменение утренней максимальной скорости выдоха при БА у пациентов, получавших циклесонид (Альвеско) и БДП [45]. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – по сравнению с беклометазоном. $n = 319$.

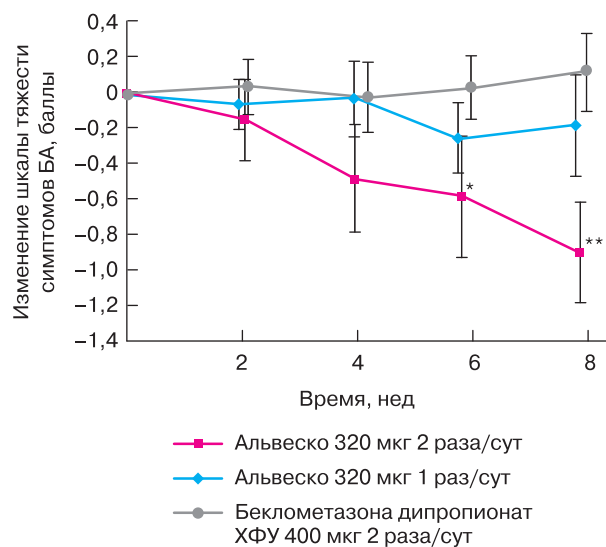


Рис. 7. Изменение шкалы тяжести симптомов средней и тяжелой БА при лечении БДП и разными дозами Альвеско [45]. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – по сравнению с беклометазоном. $n = 319$.

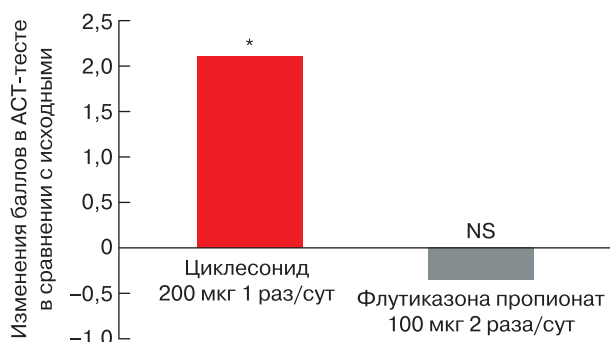


Рис. 8. Изменение контроля БА (по АСТ-тесту) в группах терапии Альвеско (циклесонидом) или флутиказона пропионатом. * $p < 0,05$ – по сравнению с исходным уровнем. $n = 30$. NS – недостоверно.

Внимание исследователей фокусируется на группе пациентов с низкой чувствительностью к ГКС, у которых современные фармакотерапевтические препараты не в состоянии обеспечить такой же уровень контроля БА, как у других пациентов [49].

С одной стороны, при тяжелой БА можно выявить гетерогенные причины отсутствия контроля: это неверно установленный диагноз, наличие сопутствующей патологии, постоянное воздействие аллергенов или триггеров, неадекватное лечение. С другой стороны, тяжелая БА является многокомпонентным процессом, объединяющим патологические состояния с различными последовательностью возникновения симптомов и обострений, темпами хронизации и скоростью развития приступов. Точная идентификация клинического варианта болезни позволяет лучше понять механизм ее возникновения, а значит, правильно подобрать лечение для конкретного пациента [50].

Среди различных фенотипов (субтипов) тяжелой БА можно выделить так называемую “стероидозависимую” и “стероидрезистентную”, или “резистентную к терапии”, БА. У пациентов со стероидной зависимостью не всегда отмечаются частые обострения либо имеется выраженная слабообратимая обструкция дыхательных путей [51]. Однако для поддержания контроля над БА они постоянно нуждаются в приеме высоких доз ИГКС или системных ГКС. Снижение дозы базисных препаратов ведет к прогрессирующему ухудшению состояния таких пациентов, а повышение доз может уменьшить выраженность симптомов и стабилизировать течение болезни. Доказано, что такая форма тяжелой БА чаще развивается у пациентов, заболевших в более старшем возрасте и не имеющих признаков атопии [52].

Возможным механизмом развития стероидной резистентности при тяжелой БА может быть вторичное нарушение регуляции ГКС-рецепторов вследствие бесконтрольного длительного назначения системных ГКС или уменьшение количества стероидных рецепторов. Снижение эффективности ГКС при тяжелых формах БА связывают с

изменениями спектра воспалительных клеток, аккумулирующихся в слизистой оболочке дыхательных путей. Эозинофильная инфильтрация уступает место преимущественно нейтрофильной, что, возможно, оказывает влияние на биологические эффекты стероидов. Другое объяснение развития резистентности состоит в том, что ГКС не только не влияют на гипертрофию гладких мышц бронхов, но и усугубляют миопатию респираторных мышц (диафрагма, межреберные мышцы и мышцы верхнего плечевого пояса). Причиной вторичной стероидной устойчивости также могут быть длительное применение β_2 -агонистов, вирусная инфекция и эндогенное нарушение уровня женских половых гормонов. Полная стероидная невосприимчивость при БА (отсутствие эффекта от приема 40 мг преднизолона в сутки в течение 14 дней) отмечается редко и, вероятнее всего, обусловлена врожденной аномалией ГКС-рецепторов.

С этих позиций изучение новых молекул представляет особый интерес. Оказалось, что Альвеско в высокой дозе эффективно контролирует симптомы у пациентов со среднетяжелой или тяжелой БА [47, 53]. Доказательства этого представлены в рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах, где участвовало 528 пациентов в возрасте от 12 до 75 лет со среднетяжелой или тяжелой БА, диагностированной не менее 6 мес назад. После 2-недельного периода вхождения пациенты были рандомизированы для приема циклесонида 320 мкг (доставленная доза) 2 раза в сутки или ФП 330 мкг (доставленная доза) 2 раза в сутки в течение 6 мес. Эффективность оценивали по функции легких, частоте обострений БА, симптомам БА и приему препаратов неотложной помощи. У пациентов, получавших Альвеско, все перечисленные показатели были сопоставимы с группой пациентов, получавших высокие дозы ИГКС, при этом побочные эффекты в виде перорального кандидоза были реже.

Циклесонид продемонстрировал свою клиническую эффективность в отношении возможности снижения высоких доз не только ИГКС, но и системных ГКС. Добавление Альвеско к базисной терапии системными ГКС демонстрирует выраженный спарринг-эффект и позволяет уменьшить дозу перорального стероидного препарата в среднем на 62,5% [54]. В проведенном международном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании III фазы в параллельных группах участвовал 141 пациент (взрослые и подростки) (возраст ≥ 12 лет) с тяжелой персистирующей стероидозависимой БА (рис. 9). Пациенты были рандомизированы для приема циклесонида (доставленная доза 640 либо 1280 мкг/сут) 2 раза в сутки или плацебо в течение 12 нед. Сопутствующее лечение получали $\geq 5\%$ пациентов, разрешался прием длительнодействующих β_2 -агонистов, антагонистов лейкотриеновых рецепторов, ксантинов или антихолинергических препаратов. Ежедневно проводили обследование пациентов для определения показаний к снижению дозы преднизолона.

Как видно из рис. 9, переход с различных ИГКС в высокой дозе на Альвеско 320 мкг или 640 мкг 2 раза в сутки позволяет достоверно уменьшить дозу стероидного препарата. В группе Альвеско у 30% пациентов преднизолон был отменен, у 85,4% пациентов доза стероидного препарата была уменьшена. ОФВ₁ поддерживался на фоне приеме Альвеско, но не плацебо. Снижение доз ИГКС означает меньшее системное воздействие и более низкий суммарный риск побочных эффектов, типичных для стероидов. Подавление кортизола в сыворотке значительно уменьшилось по сравнению с исходным значением.

Таким образом, циклесонид способен уменьшить объем терапии системными ГКС, имеет улучшенную переносимость при тяжелой БА в связи с меньшими побочными эффектами в области ротоглотки, что повышает приверженность к лечению и улучшает качество жизни пациентов [55].

Потенциальные преимущества циклесонида в лечении воспаления на уровне мелких бронхов

Важной задачей на пути оптимизации терапии хронических обструктивных заболеваний легких является точный выбор мишеней для терапевтического воздействия. Накопление данных о том, что при БА процесс воспаления и ремоделирования происходит во всех отделах дыхательных путей, включая периферические бронхиолы, определило новую задачу для исследователей и клиницистов – прицельное воздействие на мелкие бронхи. Большая часть наших знаний о состоянии функции легких у больных с БА получена при исследовании спирометрии и плетизмографии. Они выполнялись на фоне бронхопровокационных тестов, которые во многом определяются реактивностью дыхательных путей крупного калибра. Вклад мелких дыхательных путей в значительной степени недооценивался. Но оказалось, что на клинический статус больных БА существенное влияние оказывает именно состояние мелких дыхательных путей [56, 57]. Хроническое воспаление при БА распространяется как на проксимальные (до 8-й генерации, диаметр >2 мм), так и на дистальные дыхательные пути. К последним относятся бронхи 8–23-й генераций бронхов диаметром <2 мм, терминальные и респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолярные мешки.

Исследования биоптатов, полученных прижизненно и при аутопсии, показали, что при БА в мелких дыхательных путях и паренхиме легких происходят сходные по сравнению с проксимальными бронхами и даже более выраженные воспалительные и структурные изменения. Общий объем и суммарная поверхность зоны мелких дыхательных путей намного обширнее поверхности дыхательных путей крупного калибра.

Важный вопрос заключается в том, вовлечены ли мелкие дыхательные пути в патологический процесс только при специфическом фенотипе БА или у всех пациентов. В последнее время исследователи использовали кластер-

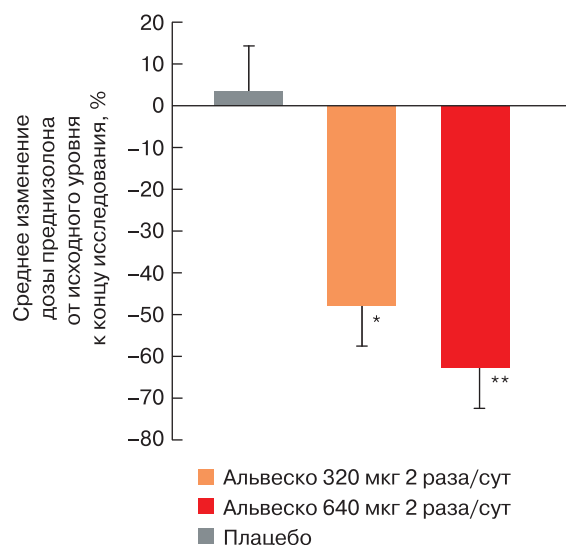


Рис. 9. Уменьшение дозы перорального стероидного препарата на фоне приема Альвеско [54]. * $p = 0,0003$, ** $p = 0,0001$ – по сравнению с плацебо. $n = 141$.

ный анализ для выявления конкретных фенотипов БА, однако маркеры функции мелких дыхательных путей не были включены в анализ. Группа больных БА с частыми обострениями (более двух обострений за предыдущий год, трудноконтролируемая БА, $n = 513$) сравнивалась с группой адекватно контролируемой тяжелой БА без частых обострений (стабильная БА, $n = 515$). Все пациенты были обследованы во время клинической ремиссии заболевания. Авторы сообщают, что пациенты с БА и частыми обострениями имели более высокие показатели остаточного объема легких и функциональной остаточной емкости, чем группа адекватно контролируемой тяжелой БА без частых обострений, даже после приема бронходилататоров во время хорошо контролируемых периодов. Полученные результаты показывают, что закрытие дыхательных путей при высоких объемах легких в клинически стабильном состоянии может быть фактором риска частых тяжелых обострений у больных БА, что означает связь между мелкими дыхательными путями и фенотипом тяжелой БА [56–60].

Данные компьютерной томографии позволяют предположить, что противовоспалительный препарат в виде аэрозоля из экстрамелких частиц оказывает положительное влияние на функцию дистальных отделов легких. В одном из исследований ГФА-содержащий ИГКС уменьшал “воздушные ловушки” в большей степени, чем ХФУ-содержащий аналогичный ИГКС [61]. ИГКС, которые изначально стали разрабатывать для преодоления токсичности системной терапии, в большинстве своем не достигают мелких бронхов из-за крупного размера частиц. В мелкие бронхи попадают только препараты, состоящие из мелких частиц, и это сопровождается клиническим улучшением.

Поскольку мелкодисперсные формы лекарственных препаратов поступают как в центральные, так и в перифе-

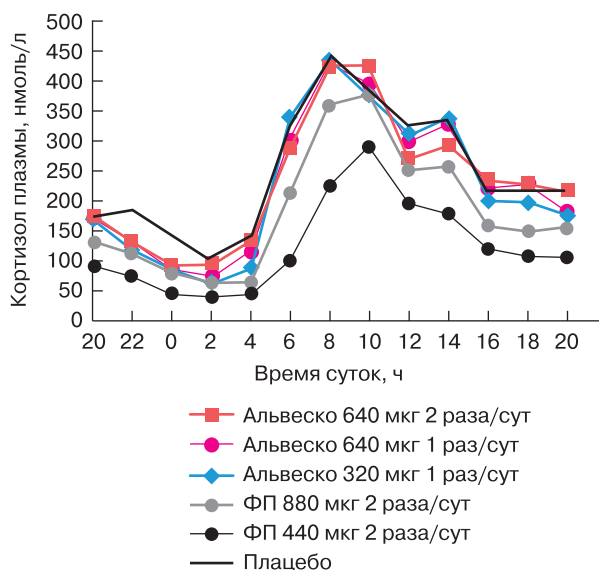


Рис. 10. Суточные колебания концентрации кортизола в сыворотке на фоне приема Альвеско, плацебо или ФП [72]. n = 26.

рические отделы дыхательных путей, ими можно лечить воспалительный процесс также и в нижних отделах дыхательных путей. Применение ИГКС с малым размером частиц, таких как циклесонид (Альвеско), уменьшает размеры “воздушных ловушек” и снижает уровень периферического воспаления.

При сравнении влияния циклесонида и ФП на функцию мелких дыхательных путей у 30 пациентов с легкой персистирующей БА, ранее получавших ФП в дозе 200 мкг/сут в рандомизированном исследовании, выявлены преимущества циклесонида. Пациенты были рандомизированно разделены на группы с приемом циклесонида 200 мкг 1 раз в сутки или ФП 100 мкг 2 раза в сутки в течение 8 нед. У пациентов оценивали функцию мелких дыхательных путей с помощью импульсной осциллометрии, а также измеряли содержание эозинофилов в индуцированной мокроте [62–65]. Альвеско достоверно уменьшал резистентность мелких дыхательных путей, их гиперреактивность и эозинофильное воспаление по сравнению с ФП в виде ПИ, который оказывал лишь слабо выраженное влияние на мелкие дыхательные пути [66–69].

Общая безопасность и местные побочные эффекты

Аспекты безопасности циклесонида изучались во многих хорошо спланированных доказательных исследованиях [70, 71].

Известные дозозависимые системные побочные эффекты ГКС включают остеопороз, замедление темпов роста у детей, развитие катаракты, глаукомы и подавление функции надпочечников. Местные побочные эффекты включают охриплость, дисфонию, фарингит и пероральный кандидоз.

Влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему

В исследовании Lipworth оценивали потенциальные воздействия терапии циклесонидом на уровень кортизола при использовании его низких и высоких доз у взрослых пациентов с легкой и среднетяжелой БА [72]. В двойном слепом плацебоконтролируемом 12-недельном исследовании 164 больных были рандомизированы в группы плацебо или лечения циклесонидом 320 мкг 1 раз в день, 320 мкг 2 раза в день (все пациенты получали циклесонид через ДАИ с пропеллентом ГФА) или ФП (ДАИ с пропеллентом ХФУ) 440 мкг 2 раза в день. При скрининге все пациенты имели нормальные показатели функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и не использовали системные ГКС в течение 6 мес до начала исследования, а также ИГКС или интраназальные ГКС в течение 2 мес до скрининга. Циклесонид в дозах до 640 мкг/сут не влиял на чувствительные маркеры функции надпочечников. На фоне лечения циклесонидом не отмечено подавления или влияния на базальный уровень кортизола в крови. Результаты практически совпадали с группой плацебо. В отличие от циклесонида у пациентов в группе ФП развилась существенная супрессия свободного кортизола по сравнению с группой плацебо. Различия между группами циклесонида и ФП были статистически значимыми (рис. 10).

Таким образом, в то время как ФП демонстрирует дозозависимое подавление кортизола, Альвеско достоверно не снижает уровень кортизола в плазме даже при назначении в наивысшей дозе 1280 мкг/сут, следовательно циклесонид является более безопасным.

Местная переносимость

Сравнительный анализ частоты возникновения кандидоза полости рта продемонстрировал, что у пациентов из группы ФП грибковое поражение полости рта отмечалось в 4,8% случаев, в то время как в группе циклесонида – в 2,0%. Охриплость выявлялась у 9,2% пациентов, получавших ФП, и у 3,1% в группе циклесонида [80].

Системная переносимость

Среди возможных системных эффектов ИГКС известны снижение минеральной плотности костной ткани, катаракта, глаукома и подавление роста. Исследование маркеров костного метаболизма в рандомизированном двойном слепом двойном маскированном плацебоконтролируемом перекрестном исследовании, проведенном в двух центрах, включало пациентов, получавших 2 раза в день следующие препараты: циклесонид 160 и 320 мкг, ФП 250 и 500 мкг или плацебо, которые были назначены в дополнение к основной поддерживающей дозе циклесонида 160 мкг [73]. Статистически значимых различий в отношении влияния на маркеры формирования костной ткани между группами, получавшими разные дозы циклесонида и плацебо, не выявлено. При этом изучались: маркер формирования костного матрикса P1NP (N-терминальный пропептид

проколлагена I типа) – показатель обмена костной ткани, щелочная фосфатаза (ЩФ) и сывороточный остеокальцин. Назначение ФП в суточной дозе 1000 мкг вызвало значительное снижение P1NP ($p = 0,0126$) и сывороточные уровни остеокальцина ($p = 0,0054$) по сравнению с плацебо. Клиническая значимость этих данных пока не определена [73].

Chylack et al. показали, что лечение циклесонидом 640 мкг/сут или беклометазона дипропионатом 640 мкг/сут в течение 1 года не оказывает влияния на помутнение хрусталика и развитие или прогрессирование катаракты [74]. С целью оценки влияния циклесонида на темп роста проведено 52-недельное многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование с параллельными группами, включившее 609 пациентов в возрасте 5–8,5 лет. Пациенты были рандомизированы в группы циклесонида с дозами 40, 160 мкг или плацебо 1 раз в день. Оценка ростовых показателей осуществлялась исходно, в процессе лечения и в последующем периоде. Не было выявлено различий между группами, хотя окончательный вывод должен соотноситься с гарантиями комплаентности [75, 76].

Таким образом, хорошо спланированные исследования, соответствующие критериям доказательной медицины, показывают, что циклесонид имеет минимальные побочные эффекты. Высокий профиль безопасности препарата позволяет использовать его в педиатрической практике, где доказаны его клиническая эффективность и влияние на качество жизни [76–78].

Заключение

Новый для российской практики экстрамелкодисперсный ИГКС циклесонид (Альвеско) является пролекарст-

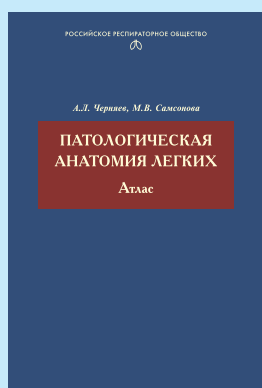
вом, которое активируется эстеразами непосредственно в легких и характеризуется высокими противовоспалительными свойствами. Выраженная противовоспалительная активность циклесонида обеспечивается высокой аффинностью его активного метаболита (дезциклесонид) к рецепторам ГКС. Препарат длительно задерживается в легких благодаря высокой липофильности, конъюгации с жирными кислотами, в связи с чем его можно назначать 1 раз в день.

Уникальный профиль безопасности определяется такими характеристиками, как низкая, практически нулевая пероральная биодоступность, быстрая элиминация, высокий печеночный клиренс, высокий процент связывания с белками плазмы. Благодаря малому размеру ингаляционных частиц препарат воздействует на всем протяжении бронхиального дерева.

Ответ различных пациентов на препараты для контроля БА может варьировать в широких пределах, вплоть до отсутствия ответа на отдельные препараты или даже ухудшение проявлений заболевания. В настоящее время невозможно предсказать ответ пациента на лекарственный препарат. Появление новых ИГКС с малым размером частиц позволяет оптимизировать терапию БА и наилучшим образом индивидуализировать лечение при отсутствии побочных эффектов. Альвеско является шагом вперед в лечении персистирующей БА и достижения контроля заболевания. Наличие у Альвеско разных дозировок делает возможным индивидуальный подбор дозы в зависимости от состояния пациента, уровня контроля БА. ●

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

КНИГИ ИЗДАТЕЛЬСТВА “АТМОСФЕРА”



Патологическая анатомия легких: Атлас. Авторы Черняев А.Л., Самсонова М.В. 2-е изд., испр. и доп. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)

В отечественном атласе по цитологии и патологической анатомии основных заболеваний легких проиллюстрированы основные морфологические изменения при разных видах патологии органов дыхания человека, приведены данные о патогенезе этих болезней, клинико-морфологические классификации отдельных групп заболеваний, критерии дифференциальной диагностики. Основу атласа составляет материал, собранный авторами в течение нескольких лет работы в ФГУ “НИИ пульмонологии” ФМБА России. 112 с., ил.

Для патологоанатомов, цитологов, терапевтов, пульмонологов, торакальных хирургов, фтизиатров, студентов медицинских вузов.

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте atm-press.ru