



Циклесонид (Альвеско®) – новый ингаляционный глюкокортикостероид для лечения бронхиальной астмы

Д.м.н., проф. Н.М. НЕНАШЕВА

В статье дан обзор клинических исследований эффективности и безопасности применения при бронхиальной астме (БА) нового оригинального ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) – циклесонида (Альвеско®). Циклесонид, в отличие от других ИГКС, является пролекарством, активирующимся непосредственно в эпителиальных клетках легких. Фармакологическими особенностями молекулы циклесонида обусловлена высокая легочная депозиция препарата (52%), в том числе попадание в мелкие дыхательные пути, и равномерное распределение препарата в легких, что обеспечивает высокую противовоспалительную активность циклесонида. Препарат оказывает длительное действие благодаря высокой липофильности и конъюгации с жирными кислотами, что позволяет назначать циклесонид 1 раз в день. Такими фармакокинетическими особенностями циклесонида, как низкая оральная биодоступность, высокая степень связи с белками плазмы, высокий печеночный клиренс, обеспечивается уникальный профиль безопасности препарата в отношении развития нежелательных системных и локальных реакций. Все это делает Альвеско® препаратом выбора в терапии БА, особенно у детей и пациентов с высоким риском развития нежелательных явлений на фоне терапии другими ИГКС.

Ингаляционные глюкокортикостероиды, появившиеся в 1972 г., совершили революцию в терапии бронхиальной астмы и доказали свой безусловный приоритет в качестве базисной противовоспалительной терапии астмы у детей и взрослых. Монотерапия ИГКС эффективнее любой другой монотерапии БА в отношении контроля симптомов, уменьшения обострений астмы, улучшения легочной функции и редукции бронхиальной гиперреактивности (GINA, 2011) [1]. ИГКС – единственные препараты для длительного контроля БА, достоверно уменьшающие риск смертельного исхода от астмы [2]. Фармакологические эффекты ИГКС при БА проявляются:

- повышением количества бета-2-адренергических рецепторов на клетках гладких мышц бронхов и улучшением ответа на их стимул;
- уменьшением гиперпродукции слизи в бронхах;



- уменьшением числа тучных клеток в бронхиальной слизистой и усилением апоптоза эозинофилов;
- уменьшением отека слизистой и редукцией бронхиальной гиперреактивности [3, 4].

Глюкокортикоидные рецепторы находятся в цитоплазме практически всех клеток организма, что объясняет множественные эффекты системных кортикостероидов. Принципиальное преимущество ИГКС заключается в их высокой топической противовоспалительной активности в легких и низкой системной активности [5, 6]. Противовоспалительная активность ИГКС зависит от молекулы препарата, но у всех ИГКС она приблизительно в 1000 раз выше, чем у эндогенного кортизола [5]. Разница в активности преодолевается изменением дозы препарата (табл. 1 и 2).

Хорошо известно, что эффект ИГКС дозозависим и контроль над астмой может быть достигнут быстрее при применении более высоких доз. Вместе с тем назначение высоких доз ИГКС может вызвать значительные системные эффекты и увеличивает риск развития нежелательных явлений. Все это обуславливает необходимость поиска и создания новых молекул ИГКС, имеющих оптимальный терапевтический индекс (отношение топической к системной активности). В Российской Федерации недавно был зарегистрирован новый ИГКС – циклесонид (Альвеско®),

Таблица 1. Эквивалентные дозы ИГКС (зарегистрированных в РФ) для взрослых*

Препарат	Низкие дозы, мкг	Средние дозы, мкг	Высокие дозы, мкг
Циклесонид	80–160	> 160–320	> 320–1280
Беклометазон-ХФУ	200–500	> 500–1000	> 1000–2000
Беклометазон-ГФА	100–250	> 250–500	> 500–1000
Будесонид	200–400	> 400–800	> 800–1600
Флутиказона пропионат	100–250	> 250–500	> 500–1000
Мометазона фураат	200	≥ 400	≥ 800

* Адаптировано по [1].

Таблица 2. Эквивалентные дозы ИГКС (зарегистрированных в РФ) для детей старше 5 лет*

Препарат	Низкие дозы, мкг	Средние дозы, мкг	Высокие дозы, мкг
Циклесонид	80–160	> 160–320	> 320
Беклометазон	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид (в небулах)	250–500	> 500–1000	> 1000
Флутиказона пропионат	100–200	> 200–500	> 500
Мометазона фураат	100	≥ 200	≥ 400

* Адаптировано по [1].

являющийся одной из последних синтезированных молекул ИГКС.

Фармакологические свойства циклесонида

Циклесонид – негалогенизированный ИГКС, который, в отличие от других ИГКС (будесонид, флутиказона пропионат), является пролекарством и активируется в фармакологически активный метаболит – дезциклесонид – эстеразами легких (рис. 1) [7]. Циклесонид как пролекарство обладает минимальной глюкокортикоидной активностью до момента конвертации в актив-

ную форму в легких, тогда как активный метаболит – дезциклесонид – имеет в 100 раз большее сродство к глюкокортикоидным (ГК) рецепторам, чем циклесонид [8]. Аффинность к ГК-рецепторам во многом определяет противовоспалительную активность молекулы глюкокортикоида. В таблице 3 представлена аффинность к ГК-рецепторам различных молекул ИГКС по сравнению с эталонной аффинностью дексаметазона, принятой за 100 [9]. Как видно из таблицы, дезциклесонид обладает высоким сродством к ГК-рецепторам. Однако прежде чем связаться



* OH – гидроксильная группа в С-21.

Рис. 1. Молекула циклесонида, дезциклесонида и конъюгат дезциклесонида с жирными кислотами



Таблица 3. Аффинность к ГК-рецепторам различных молекул ИГКС

ИГКС	Аффинность к ГК-рецепторам
Циклесонид	12
Дезциклесонид	1200
Флутиказона пропионат	1800
Будесонид	935
Беклометазона дипропионат	53
Беклометазона 17-монопропионат	1345
Дексаметазон	100

с ГК-рецептором, молекула ГКС должна пройти через фосфолипидную двухслойную клеточную мембрану, то есть активность ГК-молекулы зависит от способности проникновения в клетку. Размер молекулы ИГКС и ее липофильность играют в данном процессе ключевую роль. Высокая липофильность способствует быстрому проникновению в клетку и повышению сродства к ГК-рецептору. Это свойство молекулы ИГКС коррелирует с объемом распределения и временем удержания препарата в легких. Удлинение периода времени, в течение которого препарат в активном состоянии находится в легочной ткани, закономерно будет усиливать его противовоспалительную активность. Основным механизмом данного процесса является конъюгация кортикостероида с высоколипофильными жирными кислотами в легочной ткани [10]. Связывание кортикостероида и жирной кислоты происходит через гидроксильную группу в позиции С-21 молекулы ГКС [11], которая есть у дезциклесонида (рис. 1) и отсутствует, к примеру, у флутиказона пропионата. Конъюгаты дезциклесонида с жирными кислотами (олеиновой, пальмитиновой) обнаружены в исследованиях *in vitro* и *in vivo* в легочной ткани крыс и человека [12, 13].

В исследовании Т. Nonaka и соавт. [14] изучена внутриклеточная концентрация и метаболизм циклесонида в сравнении с флутиказона пропионатом в эпителиальных клетках легочной ткани человека. После инкубации кон-

центрация циклесонида, определяемая в эпителиальных клетках легочной ткани человека (клетки аденокарциномы А649), была достоверно выше (в 1,1–2,1 раза, $p < 0,001$) по сравнению с флутиказона пропионатом во всех временных точках, что отражает большую липофильность циклесонида (в 7,9 раз выше, чем у флутиказона пропионата) и лучшую его способность проникать внутрь клетки, а следовательно, быстрее и эффективнее связываться с ГКС-рецепторами. В клетках циклесонид метаболизируется в фармакологически активный метаболит – дезциклесонид, который образует эфиры с жирными кислотами. Концентрация дезциклесонида в эпителиальных клетках легких

остаётся постоянной на протяжении 24 часов (рис. 2), по-видимому, потому что он может конвертироваться из циклесонида и освобождаться из олеата дезциклесонида.

Образование ИГКС эфиров жирных кислот – процесс обратимый [12]. Эти фармакологически неактивные эфиры остаются в клетке и служат как депо циклесонида, реконвертируясь в активный метаболит – дезциклесонид, таким образом обеспечивая длительный контакт препарата с клетками дыхательных путей и легочной ткани и пролонгированную локальную противовоспалительную активность дезциклесонида. Именно это свойство циклесонида послужило доказательной основой для однократного (1 р/сут) применения препарата, эффективность этого режима была подтверждена в ряде клинических исследований [15, 16, 17].

Противовоспалительная активность циклесонида изучалась во многих исследованиях *in vitro* и *in vivo*. Циклесонид и/или дезциклесонид оказались эффективны в подавлении провоспалительных функций, включая индуцированную экспрессию адгези-

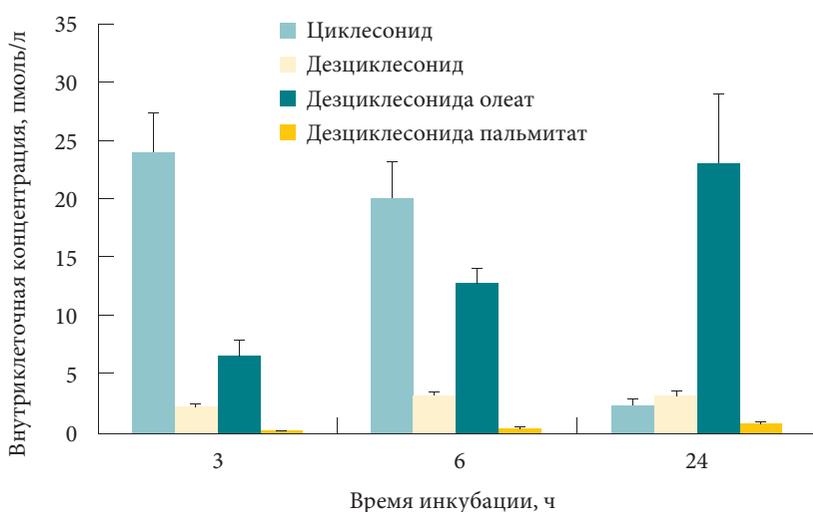


Рис. 2. Внутриклеточная концентрация циклесонида, дезциклесонида и эфиров дезциклесонида с жирными кислотами в эпителиальных клетках легочной ткани человека в течение 24-часовой инкубации в буферном растворе, не содержащем препарат*

* Адаптировано по [14].



онных молекул и высвобождение воспалительных медиаторов, таких как гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующий фактор, моноцитарный хемоаттрактант протеин-1 (MCP-1) [18, 19], интерферон-гамма (ИФН-гамма), интерлейкины (ИЛ) ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-8 и фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), что было продемонстрировано в исследованиях in vivo [19, 20].

В небольшом (n = 21) рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании применение циклесонида 1 р/сут в дозе 320 или 640 мкг привело к значительному снижению бронхиальной гиперреактивности уже в первые 2,5 часа после назначения препарата и снижению уровня оксида азота в выдыхаемом воздухе (NOex), особенно значимое на 3-й день применения циклесонида (рис. 3) [21]. Количество эозинофилов в индуцированной мокроте больных снизилось на фоне лечения циклесонидом, но значимого снижения в данном исследовании выявлено не было.

Однако в ряде других исследований было убедительно продемонстрировано уменьшение числа эозинофилов и эозинофильного катионного протеина (ECP) в индуцированной мокроте больных, получавших терапию циклесонидом [22, 23].

Таблица 4. Основные фармакокинетические свойства циклесонида и дезциклесонида после ингаляции единственной дозы 320 мкг у пациентов (19–52 лет) с БА*

Параметр	Циклесонид	Дезциклесонид
Легочная депозиция, %	52	–
Орофарингеальная депозиция, %	32,9	–
C _{max} , мкг/мл	0,9–1,9	0,3–0,41
AUC _{0–∞} , мкг*ч/мл	0,5–0,9	1,3–1,87
t _{max} , ч	0,25	0,94–1,0
t _{1/2} , ч	0,5–0,57	4,6–6,02

AUC_{0–∞} – площадь под кривой «концентрация – время» в сыворотке;

C_{max} – максимальная концентрация в сыворотке;

t_{max} – время достижения C_{max};

t_{1/2} – период полувыведения.

* Адаптировано по [7].

Бронхиальная гиперреактивность – обязательный симптом БА, который определяется у 100% больных с персистирующими симптомами. В ходе многих исследований показано, что степень выраженности бронхиальной гиперреактивности коррелирует с тяжестью течения астмы и интенсивностью воспаления в слизистой бронхов. В этой связи бронхиальная гиперреактивность, являясь неинвазивным маркером воспаления в нижних дыхательных путях, служит дополнительным ориентиром эффективности проводимой терапии БА. Данные исследования бронхиальной гиперреактивности в ответ на аденозин монофос-

фат (АМФ) и метахолин у больных легкой и среднетяжелой астмой, получавших терапию циклесонидом, свидетельствуют о достоверном снижении (p < 0,05 в сравнении с плацебо или по сравнению с уровнем до лечения) бронхиальной гиперреактивности [21–24]. По влиянию на раннюю и позднюю астматическую реакцию после провокации специфическим аллергеном и уровню снижения эозинофилов в индуцированной мокроте была определена минимальная эффективная доза циклесонида у взрослых – 80 мкг 1 р/сут [25].

Фармакокинетические свойства циклесонида

Основные фармакокинетические характеристики циклесонида и дезциклесонида представлены в таблице 4. Как показали исследования, фармакокинетические свойства дезциклесонида не зависят от тяжести БА, пола, расы и веса пациентов. У пожилых больных экспозиция дезциклесонида может существенно повышаться по сравнению с пациентами молодого возраста, однако эти изменения не значимы клинически и не требуют изменения дозы. Аналогичные изменения в фармакокинетике циклесонида были отмечены у пациентов с легкими и средневывраженными нарушениями функции печени, однако это также не потребовало изменения обычной дози-

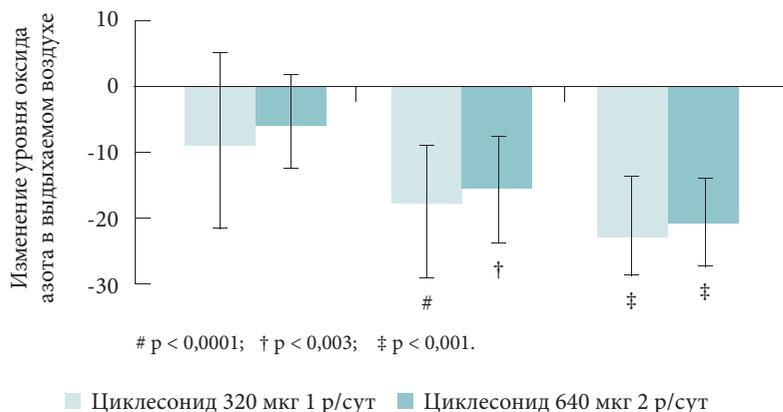


Рис. 3. Влияние циклесонида в суточной дозе 320 мкг и 640 мкг на уровень NOex у больных легкой персистирующей БА*

* Адаптировано по [21].

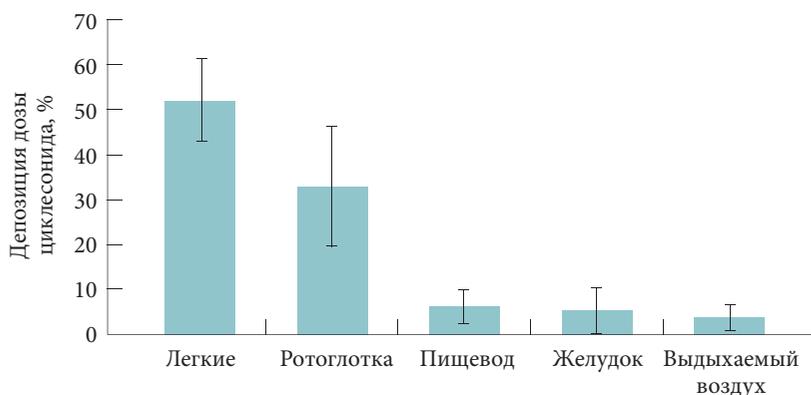


Рис. 4. Депозиция ^{99m}Tc циклесонида (320 мкг), изученная у 12 взрослых больных БА*

* Адаптировано по [27].

ровки препарата [7]. Системная абсорбция циклесонида минимальна, что практически исключает возможность оказания системных эффектов. Оральная биодоступность циклесонида – < 0,5%, дезциклесонида – < 1%. Циклесонид и дезциклесонид имеют высокую связь с протеинами плазмы (≈ 99% и > 98% соответственно), а следовательно, низкую системную экспозицию (≈ 1–2%) после ингаляционного применения [7]. Дезциклесонид имеет низкую абсорбцию из желудочнокишечного тракта – быстро и практически полностью за первый пассаж, метаболизируется в печени [26].

Средняя величина депозиции циклесонида в легких составила 52% как у пациентов с легкой БА [27], так и у здоровых добровольцев [28] после одной ингаляции 320 мкг циклесонида с радиоактивной меткой или после нескольких ингаляций дозы 40 мкг, также меченой радиоактивно [28]. В данных исследованиях отмечено достаточно равномерное распределение препарата в легких, однако в периферических регионах, включающих мелкие бронхиолы и альвеолы, выявлялась большая депозиция препарата по сравнению с центральными регионами, что имеет важное значение в свете современных представлений о воспалении в дистальных отделах дыхательных путей у больных астмой. В исследова-

нии S. Newman и соавт. [27] изучалась орофарингеальная депозиция циклесонида, а также его распределение в пищеводе и желудке (рис. 4). Орофарингеальное отложение циклесонида после ингаляции из дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ), содержащего в качестве пропеллента гидрофторалкан (ГФА), было в 12 раз ниже, чем у будесонида, ингалируемого через ДАИ-ХФУ (хлорфторуглерод) [29], и в 7 раз ниже, чем у флутиказона пропипоната, ингалируемого через ДАИ-ГФА [30]. Помимо изначально низкой орофарингеальной депозиции циклесонида, его количество в ротоглотке быстро снижается в течение 15 мин, что было отмечено у здоровых добровольцев и больных астмой после ингаляции дозы 640 мкг [29, 30]. Кроме этого, в данных исследованиях была отмечена низкая концентрация дезциклесонида в ротоглоточной фракции препарата, что позволяет предположить слабую активацию циклесонида в дезциклесонид в ротоглотке. Благодаря этим важным особенностям отмечается низкая частота локальных нежелательных явлений со стороны ротоглотки в процессе лечения циклесонидом больных БА.

Роль мелких дыхательных путей в патогенезе астмы

Долгое время БА традиционно рассматривалась как заболева-

ние крупных и средних бронхов. Однако за последнее время получены убедительные данные, свидетельствующие, что воспалительный процесс при БА захватывает и дистальные отделы нижних дыхательных путей [31–33], так называемые мелкие дыхательные пути, к которым относят бронхи с внутренним диаметром ≤ 2 мм, то есть терминальные и респираторные бронхиолы. Изучение аутопсийного материала, полученного от умерших в результате тяжелого обострения астмы больных, показало увеличение гладкомышечной массы, гиперплазию бокаловидных клеток, слизистые пробки и воспаление, которые присутствовали как в крупных, так и в мелких бронхах [31]. Было отмечено выраженное воспаление и утолщение стенки как крупных, так и мелких бронхов, причем воспалительные клетки были равномерно распределены в проксимальных и дистальных отделах дыхательных путей [32, 33]. Некоторые воспалительные и структурные изменения в дистальных отделах легких при фатальной астме распространяются на периваскулярную область и перибронхиальные альвеолы, нарушая нормальное прикрепление альвеол. Эти повреждения обуславливают такие функциональные нарушения, как закрытие воздухоносных путей с формированием воздушных ловушек и снижение эластической отдачи легких [34]. Исследования *in vivo* с применением техники трансбронхиальной биопсии и иссечения ткани легкого также подтвердили вовлечение в воспалительный процесс дистальных дыхательных путей у пациентов с астмой, особенно с тяжелой формой БА [35, 36]. Воспаление, обусловленное экспрессией Th2-цитокинов, эозинофилами и тучными клетками, выявляется как в центральных, так и в периферических отделах дыхательных путей, причем у больных тяжелой БА плотность воспалительных клеток больше в стенке мелких бронхов,



чем в стенках крупных и средних бронхов [36]. Количество активированных эозинофилов было также выше в мелких дыхательных путях (рис. 5), что может свидетельствовать о наличии более выраженного воспаления в периферических дыхательных путях [37, 38]. Кроме этого, экспериментальные исследования на изолированных гладких мышцах дистальных дыхательных путей животных и человека, а также исследования *in vivo* у людей продемонстрировали наличие даже более высокой бронхиальной гиперреактивности мелких дыхательных путей по сравнению с крупными в ответ как на неспецифический (ацетилхолин), так и специфический (аллерген) стимулы [38, 39]. Выраженное воспаление мелких дыхательных путей у больных тяжелой, стероидрезистентной БА было выявлено с помощью техники эндобронхиальной и трансbronхиальной биопсии в исследовании S.E. Wenzel и соавт. [40]. Таким образом, дистальные, мелкие бронхи активно участвуют в патогенезе БА. ИГКС в качестве монотерапии или в комбинации с бета-2-агонистом длительного действия (ДДБА) составляют основу эффективной фармакотерапии БА, однако известно, что некоторые пациенты не достигают уровня оптимального контроля даже на фоне приема высоких доз ИГКС или комбинированных препаратов ИГКС + ДДБА. Возможно, у этих пациентов назначаемые препараты ИГКС или ИГКС + ДДБА не достигают дистального отдела легких, и воспаление в мелких бронхах продолжает персистировать, приводя к раннему закрытию дыхательных путей и образованию воздушных ловушек. В этой связи представляет интерес активно исследуемая гипотеза влияния на воспаление в мелких дыхательных путях с помощью экстрамелкодисперсных, содержащих ГФА в качестве пропеллента форм ИГКС, к которым относится циклесонид.

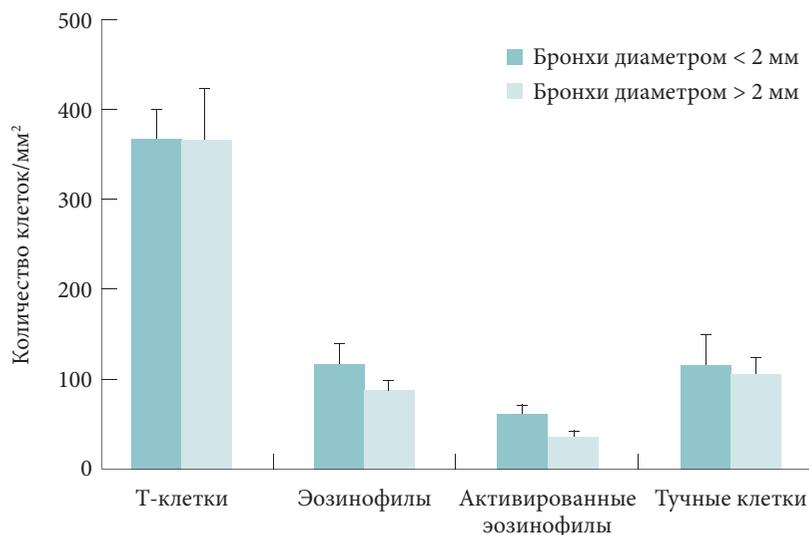


Рис. 5. Содержание клеток в слизистой бронхов разного калибра у больных БА*

* Адаптировано по [12].

Циклесонид – экстрамелкодисперсный ИГКС

Преимущества ингаляционного пути введения препаратов для лечения обструктивных заболеваний легких (поступление лекарственного вещества непосредственно в пораженный орган и создание высокой концентрации препарата в дыхательных путях, быстрота наступления эффекта при минимуме побочных эффектов) абсолютно бесспорны. Но для того чтобы ингалируемый препарат достиг цели, необходимо выполнить определенные условия, главные из которых касаются, прежде всего, размера частиц лекарственного препарата (табл. 5) [41].

Предпочтительный размер частиц ингаляционного препарата,

обеспечивающий равномерное распределение его в крупных и дистальных бронхах, составляет для взрослых 1–5 мкм [42], а для детей – 1,1–3 мкм [43, 44]. И чем больше таких частиц генерируется при ингаляции, тем эффективнее распределение препарата в легких. Доставленная доза, как процент от заявленной (на этикетке), равно как процент респереабельных частиц препарата в этой доставленной дозе, имеют ключевое влияние на величину легочной фракции. Не так давно практически все производители ингаляционных лекарственных препаратов перешли на бесфреоновые формы ДАИ, согласно Международному соглашению о сохранении озонового слоя земли (Монреаль,

Таблица 5. Распределение частиц ингаляционного глюкокортикостероида в дыхательных путях*

Размер частиц, мкм	Преимущественная депозиция
> 5	Ротоглотка
1–5	Бронхи и легкие
3–5	Проксимальные бронхи
1–3	Проксимальные и дистальные бронхи
< 1	Выдыхаются

* Адаптировано по [41].

пульмонология

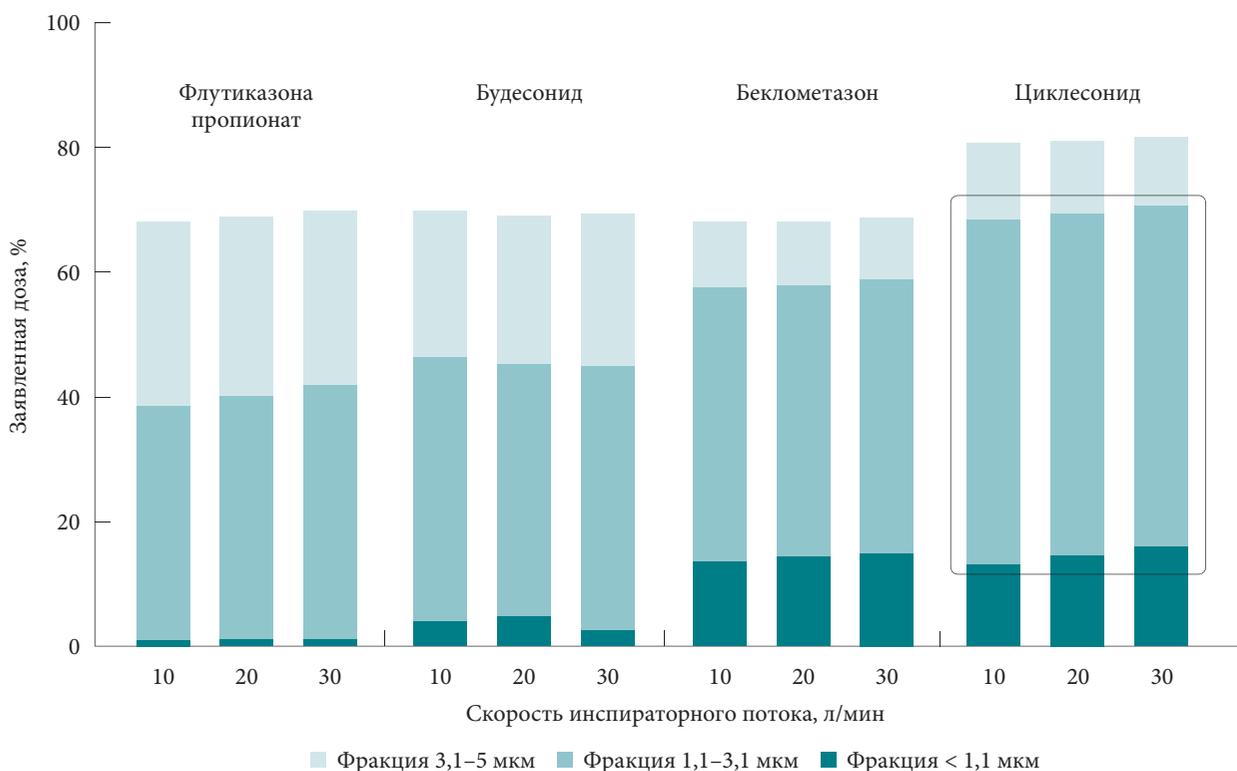


Рис. 6. Распределение частиц разного размера внутри респираторной фракции различных ИГКС*

* Адаптировано по [47].

1987). Было налажено производство ДАИ с новым пропеллентом норфлураном (гидрофторалканом, ГФА 134а), который значительно повлиял на размер частиц некоторых ИГКС, в частности, беклометазона дипропионата, флунизолида. Циклесонид также производится в виде ДАИ, содержащего ГФА, поэтому существенная часть частиц препарата имеет размер от 1,1 до 2,1 мкм (так называемые экстрамелкодисперсные частицы) [45, 46].

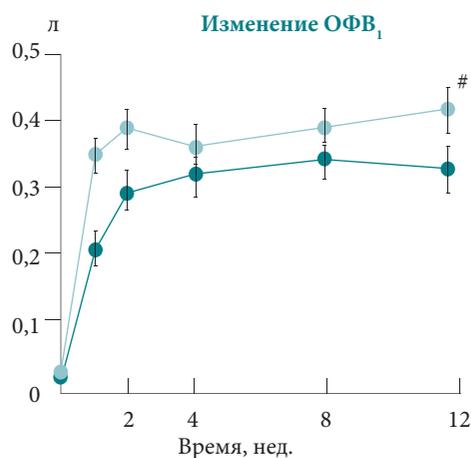
В исследовании T.W. de Vries и соавт. [47] с помощью лазерного дифракционного анализа и разных инспираторных потоков было проведено сравнение доставленной дозы и размера частиц разных ИГКС: флутиказона пропионата 125 мкг, будесонида 200 мкг, беклометазона-ГФА 100 мкг и циклесонида 160 мкг. Средний аэродинамический размер частиц будесонида составил 3,5 мкм, флутиказона пропионата – 2,8 мкм, беклометазона

и циклесонида – 1,9 мкм (рис. 6). Влажность окружающего воздуха и скорость инспираторного потока не оказывали значимого влияния на размер частиц. Циклесонид и беклометазон-ГФА имели самую большую фракцию мелкодисперсных частиц размером от 1,1 до 3,1 мкм. Ранее аналогичные результаты были получены при исследовании на каскадном импакторе [48, 49].

Таким образом, циклесонид ДАИ-ГФА продуцирует самую большую фракцию мелкодисперсных частиц, что делает его препаратом выбора в терапии детской БА. Применение циклесонида позволяет достичь мелких дыхательных путей и оказать противовоспалительный эффект на уровне всех бронхов. В исследовании J. Cohen и соавт. [24] изучалось влияние терапии циклесонидом (320 мкг 1 р/сут по сравнению с плацебо) у больных легкой и среднетяжелой БА

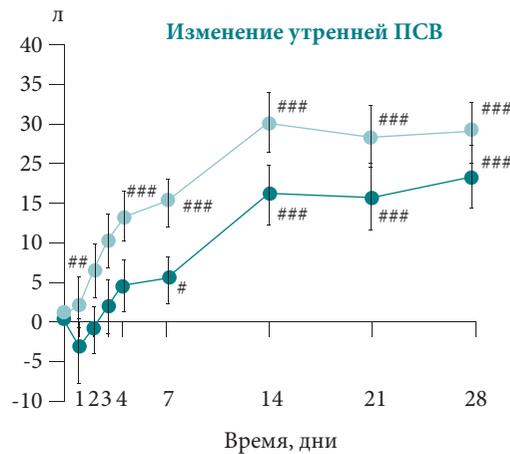
на некоторые параметры, характеризующие вовлечение мелких бронхов: форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), ФЖЕЛ 25–75, процент падения ФЖЕЛ после провокации метахолином, экспираторный легочный объем (методом компьютерной томографии (КТ)), альвеолярная фракция оксида азота (NO), объем закрытия легких. По результатам КТ у больных, получавших терапию циклесонидом, было выявлено значимое снижение альвеолярной фракции NO и уменьшение воздушных ловушек, индуцированных провокацией метахолином, по сравнению с показателями до лечения, а также группой пациентов, получавших плацебо, что свидетельствует о противовоспалительной активности циклесонида в мелких дыхательных путях.

В исследовании M. Hoshino [50] была проведена оценка влияния терапии циклесонидом 200 мкг



p = 0,019.

● Циклесонид 320 мкг 1 р/сут ● Будесонид 400 мкг 1 р/сут



p = 0,047; ## p = 0,039; ### p = 0,0001.

Рис. 7. Изменение ОФВ₁ и утренней ПСВ по сравнению с исходным значением в ответ на терапию циклесонидом (Альвеско®) 320 мкг 1 р/сут и будесонидом 400 мкг 1 р/сут (n = 399)*

* Адаптировано по [56].

1 р/сут в течение 8 недель по сравнению с терапией флутиказона пропионатом 100 мкг 2 р/сут на функцию мелких дыхательных путей, оцениваемую с помощью импульсной осциллометрии, и воспаление дистальных бронхов, оцениваемое по проценту эозинофилов поздней фазы индуцированной мокроты. Циклесонид значительно снижал сопротивление мелких дыхательных путей и содержание эозинофилов поздней фазы в индуцированной мокроте по сравнению с флутиказона пропионатом, при этом значимых различий по обычным спирометрическим показателям между препаратами отмечено не было. Данные результаты свидетельствуют о влиянии циклесонида на воспаление в мелких бронхах у больных БА и об отсутствии такового у флутиказона пропионата.

Клиническая эффективность циклесонида

Эффективность циклесонида как препарата для длительного контроля БА изучалась в большом числе клинических исследований у взрослых, подростков и детей как в сравнении с пла-

цебо, так и с другими хорошо известными ИГКС [7, 15, 51–59]. Эквивалентность доз циклесонида другим ИГКС приведена в таблицах 1 и 2 (в соответствии с GINA (2011)).

Плацебоконтролируемое исследование циклесонида (80 или 320 мкг 1 раз утром в течение 12 недель) у 360 взрослых больных с БА, леченных ранее беклометазоном, показало, что обе дозы циклесонида значительно увеличивают пиковую скорость выдоха (ПСВ) и объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с плацебо [53].

Аналогичные результаты были получены и в исследовании К.Р. Charman и соавт. [15]. По сравнению с плацебо дозы циклесонида 160 и 640 мкг однократно утром были эквивалентно эффективны в поддержании утренней ПСВ, ОФВ₁ и ФЖЕЛ. Результаты, полученные в ходе открытой фазы этого исследования (52 недели), продемонстрировали эффективность циклесонида. Сравнение двух идентичных по дизайну плацебоконтролируемых исследований у 1015 пациентов с легкой и среднетяжелой БА показало, что циклесонид в дозе 80, 160 или 320 мкг однократно

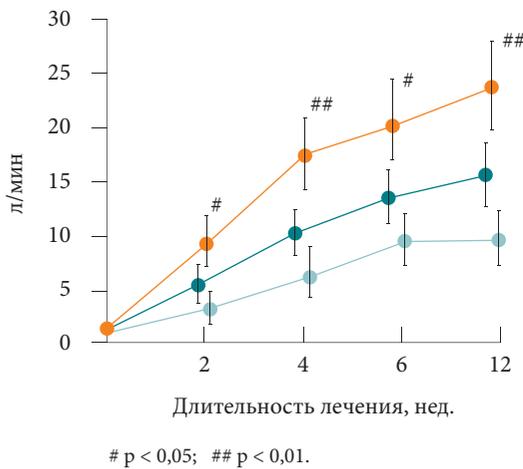
в течение 12 недель значительно улучшает ОФВ₁, редуцирует симптомы и использование бронхолитических препаратов по сравнению с плацебо [54].

Данные, полученные в ходе исследования, проведенного с участием 209 пациентов с БА, показали, что применение циклесонида 160 мкг однократно утром или вечером в течение 8 недель одинаково эффективно в отношении снижения симптомов БА и потребности в бронхолитической терапии, показателей спирометрии, но вечерняя ингаляция циклесонида приводила к достоверно более высокой утренней ПСВ у больных по сравнению с утренним режимом применения [55].

В многочисленных исследованиях сравнения циклесонида (1 или 2 р/сут) и флутиказона пропионата, будесонида и беклометазона, применявшихся в эквивалентных дозах, циклесонид продемонстрировал эквивалентную эффективность, а по некоторым параметрам даже более высокую, чем ИГКС сравнения. В рандомизированном двойном слепом, двойном плацебоконтролируемом исследовании, в котором участвовали 399 пациентов с персистирующей среднетяже-



Изменение утренней ПСВ



Изменение симптомов БА

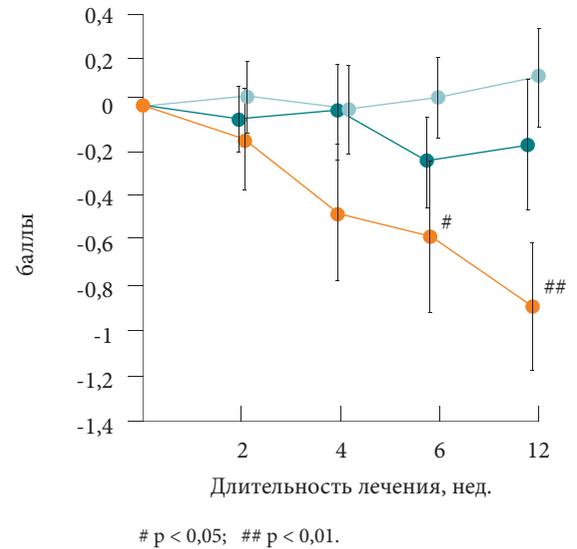


Рис. 8. Изменение утренней ПСВ и симптомов БА в ответ на терапию циклесонидом (Альвеско®) 320 мкг один раз в день или 640 мкг (320 мкг два раза в день) по сравнению с БДП-ХФУ 400 мкг 2 раза в день (n = 319)*

* Адаптировано по [57].

лой астмой, применяли циклесонид 320 мкг (доставленная доза) 1 р/сут или будесонид 400 мкг 1 р/сут в течение 12 недель [56]. Первичным критерием эффективности был показатель ОФВ₁; дополнительными критериями эффективности являлись показатели ФЖЕЛ и ПСВ, симптомы астмы, необходимость использования препаратов спасения и время до развития эффекта лечения.

Как видно на рисунке 7, циклесонид (Альвеско®) по сравнению с будесонидом демонстрирует достоверно более высокие показатели, причем увеличение ОФВ₁ начинает проявляться с первых недель лечения и этот эффект сохраняется до конца исследования. Увеличение утренней ПСВ на фоне терапии циклесонидом по сравнению с терапией будесонидом развивается значительно быстрее и более выражено.

Циклесонид в дозе 320 мкг 1 р/сут и 640 мкг (320 мкг 2 р/сут) оказался не менее эффективным, чем беклометазон-ХФУ 800 мкг (400 мкг дважды), при 8-недельном лечении больных со среднетяжелой и тяжелой БА [57]. Циклесонид (Альвеско®) в дозе 640 мкг в сравнении с беклометазоном-ХФУ в дозе 800 мкг продемонстрировал более высокую статистически достоверную эффективность (p = 0,001) в отношении увеличения утренней ПСВ (первичная конечная точка), а также в уменьшении общего балла симптомов астмы (рис. 8). Помимо того, оба режима терапии циклесонидом (320 и 640 мкг) привели к более значимому снижению числа использований короткодействующих бета-2-агонистов по сравнению с терапией беклометазоном-ХФУ 800 мкг.

Сравнительная эффективность циклесонида 80 мкг 1 р/сут и флутиказона пропионата 100 мкг 2 р/сут изучалась в 24-недельном двойном слепом исследовании у 12–75-летних больных легкой и среднетяжелой БА [58]. Первичным критерием эффек-

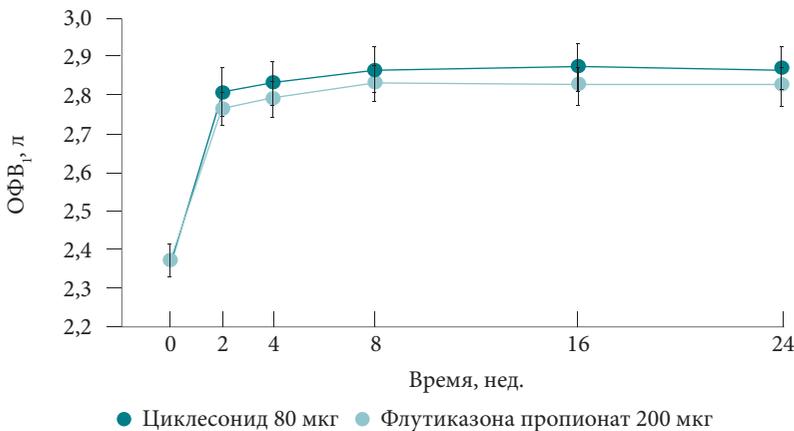


Рис. 9. Изменение ОФВ₁ в ответ на терапию циклесонидом 80 мкг и флутиказона пропионатом 200 мкг у больных легкой и среднетяжелой БА*

* Адаптировано по [58].

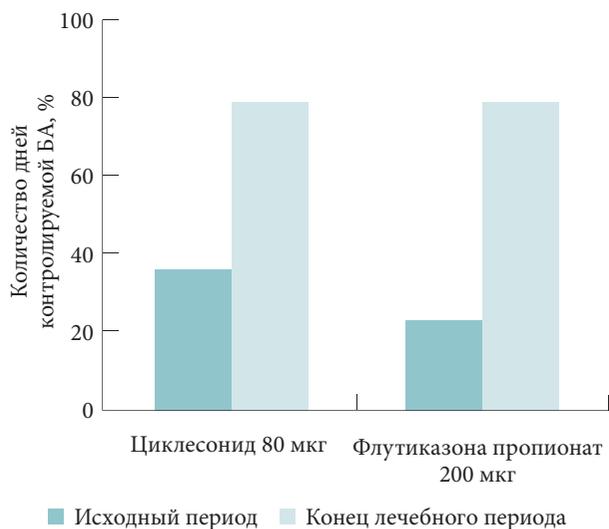


Рис. 10. Количество дней с контролируемой БА (без симптомов и без потребности в бронхолитических препаратах) у больных БА, получавших терапию циклесонидом 80 мкг 1 р/сут и флутиказона пропионатом 200 мкг (100 мкг 2 р/сут)*

* Адаптировано по [58].



Рис. 11. Частота развития локальных нежелательных реакций со стороны ротоглотки у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, получавших лечение циклесонидом или флутиказона пропионатом*

* Адаптировано по [59].

тивности являлось изменение ОФВ₁ по сравнению с базальным значением, вторичные точки эффективности включали контроль БА и качество жизни.

Циклесонид в однократной суточной дозе 80 мкг оказался так же эффективен, как флутиказона пропионат в дозе 200 мкг (100 мкг 2 р/сут), в отношении ОФВ₁ (статистически достоверных различий выявлено не было) (рис. 9). На фоне терапии обоими препаратами были получены идентичные показатели уровня достигнутого контроля БА и частоты обострений БА (у 5 пациентов в каждой группе наблюдалось обострение БА в течение лечебного периода) (рис. 10).

Аналогичные результаты были получены в исследовании E.D. Bateman и соавт. [59], проведенном у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, получавших циклесонид 320 мкг 2 р/сут или флутиказона пропионат 375 мкг 2 р/сут в течение 6 месяцев. Оба препарата сравнения продемонстрировали нормальную эффективность, однако у пациентов, получавших циклесонид, отме-

чалось меньшее число нежелательных побочных эффектов со стороны ротоглотки (рис. 11), что объясняется низкой депозицией и активацией циклесонида в области рта и глотки. Таким образом, циклесонид является препаратом выбора у пациентов с БА, особенно с высоким риском развития локальных побочных реакций на ИГКС и уже отмечавших такие нежелательные явления ранее при применении ИГКС.

Заключение

1. Циклесонид (Альвеско®) – ингаляционный кортикостероид новой генерации, являющийся препаратом и активирующий непосредственно в эпителиальных клетках легких в фармакологически активный метаболит дезциклесонид, обладающий высоким сродством к ГК-рецепторам и способностью образовывать неактивные эфиры с жирными кислотами, служащие в качестве депо циклесонида.

2. Фармакологические особенности молекулы циклесонида обеспечивают высокую локальную противовоспалительную ак-

тивность препарата с минимальным риском оказания системных эффектов и возможностью применения один раз в день, что способствует повышению приверженности терапии со стороны пациентов.

3. Циклесонид (Альвеско®), представленный в виде ДАИ-ГФА, генерирует самую большую фракцию мелкодисперсных частиц, что обеспечивает большую легочную депозицию (52% отпущенной дозы) и равномерное распределение препарата в дыхательных путях с некоторой преимущественной депозицией в дистальных бронхах.

4. Благодаря низкой депозиции и активации циклесонида в области рта и глотки частота возникновения нежелательных побочных эффектов со стороны ротоглотки у пациентов, получающих циклесонид, минимальна, что делает его препаратом выбора у пациентов, имеющих высокий риск развития локальных побочных реакций на ИГКС и уже отмечавших такие нежелательные явления ранее при применении ИГКС. 🌀

Литература
→ С. 60