



Альвеско® – новые возможности контроля персистирующей бронхиальной астмы разной степени тяжести

В текущем году на российский рынок выходит разработанный компанией «Никомед» оригинальный ингаляционный глюкокортикостероид Альвеско® (циклесонид) для лечения персистирующей бронхиальной астмы у детей начиная с 6 лет. Особенности нового препарата обсуждались на тематическом симпозиуме «Циклесонид – новая молекула в классе ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы», прошедшем 24 апреля 2012 г. в рамках XIX Российского национального конгресса «Человек и лекарство».



Профессор Н.М. Ненашева

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) относятся к приоритетным средствам базисной противовоспалительной терапии бронхиальной астмы (БА) у детей. ИГКС обладают высокой топической противовоспалительной активностью в легких, минимальным системным действием и способностью достоверно уменьшать риск смертельного исхода от астмы. Несмотря на 40-летнюю историю применения ИГКС, в том числе и в педиатрической практике, про-

Фармакологические особенности новой молекулы ИГКС: путь к эффективному контролю бронхиальной астмы

должаются поиски идеального препарата. По словам профессора кафедры клинической аллергологии ГБОУ ДПО «РМАПО», д.м.н. Н.М. НЕНАШЕВОЙ, идеальный ИГКС должен обладать высокой степенью связывания с глюкокортикоидными (ГК) рецепторами и депонирования в легких, пролонгированным действием при однократном приеме, достигать крупных и мелких бронхов и оказывать в них лечебное воздействие, улучшать легочную функцию и контроль астмы, а также характеризоваться минимальными локальными и системными побочными действиями. С этих позиций Наталья Михайловна проанализировала фармакологические особенности молекулы ИГКС циклесонида (Альвеско®). «Циклесонид, выпускаемый под торговым названием Альвеско®, – новый препарат на российском фармацевтическом

рынке, но в мировой практике он довольно давно применяется для лечения БА, будучи зарегистрированным FDA еще в 2008 г.», – уточнила профессор Н.М. Ненашева. Циклесонид (Альвеско®) представляет собой препарат с особыми фармакодинамическими и фармакокинетическими свойствами. Он является пролекарством, которое быстро конвертируется после ингаляции в эпителиальных клетках легких при участии эстераз с образованием активного метаболита дезциклесонида. Именно дезциклесонид обладает высоким сродством к ГК-рецепторам (в 100 раз большим, чем циклесонид) (табл. 1). Мигрируя вместе с ними в ядро клетки, он активирует противовоспалительные гены и препятствует транскрипции провоспалительных генов¹⁻⁶. Как известно, липофильные препараты характеризуются боль-



Симпозиум компании Никомед: в составе компании Такеда «Циклесонид – новая молекула в классе ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы»

шим объемом распределения и длительным действием. Циклесонид и дезциклесонид являются липофильными веществами, что позволяет им легко проникать через клеточную мембрану и связываться с внутриклеточными ГК-рецепторами. Кроме того, высокая липофильность молекулы циклесонида увеличивает его депозицию в легких и длительность действия⁷.

Дезциклесонид способен образовывать внутри клеток эфиры с длинноцепочечными жирными кислотами, которые отличаются высокой липофильностью. При снижении концентрации свободного дезциклесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, и дезциклесонид, высвобождающийся из эфиров жирных кислот, вновь связывается с ГК-рецепторами, то есть наблюдается обратимая этерификация. Конъюгация с длинноцепочечными жирными кислотами является уникальной особенностью циклесонида, благодаря которой создается внутриклеточное депо и обеспечивается продолжительное противовоспалительное действие препарата, что способствует возможности его применения 1 раз в сутки.

Общее и региональное распределение лекарственного средства в дыхательных путях, а следовательно, его эффективность зависят от

Таблица 1. Характеристика средств ИГКС к ГК-рецепторам

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

Фракция мелких частиц: 3,1–5,0 мкм (светло-розовый), 1,1–3,1 мкм (розовый), < 1,1 мкм (темно-розовый)



У Альвеско® – наибольшая фракция мелких частиц

Рис. 1. Доля фракции мелких частиц у различных препаратов

размера частиц препарата. Для детей оптимальными считаются размеры частиц ИГКС в диапазоне 1,1–3 мкм^{8,9}. Циклесонид (дозированный аэрозольный ингалятор на основе гидрофторуглерода – ДАИ-НФА) является бесфреоновым дозированным аэрозолем

для ингаляций с размером частиц от 1,1 до 3,1 мкм (рис. 1). Мелкие разветвления дыхательных путей занимают более 99% поверхности легких. Срединный массовый аэродинамический диаметр частиц циклесонида составляет менее 1,1 мкм, что способствует его вы-

¹ Nave R. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of inhaled ciclesonide // Clin. Pharmacokinet. 2009. Vol. 48. № 4. P. 243–252.

² Nave R., Fisher R., Zech K. In vitro metabolism of ciclesonide in human lung and liver precision-cut tissue slices // Biopharm. Drug Dispos. 2006. Vol. 27. № 4. P. 197–207.

³ Nave R., Meyer W., Fuhst R., Zech K. Formation of fatty acid conjugates of ciclesonide active metabolite in the rat lung after 4-week inhalation of ciclesonide // Pulm. Pharmacol. Ther. 2005. Vol. 18. № 6. P. 390–396.

⁴ Mutch E., Nave R., McCracken N., Zech K., Williams F.M. The role of esterases in the metabolism of ciclesonide to desisobutyryl-ciclesonide in human tissue // Biochem. Pharmacol. 2007. Vol. 73. № 10. P. 1657–1664.

⁵ Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // Respir. Med. 1997. Vol. 91. Suppl. A. P. 22–28.

⁶ Valotis A., Neukam K., Elert O., Högger P. Human receptor kinetics, tissue binding affinity, and stability of mometasone furoate // J. Pharm. Sci. 2004. Vol. 93. № 5. P. 1337–1350.

⁷ Nonaka T., Nave R., McCracken N., Kawashimo A., Katsuura Y. Ciclesonide uptake and metabolism in human alveolar type II epithelial cells (A549) // BMC Pharmacol. 2007. Vol. 7. P. 12.

⁸ Esposito-Festen J.E., Zanen P., Tiddens H.A., Lammers J.W. Pharmacokinetics of inhaled monodisperse beclomethasone as a function of particle size // Br. J. Clin. Pharmacol. 2007. Vol. 64. № 3. P. 328–334.

⁹ Schüppel K.G., Jauernig J., Janssens H.M., Tiddens H.A., Straub D.A., Stangl R., Keller M., Wildhaber J.H. In vitro determination of the optimal particle size for nebulized aerosol delivery to infants // J. Aerosol. Med. 2005. Vol. 18. № 2. P. 225–235.



XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»



ПИ – порошковый ингалятор, ГФА – гидрофторалкан.

! Альвеско® – противовоспалительный препарат, который действительно достигает мелких дыхательных путей

Рис. 2. Распределение различных препаратов в легких и мелких дыхательных путях

сокой депозиции в легких и попаданию в мелкие дыхательные пути¹⁰.

С помощью лазерного дифракционного анализа респираторных потоков было проведено сравнение доставленной дозы и размера

частиц нескольких ИГКС: флутиказона 125 мкг, будесонида 200 мкг, беклометазона 100 мкг и циклесонида 160 мкг. Сравнительный анализ показал, что срединный аэродинамический размер частиц был минимальным у беклометазона и

циклесонида (1,9 мкм), а наибольшая доля фракции мелких частиц отмечалась у циклесонида¹¹. Циклесонид (Альвеско®) отличается высокими уровнями депонирования в легких и распределения в дыхательных путях: общее распределение циклесонида в легких составляет 52%, при этом 55% общей дозы препарата распределяются в мелких бронхах и бронхиолах¹² (рис. 2).

Циклесонид характеризуется выраженным противовоспалительным действием, в том числе и в дистальных отделах бронхов. Это подтверждают данные плацебо-

Таблица 2. Связывание с белками плазмы различных ИГКС

ИГКС	Связь с белками, %
Беклометазон	87
Будесонид	88
Флутиказон	90
Дезциклесонид	99

¹⁰ Leach C.L., Bethke T.D., Boudreau R.J., Hasselquist B.E., Drollmann A., Davidson P., Wurst W. Two-dimensional and three-dimensional imaging show ciclesonide has high lung deposition and peripheral distribution: a nonrandomized study in healthy volunteers // J. Aerosol. Med. 2006. Vol. 19. № 2. P. 117–126.

¹¹ De Vries T.W., Rottier B.L., Gjaltema D., Hagedoorn P., Frijlink H.W., de Boer A.H. Comparative in vitro evaluation of four corticosteroid metered dose inhalers: Consistency of delivered dose and particle size distribution // Respir. Med. 2009. Vol. 103. № 8. P. 1167–1173.

¹² Newman S., Salmon A., Nave R., Drollmann A. High lung deposition of 99mTc-labeled ciclesonide administered via HFA-MDI to patients with asthma // Respir. Med. 2006. Vol. 100. № 3. P. 375–384.

¹³ Cohen J., Douma W.R., ten Hacken N.H., Vonk J.M., Oudkerk M., Postma D.S. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma // Eur. Respir. J. 2008. Vol. 31. № 6. P. 1213–1220.

¹⁴ Hoshino M. Comparison of effectiveness in ciclesonide and fluticasone propionate on small airway function in mild asthma // Allergol. Int. 2010. Vol. 59. № 1. P. 59–66.

¹⁵ Nave R., Zech K., Bethke T.D. Lower oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide via hydrofluoroalkane metered-dose inhaler compared with budesonide via chlorofluorocarbon metered-dose inhaler in healthy subjects // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 61. № 3. P. 203–208.

¹⁶ Richter K., Kanniss F., Biberger C., Nave R., Magnussen H. Comparison of the oropharyngeal deposition of inhaled ciclesonide and fluticasone propionate in patients with asthma // J. Clin. Pharmacol. 2005. Vol. 45. № 2. P. 146–152.

¹⁷ Baptist A.P., Reddy R.C. Inhaled corticosteroids for asthma: are they all the same? // J. Clin. Pharm. Ther. 2009. Vol. 34. № 1. P. 1–12.

неддиагностика



Симпозиум компании Никомед: в составе компании Такеда «Циклесонид – новая молекула в классе ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы»

контролируемого исследования, в ходе которого изучалось изменение альвеолярной фракции оксида азота (NO) у больных легкой и среднетяжелой БА в результате лечения циклесонидом в дозе 320 мкг 1 раз в день. При этом отмечалось значимое снижение концентрации альвеолярной фракции NO¹³. В ходе другого сравнительного исследования изучалась эффективность применения циклесонида и флутиказона пропионата у больных БА легкой степени тяжести. Результаты изучения маркеров воспаления в дистальных отделах бронхов – количества эозинофилов в позднюю фазу ответа на аллерген в индуцированной мокроте у больных БА – показали, что в мокроте у пациентов, получавших терапию циклесонидом (200 мкг 1 раз в день), отмечалось достоверное снижение эозинофилов по сравнению с получавшими флутиказона пропионат (100 мкг 2 раза в день). Таким образом, циклесонид оказывает противовоспалительное действие в дистальных отделах дыхательных путей¹⁴.

Циклесонид (Альвеско®) обладает уникальным фармакокинетическим профилем. Разработчики препарата ставили перед собой задачу минимизировать местные и системные побочные реакции и успешно ее решили. Результаты ряда международных многоцентровых рандомизированных исследований показали, что орофарингеальное отложение циклесонида после ингаляции из ДАИ-НФА было в 12 раз ниже, чем у будесонида, ингалируемого из ДАИ на основе хлорофторокарбона (ДАИ-СFC), и в 7 раз ниже, чем у флутиказона пропионата, вдыхаемого через ДАИ-НФА; количество циклесонида в ротоглотке снижается в течение 15 минут; его активация в дезциклесонид в области ротоглотки выражена слабо^{15,16}. Циклесонид и дезциклесонид практически полностью связываются с белками плазмы (99%), свободная фармакологическая фракция препарата (его пероральная биодоступность) составляет < 1%, что достигается за счет выраженного эффекта первичного прохождения через печень (табл. 2)¹⁷.

В заключение профессор Н.А. Нешева кратко обозначила основные фармакодинамические и фармакокинетические свойства новой молекулы циклесонида (Альвеско®):

- циклесонид (Альвеско®) по сравнению с другими ИГКС обладает наибольшей фракцией мелких частиц, что обеспечивает высокую легочную депозицию (52%) и равномерное распределение препарата в дыхательных путях;
- циклесонид является пролекарством и активируется непосредственно в эпителиальных клетках легких;
- циклесонид оказывает длительное действие благодаря высокой липофильности и конъюгации с жирными кислотами, что позволяет назначать препарат 1 раз в день;
- циклесонид способен в полной мере связываться с белками плазмы и характеризуется высоким печеночным клиренсом, что обеспечивает минимальный риск развития нежелательных системных реакций.

Клинические преимущества новой молекулы в лечении бронхиальной астмы

Профессор кафедры факультетской терапии № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н. С.И. ОВЧАРЕНКО подробно описала клинические преимущества циклесонида (Альвеско®), опираясь на данные доказательной медицины. Доказательная база Альвеско® довольно обширна и включает 33 завершённых клинических исследования препарата у больных БА, а именно: 8 плацебоконтролируемых исследований; 16 – с активными препаратами; 7 сравнительных исследований циклесонида в различных дозах, с использованием спейсера и без него, с разными дозирующими

устройствами; 2 наблюдательных (эпидемиологических) исследования. Светлана Ивановна рассмотрела эффективность препарата по сравнению с флутиказона пропионатом, будесонидом и беклометазоном. В рандомизированном открытом сравнительном 12-недельном исследовании циклесонида (Альвеско®) и флутиказона пропионата у 472 пациентов с умеренной персистирующей БА лечение как циклесонидом 320 мкг 1 раз в сутки (n = 233), так и флутиказоном 200 мкг 2 раза в сутки (n = 239) продемонстрировало высокий процент дней (88%) без



Профессор С.И. Овчаренко

симптомов астмы¹⁸. Однако суммарная польза в отношении качества жизни была выше при лечении Альвеско® (циклесонид), чем флутиказоном, – 21,2% против 6,8% соответственно. Профессор С.И. Овчаренко особо подчеркнула, что у пациентов, получавших

неджда

¹⁸ Boulet L.P., Bateman E.D., Voves R., Müller T., Wolf S., Engelstätter R. A randomized study comparing ciclesonide and fluticasone propionate in patients with moderate persistent asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 8. P. 1677–1686.



XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

Альвеско®, не было отмечено ни одного случая развития кандидоза слизистой оболочки полости рта, тогда как у больных, получавших флутиказон, было зарегистрировано 9 таких случаев. Таким образом, результаты исследования позволяют утверждать, что Альвеско®, как и флутиказон, демонстрирует высокий процент дней контроля астмы, однако Альвеско® в большей степени, чем флутиказон, улучшает качество жизни и не вызывает местных побочных реакций. Данные другого 12-недельного исследования продемонстрировали преимущества Альвеско® по сравнению с будесонидом¹⁹. Назначение 198 пациентам циклесонида (Альвеско®) в дозе

320 мкг/сутки способствовало увеличению объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) по сравнению с использованием будесонида в дозе 400 мкг/сутки (n = 201). Альвеско® также показал повышение пиковой скорости выдоха (ПСВ) в утренние часы уже через 2 дня лечения, то есть на 5 дней раньше, чем будесонид, что свидетельствует о более раннем начале терапевтического действия.

Доказано, что Альвеско® эффективнее, чем беклометазон, контролирует среднетяжелую и тяжелую БА. Эффективность и безопасность ингаляционного циклесонида (бесфреоновый ингалятор) по сравнению с беклометазона дипропионатом (фрео-

новый ингалятор) оценивалась в многоцентровом рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА в течение 8 недель²⁰. Результаты исследования показали, что Альвеско® (циклесонид) быстрее увеличивает ПСВ в утренние часы по сравнению с беклометазоном 800 мкг/сутки и в целом его терапевтическая эффективность у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА была достоверно выше. «Таким образом, препарат Альвеско® (циклесонид) является современным высокоэффективным ИГКС, предназначенным для терапии БА разной степени тяжести», – завершила доклад профессор С.И. Овчаренко.



Профессор Н.А.Генпе

Заведующая кафедрой детских болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, д.м.н., профессор Н.А. ГЕППЕ акцентировала внимание участников симпозиума на анализе данных доказательной медицины, посвященных изучению профиля безопасности нового препарата Альвеско® (циклесонида) при лечении персистирующей астмы у детей старше 6 лет. «Как известно, ИГКС являются наиболее эффективными противовоспалительными препаратами для лечения БА у детей и подрост-

Ингаляционные глюкокортикостероиды в лечении бронхиальной астмы у детей: фокус на безопасность

ков по сравнению с другими средствами, – комментирует Наталья Анатольевна. – Они предотвращают прогрессирующее снижение функциональных легочных показателей, которое происходит у больных БА с течением времени. Действуя в основном локально, ИГКС обладают выраженной противовоспалительной активностью. ИГКС купируют воспаление, но не излечивают болезнь – при прекращении лечения симптомы БА могут возобновляться. ИГКС принято назначать в низких дозах или подбирать индивидуальную дозировку в зависимости от фенотипа заболевания в случае упорного течения астмы, причинами которого могут быть частые и тяжелые обострения, невозможность элиминировать триггер и др.».

Основными требованиями к безопасности ИГКС, применяемых в

педиатрии для лечения БА, являются низкая вероятность развития орофарингеальных (охриплость голоса, кашель, парадоксальный бронхоспазм, кандидоз полости рта) и системных нежелательных реакций (снижение скорости линейного роста ребенка, подавление функции коры надпочечников, иммуносупрессия, повышение риска развития глаукомы и катаракты). Наибольшие опасения у врачей вызывает вероятность снижения скорости линейного роста у детей, подавления гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, развития кандидоза полости рта. Известно, что неконтролируемая или тяжелая БА оказывает негативное влияние на динамику роста ребенка и окончательный рост взрослого. Дети в возрасте 4–10 лет более восприимчивы к воздействию ИГКС на рост, чем подростки, однако изменения

¹⁹ Ukena D., Biberger C., Steijnans V., von Behren V., Malek R., Weber H.H., Beck E., Linnhoff A. Ciclesonide is more effective than budesonide in the treatment of persistent asthma // Pulm. Pharmacol. Ther. 2007. Vol. 20. № 5. P. 562–570.

²⁰ Adachi M., Ishihara K., Inoue H., Kudo K., Takahashi K., Morita Y., Masuda K., Sakai T., Kato R., Miyamoto T. Efficacy and safety of inhaled ciclesonide compared with chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate in adults with moderate to severe persistent asthma // Respirology. 2007. Vol. 12. № 4. P. 573–580.



Симпозиум компании Никомед: в составе компании Такеда «Циклесонид – новая молекула в классе ингаляционных глюкокортикостероидов для лечения бронхиальной астмы»

скорости линейного роста в течение первого года лечения являются временными. В длительных исследованиях, продолжительностью от 2 до 5 лет, не наблюдалось отрицательного действия ИГКС на минеральную плотность кости (МПК). Не получено статистически или клинически достоверных данных, свидетельствующих об отрицательном влиянии на рост детей ИГКС в дозах 100–200 мкг. При этом установлено, что применение 400 мкг в день ингаляционного будесонида или эквивалентного ИГКС для контроля БА оказывает меньшее воздействие на рост, чем на качество жизни ребенка.

Лечение минимальными дозами ИГКС (менее 200 мкг будесонида) также обычно не сочетается с супрессией гипоталамо-гипофизарно-адреналовой (ГГА) системы, а при назначении более высоких доз препаратов минимальные изменения в функции надпочечников могут быть обнаружены только чувствительными методами. При использовании ИГКС возможно снижение МПК у мальчиков в пубертатный период, что связано с задержкой скелетного созревания.

По словам профессора Н.А. Геппе, клинический кандидоз при использовании ИГКС встречается редко. Мерами снижения риска возникновения местных реакций являются, согласно Глобальной стратегии лечения и профилактики бронхиальной астмы GINA (2011), применение ИГКС с низкой депозицией в ротоглотке (пролекарства, новые лекарственные формы ИГКС, современные средства доставки препаратов), к которым относится циклесонид (Альвеско®), а также использование дополнительных устройств и полоскание рта водой после ингаляции для уменьшения

абсорбции препарата (уровень доказательности А). Согласно данным зарубежного исследования, частота развития локальных нежелательных реакций при лечении циклесонидом детей в возрасте от 4 до 11 лет была сопоставима с таковой плацебо²¹. Причем использование спейсера при ингаляции циклесонида не влияло на частоту развития местных нежелательных реакций.

К факторам снижения вероятности развития системных нежелательных реакций, согласно GINA (2011), относятся учет фармакокинетических характеристик ИГКС (эффект первого прохождения через печень, оральная биодоступность, степень связи с белками плазмы) и выбор типа ингалятора (дозированные аэрозольные ингаляторы).

Профессор Н.А. Геппе ознакомила участников симпозиума с данными многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования влияния циклесонида на рост детей пубертатного возраста²². В клиническое исследование, которое проводилось в 85 медицинских центрах США, Венесуэлы, Аргентины и Чили, включили 661 ребенка с легкой персистирующей БА. Критериями включения являлись длительность БА > 3 месяцев; ОФВ₁ ≥ 80% от должного после более 4 часов отмены сальбутамола; 1-я стадия полового развития по Таннеру; нормальный рост (5–95 перцентиль) и нормальная скорость роста в течение предшествующих 6 месяцев. Применялись следующие критерии оценки: линейная скорость роста в течение периода лечения циклесонидом на основании 4 измерений; исходно и через 1 год определялся уровень свободного кортизола в моче, собранной за 24 ч и 10 ч (ночью); спироме-

трия; рентгенография костей запястья; нежелательные явления. Дети Ц40-группы (n = 221) получали циклесонид 1 раз утром в дозе 40 мкг в течение года; дети Ц160-группы (n = 219) – 160 мкг препарата по той же схеме; пациенты П-группы (n = 221) получали плацебо. Результаты исследования показали, что линейная скорость роста детей оказалась одинаковой. Анализ не показал различий скорости роста детей в разных странах. Исследование функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не выявило изменений – уровень свободного кортизола в 24- и 10-часовой моче через 1 год не отличался от исходного во всех группах. Циклесонид хорошо переносился в обеих группах терапии.

В другом 12-недельном многоцентровом, двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании RAINBOW, в котором приняли участие 1080 детей в возрасте от 6 до 11 лет, изучалась эффективность трех различных доз циклесонида по сравнению с плацебо у детей с БА²³. Больные Ц40-группы (n = 305) получали 40 мкг циклесонида; пациенты Ц80-группы (n = 312) – 80 мкг препарата; больные Ц160-группы (n = 313) – 160 мкг; дети П-группы (n = 150) получали плацебо. Оценивались нежелательные явления, суточная секреция кортизола, рост детей (стадиометрия). Полученные данные позволили сделать следующие выводы: у детей 6–11 лет с персистирующей БА терапия циклесонидом в дозе от 40 до 160 мкг/сутки является безопасной; частота нежелательных явлений не зависит от того, использует пациент спейсер или нет; циклесонид не влияет на рост детей и уровень кортизола.

недлительная

²¹ Banerji D., Szwarcberg J., Fish J., Kundu S., Williams J., Hamedani P. The incidence of oropharyngeal adverse events in adolescent/adults and pediatric. Asthma patients is similar for ciclesonide and placebo: results from pooled analyses // Allergy Asthma Proc. 2004. Vol. 25. P. 206.

²² Skoner D.P., Maspero J., Banerji D.; Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma // Pediatrics. 2008. Vol. 121. № 1. P. e1–e14.

²³ Pedersen S., Potter P., Dachev S., Bosheva M., Kaczmarek J., Springer E., Dunkel J., Engelstätter R. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the RAINBOW study // Respir. Med. 2010. Vol. 104. № 11. P. 1618–1628.



XIX Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»

Результаты 12-недельного исследования с активным контролем, в котором изучалась эффективность и безопасность препарата циклесонид 160 мкг/сутки в сравнении с будесонидом 400 мкг/сутки у детей с БА, продемонстрировали, что циклесонид не влияет на суточную секрецию кортизола, достоверно отличаясь по этому показателю от будесонида ($p < 0,0001$), и не оказывает влияния на линейный рост ребенка²⁴. Аналогичные результаты были получены в ходе исследования с перекрестным дизайном, в котором изучалось влияние циклесонида в

сравнении с флутиказона пропионатом и плацебо на рост голени у детей с легкой персистирующей БА в возрасте 6–12 лет²⁵. Кнемометрия проводилась в начале и в конце каждого периода лечения. В результате было установлено, что влияние циклесонида на скорость роста голени сопоставимо с влиянием плацебо. В целом лечение детей в возрасте 6–12 лет с легкой БА циклесонидом в дозе 320 мкг ассоциируется с меньшим влиянием на скорость роста и суточную секрецию кортизола по сравнению с лечением флутиказоном. Подводя итоги выступления, про-

фессор Н.А. Геппе отметила, что эффективность ИГКС не одинакова у разных пациентов, что может быть связано с фенотипами астмы, а также с воздействием внешних факторов и генетическими различиями. Именно поэтому индивидуализированный подход в выборе средств и методов лечения способствует достижению лучших результатов. В этой связи появление Альвеско® не только расширяет возможности выбора ИГКС, но и пополняет арсенал педиатра эффективным препаратом с минимальными побочными действиями.



К.М.н. Н.П. Княжеская

В начале выступления доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ, к.м.н. Н.П. КНЯЖЕСКАЯ отметила, что терапия БА означает в первую очередь контроль воспаления в бронхах. Полного контроля заболевания можно добиться с помощью лечения, направленного на его достижение и поддержание. «Согласно GINA (2010), при фармакотерапии БА у детей старше 5 лет и у взрослых рекомендуется применять ступенчатый подход, который предполагает увеличение

Алгоритм выбора терапии при бронхиальной астме

или уменьшение объема терапии в зависимости от выраженности клинических симптомов», – уточняет Надежда Павловна. Терапия 1-й степени означает применение бета-2-агониста быстрого действия по потребности и выбор базисной терапии, ключевое место в которой занимают ИГКС, отличающиеся выраженным противовоспалительным действием. Они способствуют уменьшению количества Т-клеток, подавлению реакции гиперчувствительности замедленного типа, транскрипции цитокинов, молекул адгезии и белков воспаления, активируют синтез противовоспалительных факторов, снижают проницаемость сосудов. На 2-й степени в качестве начальной поддерживающей терапии БА у больных любого возраста рекомендуется применение ИГКС в низкой дозе (уровень доказательности А). Исследования последних лет показали, что мелкие бронхи

играют важную роль в патогенезе БА. Воспаление в мелких бронхах при БА приводит к повышению периферического сопротивления, появлению ночных симптомов БА, повторяющимся обострениям. У пациентов с легкой степенью тяжести заболевания и нормальной легочной функцией отмечается повышение периферического сопротивления в 7 раз. Альвеско® позволяет улучшить контроль БА у пациентов с легким течением заболевания^{26, 27}.

Некоторые аэроаллергены, такие как субчастицы пыльцы растений или перхоть животных, имеют малый размер частиц, что позволяет им достигать мелких бронхов. Таким образом, лечение воспаления мелких бронхов у пациентов с аллергической БА должно привести к контролю заболевания. Альвеско® эффективно уменьшает выраженность симптомов у пациентов с аллергической астмой^{28, 29}.

²⁴ Von Berg A., Engelstätter R., Minic P., Sréckovic M., Garcia Garcia M.L., Latoš T., Vermeulen J.H., Leichtl S., Hellbardt S., Bethke T.D. 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. Vol. 18. № 5. P. 391–400.

²⁵ Agertoft L., Pedersen S. Lower-leg growth rates in children with asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010. Vol. 21. № 1. Pt. 2. P. e199–e205.

²⁶ Dahl R., Engelstätter 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. Vol. 104. № 8. P. 1121–1130.

²⁷ Knox A., Langan J., Martinot J.B., Gruss C., Häfner 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. Vol. 23. № 10. P. 2387–2394.



Режимы дозирования ИГКС у детей с БА старше 5 лет согласно рекомендациям GINA (2011)

Препарат	Низкие суточные дозы, мкг	Средние суточные дозы, мкг	Высокие суточные дозы, мкг
Циклесонид (Альвеско®)	80–160	> 160–320	> 320
Беклометазона дипропионат	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид	100–200	> 200–400	> 400
Флутиказона пропионат	100–200	> 200–500	> 500
Мометазона фураат	100	≥ 200	≥ 400
Триамцинолона ацетонид	400–800	> 800–1200	> 1200

Ингалятор Альвеско® 80

- 1 нажатие – 80 мкг циклесонида

Ингалятор Альвеско® 160

- 1 нажатие – 160 мкг циклесонида



Однократно в день для большинства пациентов

на 62,5%³⁰. Нарушением функции мелких бронхов можно объяснить усиление симптомов БА по ночам. Альвеско® уменьшает выраженность дневных и ночных симптомов БА и улучшает контроль заболевания²⁶. Мелкие дыхательные пути играют основную роль в снижении толерантности к физической нагрузке. Альвеско® достоверно улучшает функцию легких при астме, обусловленной физической нагрузкой³¹. В заключение докладчик привела оптимальные режимы дозирования Альвеско® (рис. 3):

- дети старше 6 лет:
 - ✓ рекомендованная ежедневная доза – 80–160 мкг в сутки однократно или 80 мкг дважды в день;
 - ✓ Альвеско® может использоваться со спейсером или без него;
- взрослые, пожилые пациенты и подростки старше 12 лет:
 - ✓ при астме легкой и умеренной степени тяжести рекомендованная ежедневная доза – 160–640 мкг в сутки, дозу

Рис. 3. Как дозировать Альвеско®

Воспаление мелких дыхательных путей может приводить к повторяющимся обострениям БА. В клинических исследованиях было выявлено, что на фоне приема циклесонида (Альвеско®) у пациентов с тяжелой персистирующей БА возможно уменьшение дозы перорального преднизолона

640 мкг следует делить на 2 приема в день;

- ✓ при астме тяжелой степени доза может быть увеличена максимально до 2 раз по 640 мкг ежедневно.

Заключение

Все докладчики были единодушны в том, что появление препарата Альвеско® является шагом вперед в лечении персистирующей БА и достижении контроля заболевания. Альвеско® – экстрамелкодисперсный ИГКС для лечения детей от 6 лет, страдающих БА, – отличается высоким уровнем распределения в мелких бронхах: 52% составляет общее распределение препарата в легких, 55% из них распределяется в мелких дыхательных путях. Больше по сравнению с другими ИГКС проникновение препарата улучшает функцию мелких бронхов и эффективно подавляет эозинофильное воспаление. Альвеско® характеризуется высокой эффективностью, доказанной в клинических исследованиях. Препарат отличается быстрым началом действия, выраженным контролем симптомов астмы и длительным противовоспалительным действием. Альвеско® обладает оптимальным профилем безопасности, демонстрируя минимальный риск местных и системных побочных реакций, не подавляя функции надпочечников и не оказывая влияния на рост ребенка. Препарат характеризуется удобным режимом дозирования – 1 раз в сутки. У большинства пациентов улучшение наступает в течение 24 часов после приема Альвеско®. ◊

²⁸ Gauvreau G.M., Boulet L.P., Postma D.S., Kawayama T., Watson R.M., Duong M., Deschesnes F., De Monchy J.G., O'Byrne P.M. Effect of low-dose ciclesonide on allergen-induced responses in subjects with mild allergic asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2005. Vol. 116. № 2. P. 285–291.

²⁹ Vermeulen J.H., Gyurkovits K., Rauer H., Engelstätter R. Randomized comparison of the efficacy and safety of ciclesonide and budesonide in adolescents with severe asthma // Respir. Med. 2007. Vol. 101. № 10. P. 2182–2191.

³⁰ Bateman E., Karpel J., Casale T., Wenzel S., Banerji D. Ciclesonide reduces the need for oral steroid use in adult patients with severe, persistent asthma // Chest. 2006. Vol. 129. № 5. P. 1176–1187.

³¹ Subbarao P., Duong M., Adelroth E., Otis J., Obminski G., Inman M., Pedersen S., O'byrne P.M. Effect of ciclesonide dose and duration of therapy on exercise-induced bronchoconstriction in patients with asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2006. Vol. 117. № 5. P. 1008–1013.