

НОВЫЕ ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Н. Княжеская, кандидат медицинских наук, доцент
РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва
E-mail: kniajeskaia@mail.ru

Основой терапии для длительного контроля воспаления в бронхиальном дереве являются ингаляционные кортикостероиды (ИГКС), которые следует применять при персистирующей бронхиальной астме любой степени тяжести. Новый для российской практики ИГКС циклесонид (Альвеско) является пролекарством, которое активируется легочными эстеразами и характеризуется высокими противовоспалительными свойствами и уникальным профилем безопасности из-за низкой, практически нулевой оральной биодоступности, быстрой элиминации, высоким процентом связывания с белками плазмы. Благодаря малому размеру ингаляционных частиц препарат воздействует на всем протяжении бронхиального дерева.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, циклесонид.

Одним из наиболее значимых достижений медицины XX века стало внедрение в клиническую практику глюкокортикостероидных препаратов (ГКС). Трудно представить себе отрасль современной медицины, где бы не использовались ГКС. Широкое применение эта группа препаратов получила и в пульмонологии.

История вопроса. Еще в 1896 г. Ослер лечил больных глицериновыми экстрактами из свежих надпочечников свиней. Однако только в 1929 г. Хартманом и сотрудниками были проведены первые клинические испытания экстракта из коры надпочечников, доказавшие его очень высокую терапевтическую эффективность при болезни Аддисона. В 1930-е годы в одной из известнейших клиник мира – Мейо (США) – молодой врач Ф. Хенч обратил внимание на то, что состояние больных ревматическими заболеваниями значительно улучшается при беременности или желтухе. Возникло предположение, что это как-то связано с появлением в организме больных неких стероидных веществ, близких по строению к половым гормонам, которые в повышенных количествах выделяются при беременности, или к желчным кислотам (накапливаются при желтухе). И только через 20 лет это предположение удалось проверить. Именно в это время независимо друг от друга швейцарский химик Т. Рейхштейн и американский биохимик Э. Кендэлл выделили кортикостероиды из коркового вещества надпочечников. В 1937 г. был синтезирован первый стероид – дезоксикортон, причем синтезирован он был раньше, чем выделен в чистом виде из экстракта коры надпочечников. Затем в 1948 г. из желчных кислот был получен кортизон. Полученного кортизона хватило для проведения клинических испытаний, и в 1949 г. появились публикации о его высокой эффективности при ревматоидном артрите (РА). В сентябре 1948 г. кортизон был впервые введен пациенту с ревматизмом: больному РА была сделана с ярко

выраженным эффектом инъекция достаточно большой дозы кортизона, что и положило начало современной эре кортикостероидной терапии, спасшей и спасающей и сейчас миллионы жизней. В 1950 г. Э. Кендэлл, Ф. Хенч и Т. Рейхштейн были удостоены Нобелевской премии. Основным представителем ГКС в организме является кортизол, продукт его метаболизма – кортизон – первый искусственный синтезированный глюкокортикоид.

Практически сразу было начато использование ГКС в лечении тяжелых форм бронхиальной астмы (БА), однако, несмотря на положительный ответ на терапию, их применение ограничивалось выраженными системными побочными эффектами: развитием стероидного васкулита, системного остеопороза, стероидиндуцированного сахарного диабета, синдрома Иценко–Кушинга и т.д. Поэтому врачи и пациенты считали назначение ГКС крайней мерой, «терапией отчаяния». Попытки ингаляционного применения системных ГКС не увенчались успехом, поскольку независимо от способа введения этих препаратов сохранялись их системные осложнения, а терапевтический эффект был минимальным [1].

После создания системных ГКС встал вопрос о разработке их топических форм. Для этого потребовалось около 30 лет. Первая публикация об успешном применении топических стероидов, датированная 1971 г., касалась применения беклометазона дипропионата при аллергическом рините, а в 1972 г. этот препарат был успешно применен для лечения БА. В настоящее время ингаляционные ГКС (ИГКС) являются базисными, т.е. основными, в лечении всех патогенетических вариантов БА персистирующего течения, начиная с БА легкой степени тяжести [1–3].

Механизм действия ИГКС, как и системных ГКС, многогранен. Их противовоспалительный эффект связан со стабилизирующим действием на биологические мембраны, уменьшением капиллярной проницаемости, что объясняет их яркий противоотечный эффект. Кортикостероиды стабилизируют лизосомальные мембраны, что приводит к ограничению выхода различных протеолитических энзимов за пределы лизосом, предупреждает деструктивные процессы в тканях и вместе с тем уменьшает выраженность воспалительных реакций. В отличие от других противовоспалительных средств у них наиболее четко выражено антипролиферативное действие. ИГКС угнетают пролиферацию фибробластов и их активность в синтезе коллагена, а следовательно, и склеротические процессы в бронхиальном дереве в целом [4, 5].

Противовоспалительный эффект проявляется на уровне генов, кодирующих синтез белков, участвующих в развитии воспаления. Они ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (интерлейкины: ИЛ1, ИЛ6, ИЛ8, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор), металлопротеиназ (коллагеназы, стромелизины и др.), активатора плазминогена, циклооксигеназы, NO-синтазы. Стероиды усиливают экспрессию генов ингибитора липокортина, угнетают эозинофилопоз и вызывают апоптоз зрелых эозинофилов крови, чем снижают содержание эозинофилов в тканях бронхиального дерева [5–7].

Глюкокортикоидам свойственно также мощное противояллергическое действие, которое реализуется разными механизмами: снижением продукции IgE-иммуноглобулинов, повышением гистаминсвязывающей способности крови, стабилизацией мембран тучных клеток и уменьшением высвобождения из них медиаторов аллергии, снижением чув-

ствительности периферических тканей к гистамину и серотонину с одновременным повышением чувствительности к адреналину, β_2 -агонистам и др. [8–10].

Частота развития побочных эффектов и их выраженность при лечении пероральными и топическими стероидами резко различаются, что имеет несколько причин: пероральные стероиды назначают в дозах, исчисляющихся миллиграммами, топические — микрограммами; топические стероиды действуют местно, и их системные эффекты обусловлены только той дозой, которая попадает в кровоток. Это часть проглоченной фракции и легочная фракция препарата, они мизерны по сравнению с дозой перорального стероида, поступающей в системный кровоток. Таким образом, влияние ИГКС на состояние гипоталамо-гипофизарной системы носит дозозависимый характер и улавливается только при анализе биохимических параметров [2–4].

ИГКС отличаются от системных ГКС фармакологическими свойствами: липофильностью, быстротой инактивации, коротким периодом полувыведения из плазмы крови. Важно учитывать, что лечение ИГКС является местным (топическим), что обеспечивает выраженные противовоспалительные эффекты непосредственно в бронхиальном дереве при минимальных системных проявлениях [11–15]. Количество ИГКС, доставляемое в дыхательные пути, зависит от номинальной дозы препарата, типа ингалятора, наличия или отсутствия пропеллента, а также от техники выполнения ингаляции. Около 80% пациентов испытывают сложности при использовании дозированных аэрозолей [16–18], поэтому обучение правильной технике ингаляции и ее контроль при каждом визите к врачу — залог успешного лечения БА [19].

Еще раз подчеркнем, что топические формы стероидов хорошо переносятся и не вызывают системных осложнений даже при длительном применении в высоких дозах. Тем не менее, как показывает опыт, назначение ИГКС по-прежнему вызывает опасения у пациентов, и врачи тоже назначают их с осторожностью. Во-первых, пациенты считают, что их заболевание находится в той стадии, когда можно еще не принимать ИГКС. Зачастую и врачи, не занимающиеся лечением БА, отговаривают пациентов от приема базисных ингаляционных препаратов, в том числе и ИГКС. Нередко пациенты и даже врачи отождествляют осложнения от длительного приема системных ГКС и осложнения от приема ИГКС, путают понятия «поддерживающая терапия для контроля заболевания» и «привыкание к лекарственным препаратам». Кроме того, многие больные пытаются использовать ИГКС для купирования симптомов астмы и, не получая желаемого эффекта, считают их неэффективными. Таким образом, неправильная тактика лечения БА приводит к усугублению симптомов заболевания, снижению качества жизни, развитию толерантности к лекарственным препаратам и соответственно — расширению их использования.

Между тем несвоевременная и неадекватная стероидная терапия может привести не только к неконтролируемому течению БА, но и к развитию жизнеугрожающих состояний, при которых требуется уже гораздо более серьезная системная стероидная терапия, которая даже при небольших дозах способствует развитию ятрогенции.

При сравнении результатов лечения в группе раннего назначения ИГКС будесонида (не позже 2 лет от начала за-

болевания) или у больных с коротким анамнезом терапии с результатами лечения в группе, начавшей лечение после 5 и более лет от начала заболевания [13], обнаружено преимущество 1-й группы в улучшении функции внешнего дыхания и при оценке симптомов астмы.

Сведения о влиянии ИГКС на рост ребенка неоднозначны. По имеющимся данным, темпы роста могут замедляться на фоне лечения высокими дозами ГКС, но этот эффект определенно ниже, чем влияние ИГКС на развитие неконтролируемой астмы. Сама неконтролируемая астма может замедлять темпы роста ребенка больше, чем лечение ИГКС. Доказано, что ИГКС не влияет на конечный рост ребенка [14, 15]. Так, недавно проведенное исследование, в которое были включены дети с БА в возрасте 18–68 мес, продемонстрировало, что лечение флутиказона пропионатом (ФП) в дозах 50 до 200 мкг/сут в течение 6 мес не влияло на темпы роста. Ощутимые побочные эффекты ИГКС в виде синдрома Иценко–Кушинга и др. наблюдаются крайне редко [16].

Длительное лечение ИГКС улучшает или даже нормализует функцию легких, уменьшает дневные колебания пиковой скорости выдоха и потребность в системных ГКС вплоть до полной их отмены [2–4]. Более того, при длительном применении ИГКС предотвращаются антиген-индуцированный бронхоспазм и развитие необратимой обструкции дыхательных путей, снижаются частота обострений, госпитализаций и смертность [3, 14, 15].

Исходя из вышеизложенного, ИГКС рассматривают как средства 1-й линии в терапии БА, т.е. как основные в лечении всех патогенетических вариантов БА персистирующего течения, начиная с БА легкой степени [11]. К ИГКС, которые давно применяются в клинической практике, относятся беклометазон дипропионат, будесонид, ФП, флунизол, триамцинолона ацетонид и мометазона фураат. Они выпускаются в виде дозированных аэрозолей, сухой пудры, а также в виде растворов для использования в небулайзерах (Пульмикорт и сравнительно новые препараты Кленил УДВ, Буденид Стери Неб).

В клинической практике эффективность и безопасность ИГКС определяется терапевтическим индексом, представляющим собой отношение выраженности клинических (желательных) эффектов к системным (нежелательным) эффектам — НЭ, или их селективностью по отношению к дыхательным путям. Желательные эффекты ИГКС достигаются местным воздействием препаратов на глюкокортикоидные рецепторы (ГКР) в дыхательных путях, а НЭ являются результатом системного действия препаратов на все ГКР организма. Следовательно, при высоком терапевтическом индексе ожидается лучшее соотношение польза/риск [13]. Поиск препаратов, идеальных с точки зрения эффективности и безопасности, способствует созданию новых лекарственных средств, в том числе и ИГКС.

Циклесонид (Альвеско). Сравнительно недавно в клиническую практику вошел препарат циклесонид (Альвеско) — новый эффективный ИГКС, который благодаря малому размеру частиц (<1,1 микрона) достигает мелких дыхательных путей (<2 мм в диаметре). Применение Альвеско в рекомендованных дозах демонстрирует удовлетворительное соотношение между его местным противовоспалительным и системным эффектом, что объясняется следующими фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами действующего вещества [20]:

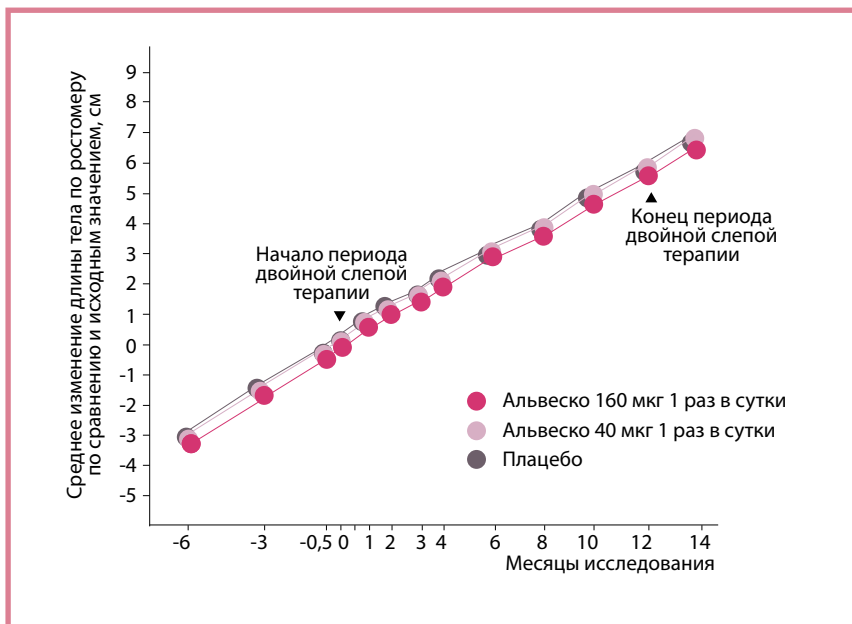


Рис. 1. Скорость роста на исходном этапе, в период двойной слепой терапии и период наблюдения



Рис. 2. Относительная ЧКР после воздействия исследованных лекарственных веществ и плацебо по сравнению с контролем

- препарат циклесонид является пролекарством, которое гидролизует до биологически активного метаболита – дезциклесонида – легочными эстеразами, что позволяет снизить риск развития побочных эффектов, характерных для ИГКС (например, оральный кандидоз);
 - высокая липофильность и быстрая абсорбция в клетки легких;
 - быстрый системный клиренс, незначительное содержание в тканях по сравнению с легкими;
 - низкая пероральная биодоступность (<0,5% для циклесонида, <1% для метаболита);
 - высокий уровень связывания с белками (около 99% для циклесонида, 98–99% для дезциклесонида), что значительно снижает риск развития системных эффектов ГКС;
 - низкое сродство метаболитов (кроме дезциклесонида) к рецепторам ГКС и низкое взаимодействие с другими лекарственными средствами.
- Длительное удержание дезциклесонида в легких (до 24 ч) позволяет применять препарат 1 раз/сут. Так как

биодоступность активного метаболита при приеме циклесонида внутрь <1%, препарат, принятый ингаляционно, не оказывает системного действия.

Циклесонид проявляет низкое сродство к рецепторам ГКС (примерно в 8 раз ниже, чем у дексаметазона). После ингаляции с помощью легочных эстераз он превращается в основной метаболит – дезциклесонид, который обладает выраженной противовоспалительной активностью благодаря высокому сродству к рецепторам глюкокортикоидов (приблизительно в 12 раз выше, чем у дексаметазона). При этом циклесонид активируется именно легочными эстеразами, поэтому не имеет оральной биодоступности.

В клиническое исследование, которое проводили в 85 медицинских центрах США, Венесуэлы, Аргентины и Чили (12.2000–09.2004), включили 661 ребенка с легкой персистирующей БА. Критерии включения в исследование: длительность БА ≥3 мес; объем форсированного выдоха за 1 с ≥80% от должного после ≥4 ч отмены

албутерола; I стадия полового развития по Таннеру; нормальные рост (5–95-й перцентиль) и скорость роста в течение предшествующих 6 мес. Дети Ц40-группы (циклесонид; n=221) получали Ц 1 раз утром в дозе 40 мкг в течение 1 года; больные Ц160-группы (n=219) – 160 мкг Ц по той же схеме; пациенты П-группы (n=221) получали плацебо. Наблюдение продолжалось в течение 2 мес после окончания 12-месячного периода лечения (рис. 1). Первичной конечной точкой исследования была линейная скорость роста в течение периода лечения циклесонидом, которую оценивали на основании 4 измерений. Исходно и через 1 год определяли уровень свободного кортизола в моче, собранной за 24 и 10 ч (ночью); проводили спирометрию, рентгенографию костей запястья (определение костного возраста). Регистрировали НЭ. Все 3 группы были сопоставимы по возрасту, росту, полу и другим клиническим и биологическим показателям. Получены следующие результаты. Линейная скорость роста детей в течение периода лечения была одинаковой во всех группах и составила: $5,73 \pm 0,08$ см/год (95% доверительный интервал – ДИ – от 5,57 до 5,89) в Ц40-группе; $5,60 \pm 0,08$ см/год (95% ДИ – от 5,44 до 5,76) в Ц160-группе и $5,75 \pm 0,08$ см/год (95% ДИ – от 5,59 до 5,90) в П-группе, причем скорость роста в обеих Ц-группах была не ниже, чем в П-группе. Отставание по сравнению с П-группой составило $0,02 \pm 0,09$ см/год (95% ДИ – $-0,10 + 0,16$) для Ц40-группы и $0,15 \pm 0,09$ см/год (95% ДИ – $-0,33 + 0,03$) для Ц160-группы. Анализ не выявил различий в скорости роста детей в разных странах. Скорость роста за период лечения была несколько ниже, чем в предшествующие 6 мес наблюдения. В последующие 2 мес после окончания лечения также не отмечено различий в темпах роста детей всех 3 групп.

Исследование функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы не выявило изменений: уровень свободного кортизола в 24- и 10-часовой моче к концу периода лечения не отличался от исходного во всех группах.

Циклесонид хорошо переносился в обеих группах. Частота как системных, так и местных НЭ была сопоста-

Таблица 1

Эквивалентные суточные дозы ИГКС у взрослых

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазона дипропионат	200–500	500–1000	1000–2000
Будесонид	200–400	400–800	800–1600
Циклесонид	80–160	160–320	320–1280
Флунизолид	500–1000	1000–2000	2000
Флутиказона пропионат	100–250	250–500	500–1000
Мометазона фураат	200–400	400–800	800–1200
Триамцинолона ацетонид	400–1000	1000–2000	2000

вима во всех 3 группах. Не выявлено клинически значимых различий между группами ни по одному из исследуемых показателей.

Влияния циклесонида на линейную скорость роста детей не обнаружено. Однократные ингаляции циклесонида в течение 1 года, в том числе в максимальных дозах (160 мкг), не снижали темпы роста детей препубертатного периода, страдающих легкой персистирующей БА. Врач, назначая циклесонид даже в высоких дозах, может не беспокоиться о возможных системных НЭ [21].

В последние годы много внимания уделяется периферическим отделам легких. Современные технические возможности позволили по-новому взглянуть на роль дыхательных путей малого калибра. N. Carroll и соавт. [22] при изучении гистологического материала, полученного от пациентов, умерших в результате обострения БА, и от пациентов, погибших по другим причинам, но имевших в анамнезе БА, отметили наличие выраженной перибронхиальной инфильтрации лимфоцитами и эозинофилами, выраженной на уровне бронхов диаметром как >2 мм, так и <2 мм, а количество эозинофилов в перибронхиальном инфильтрате коррелировало со степенью тяжести заболевания. И хотя выраженность воспалительного процесса в проксимальных и дистальных отделах легких была сопоставимой, анализ клеточного состава показал существенные различия. В 2003 г. группа авторов (Куурег Л. и соавт.) [23], изучая гистологический материал, полученный от умерших в результате обострения БА, отметила, что количество клеток воспаления в слизистых пробках, окклюзирующих мелкие бронхи, значительно превосходило таковое в более крупных бронхах. Показано, что воспалительный процесс при БА локализуется на всем протяжении дыхательных путей, в том числе и в малых дыхательных путях. Поэтому в реальной клинической практике чрезвычайно важно правильно оценивать их состояние. Маленькие размеры

Таблица 2

Эквивалентные суточные дозы ИГКС у детей

Препарат	Суточные дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазона дипропионат	100–200	200–400	>400
Будесонид	100–200	200–400	>400
Циклесонид	80–160	160–320	>320
Флунизолид	500–750	750–1250	>1250
Флутиказона пропионат	100–200	200–500	>500
Мометазона фураат	100–200	200–400	>400
Триамцинолона ацетонид	400–800	800–1200	>1200

частиц препарата Альвеско позволяют им проникать в наиболее мелкие дыхательные пути и значимо уменьшать воспаление [24, 25].

В рандомизированном клиническом исследовании, проведенном Hoshino M и соавт., оценивали эффекты циклесонида на функцию мелких дыхательных путей. В исследовании принимали участие 30 пациентов с легкой персистирующей астмой, ранее получавших флутиказона пропионат 200 мкг/сут. Через 8 нед терапии циклесонидом исследователи отметили выраженное снижение содержания эозинофилов в индуцированной мокроте на поздней стадии (рис. 2) [24].

Таким образом, препарат циклесонид (Альвеско) обладает высокими противовоспалительными свойствами, хорошим профилем безопасности, воздействует на все бронхиальное дерево, благодаря малому размеру ингаляционных частиц.

В зависимости от выраженности воспаления и возможности его контроля врач назначает необходимые дозы препаратов (табл. 1, табл. 2) с учетом эквивалентности [26]. При достижении стойкого и продолжительного эффекта дозы препаратов, в том числе и Альвеско, должны быть уменьшены до минимально эффективных.

Список литературы см. на сайте www.rusvrach.ru

NEW INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS FOR ASTMA

*N. Knyazheskaya, Candidate of Medical Sciences, Senior lecturer
N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow
Inhaled glucocorticosteroids (ICS) are the therapy basis for persistent asthma of any degree for the long-term control of inflammatory processes. Ciclesonide (Alvesco) is a new ICS for Russian practice is a pro-drug that is activated by the lung esterases and characterized by high anti-inflammatory properties and excellent safety profile because of low oral bioavailability, rapid elimination, high plasma protein binding. The drug affects the whole bronchial tree due to small inhaled particles.*

Key words: asthma, inhaled glucocorticosteroids, ciclesonide.