

*Н.А.Генне, Н.Г.Колосова*

## Безопасность и эффективность – основа выбора ингаляционных глюкокортикостероидов в терапии бронхиальной астмы у детей

ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова", кафедра детских болезней:  
119992, Москва, ул. Большая Пироговская, 19

*N.A.Genne, N.G.Kolosova*

## Safety and efficacy as fundamental choice of inhaled steroids for treatment of childhood asthma

**Key words:** bronchial asthma, children, inhaled steroids, safety and efficacy of treatment.

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, дети, ингаляционные глюкокортикостероиды, безопасность и эффективность терапии.

Основой фармакотерапии бронхиальной астмы (БА) являются препараты с противовоспалительным эффектом. Регулярное длительное лечение, направленное на уменьшение воспаления в слизистой оболочке дыхательных путей, назначается индивидуально с учетом тяжести заболевания и корректируется в зависимости от достигаемого эффекта. Выбор базисной противовоспалительной, превентивной терапии определяется тяжестью и уровнем контроля над БА, возрастом детей, характером сопутствующей патологии. Длительное применение базисной терапии направлено на предупреждение обострений БА, восстановление качества жизни пациентов.

Ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС) в настоящее время считаются наиболее эффективной долгосрочной контролирующей терапией БА как у взрослых, так и у детей. Преимущества иГКС заключаются в эффективном уменьшении выраженности симптомов, снижении частоты и тяжести обострений БА, уменьшении числа госпитализаций и обращений за неотложной помощью, улучшении функции легких [1, 2].

Согласно национальной программе "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики", GINA, использование иГКС рекомендуется преимущественно у пациентов с персистирующей астмой, изменяя дозу в зависимости от степени тяжести заболевания и достигаемого контроля, титруя ее до минимальной поддерживающей контроль [1, 3]. Согласно отечественным рекомендациям, иГКС широко применяются у детей со среднетяжелой и тяжелой БА. При легкой астме иГКС не снижают риск возникновения обострений и применяются преимущественно для их купирования, особенно у детей раннего возраста.

Несмотря на достигнутые успехи, у ряда пациентов отмечается резистентное к терапии течение забо-

левания с высоким риском обострений. Несмотря на высокую эффективность иГКС, у некоторых пациентов, даже при использовании высоких доз, отмечается стойкое воспаление дыхательных путей [4–6]. Повышение эффективности у таких пациентов достигается за счет совместного использования иГКС с пролонгированными бронхолитиками, антагонистами лейкотриеновых рецепторов.

При разработке новых иГКС важным является фармакокинетический и фармакодинамический профиль препаратов [2]. Эти параметры могут влиять на безопасность и эффективность препаратов. До настоящего времени неясны причины различного ответа пациентов на терапию иГКС. Они могут быть обусловлены несколькими факторами, в т. ч. резистентностью к ГКС и индивидуальной чувствительностью к различным молекулам.

Резистентность к ГКС может быть приобретенной (1-й тип) или наследственной (2-й тип) [4]. Наследственная резистентность менее распространена и составляет лишь 5 % всех случаев. Наиболее вероятный ее механизм – мутация в рецепторном гене, который модулирует функцию рецептора. Чаще встречается резистентность 1-го типа (95 % случаев) – цитокин-индуцированная. Она может быть первичной, вероятно, вызванной полиморфизмом генов с гиперпродукцией цитокинов, и вторичной, которая, скорее всего, является следствием экспозиции аллергенов, возможно, инфекций или лекарств [4]. Из-за сложности факторов, которые могли бы вызвать вторичный тип резистентности, выделяют множество ее подтипов. Большинство исследований приобретенной резистентности указывают на возможную роль  $\beta$ -изоформы ГКС-рецептора (GR- $\beta$ ). В отличие от  $\alpha$ -изоформы ГКС-рецептора, которая связывает ГКС-гормоны, GR- $\beta$  не связывает их и неспособна активировать чувстви-

тельные к ГКС гены. Таким образом, к особенностям приобретенной ГКС-резистентности относят увеличение экспрессии GR- $\beta$ , уровня Т-клеточной активации, интерлейкина-2 (IL-2) и экспрессии гена IL-4 в бронхиальном дереве, расширение активатора белка 1 (AP 1) с транскрипционной активностью в мононуклеарных клетках периферической крови, неспособность ГКС уменьшить эозинофилию или производство IL-2, IL-4 и IL-5 после ГКС-терапии [4].

Решение проблемы резистентности возможно путем увеличения дозы иГКС и преодоления конкурентной блокады, созданной GR- $\beta$ -изоформой. Существует доказательство того, что стратегия лечения, направленная на снижение гиперреактивности дыхательных путей (а не только купирование симптомов и улучшение функции легких), с использованием высоких доз иГКС приводит к более оптимальному контролю над БА [7, 8]. В 2-летнем исследовании с использованием более высоких, чем рекомендовано существующими руководствами по астме, доз иГКС эта стратегия позволила успешно уменьшить толщину ретикулярного слоя [8]. Однако такие высокие дозы связаны с неблагоприятными системными эффектами, включая подавление функции надпочечников. В высоких дозах (> 800 мкг в сутки) флутиказона пропионат (ФП) показал значительное подавление функции надпочечников [7, 8]. По данным кнемометрии, выявляется подавление краткосрочного роста у детей, получающих иГКС, хотя этот эффект незначителен и определяется при длительной терапии. Кроме того, озабоченность родителей и пациентов вызывает возможное снижение минеральной плотности костной ткани (МПК). Однако сама по себе бесконтрольная или тяжелая БА также оказывает негативное влияние на рост ребенка и окончательный рост взрослого. Статистически или клинически значимых доказательств отрицательного воздействия на рост детей при использовании иГКС в дозе 100–200 мкг в сутки получено не было. Мета-анализ исследований воздействия длительного приема иГКС на МПК показал, что значительных изменений у пациентов с БА не наблюдается. Однако отношение между кумулятивными дозами иГКС и снижением МПК исследовано не было. Дети в возрасте 4–10 лет более подвержены воздействию иГКС на рост, чем подростки. В длительных исследованиях (продолжительностью от 2 до 5 лет) не наблюдалось отрицательного воздействия лечения иГКС на МПК. Однако отмечено, что возможно уменьшение МПК при использовании иГКС мальчиками в период полового созревания, что связано с задержкой развития скелета.

Хотя существуют различия между отдельными иГКС и ингаляционными устройствами, лечение дозами < 200 мкг будесонида или другими иГКС в эквивалентной дозе обычно не сочетается с супрессией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей. В более высоких дозах минимальные изменения функции надпочечников могут быть обнаружены только чувствительными методами. Есть единичные сообщения о надпочечниковой недоста-

точности у детей, получающих чрезмерно высокие дозы иГКС [9].

При создании новых иГКС для лечения БА их эффективность может быть повышена за счет использования дозирующих аэрозольных ингаляторов (средств доставки) с HFA-134a (гидрофторалканом) в качестве пропеллента [10]. Они позволяют производить мелкие ингаляционные частицы, способные достигать периферических дыхательных путей. Длительность действия препарата в легких составляет до 24 ч, что обеспечивает возможность их приема 1 раз в сутки. Пролонгированный эффект достигается благодаря конъюгации с жирными кислотами действующего вещества с образованием медленно высвобождаемого запаса препарата и создания высоколипофильных молекул, которые могут легко проникать в клетки, а повышение эффективности – за счет высокого сродства к рецепторам. Безопасность препарата может быть улучшена путем снижения системных эффектов за счет уменьшения оральной биодоступности, высокого клиренса препарата из системной циркуляции и увеличения связи с белками плазмы [2].

Циклесонид является иГКС нового поколения для лечения детей, страдающих БА. Экстрадисперсный размер частиц, высокая легочная депозиция и поддержание эффективной концентрации на протяжении 24 ч, а также низкая оральная биодоступность, низкий уровень свободной фракции препарата в плазме крови, а также быстрый клиренс обеспечивают высокий терапевтический индекс и хороший профиль безопасности препарата. Циклесонид имеет ряд фармакологических свойств, привлекающих к нему внимание врачей [11, 12]. Он является неактивным соединением-предшественником (пролекарством), быстро активирующимся непосредственно в эпителиальных клетках легких при участии эстераз, что происходит в основном в дыхательных путях. Активный метаболит циклесонида – дезциклесонид – имеет высокое сродство к ГКС-рецепторам, является высоколипофильным и образует конъюгаты с жирными кислотами в легких, что продлевает срок противовоспалительной активности и позволяет применять его 1 раз в сутки. Высокая легочная и низкая орофарингеальная депозиция определяют высокую противовоспалительную активность именно в дыхательных путях и низкий потенциал орофарингеальных неблагоприятных явлений. Циклесонид имеет низкую (1 %) оральную биодоступность, высокий ( $\geq 99\%$ ) уровень связывания с белками в системном кровотоке, что ограничивает его способность взаимодействовать с рецепторами ГКС за пределами легких и, кроме того, обеспечивает высокий системный клиренс.

Дистальные мелкие бронхи активно участвуют в патогенезе БА. Воспалительные и структурные изменения в дистальных отделах легких могут обуславливать нарушения в виде формирования воздушных ловушек и снижении эластичности стенки [17]. Воспаление, обусловленное экспрессией Th2-цитокинов, эозинофилами и тучными клетками, выявляется

как в центральных, так и в периферических отделах дыхательных путей, причем у пациентов с тяжелой БА плотность воспалительных клеток больше в стенке малых, чем средних и крупных бронхов [18]. В связи с этим представляет интерес активно исследуемая гипотеза о влиянии на воспаление в малых дыхательных путях экстрамелкодисперстных форм и ГКС, к которым относится циклесонид. Проведенные исследования показали, что средний аэродинамический размер частиц циклесонида составляет 1,9 мкм, влажность окружающего воздуха и скорость инспираторного потока не оказывают влияния на размер частиц, препарат имеет самую большую фракцию мелкодисперсных частиц размером от 1,1 до 3,1 мкм [19], что позволяет достичь малых дыхательных путей и оказать противовоспалительный эффект на уровне всех бронхов.

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании детей 4–11 лет с БА было показано, что циклесонид в дозах 40, 80 и 160 мкг 1 раз в день в течение 12 нед. значительно улучшал функцию легких при снижении симптомов БА и улучшении качества жизни по сравнению с плацебо. Более выраженное улучшение отмечалось при использовании циклесонида в дозах 160 и 80 мкг. Все дозы циклесонида демонстрировали безопасность и хорошую переносимость [13].

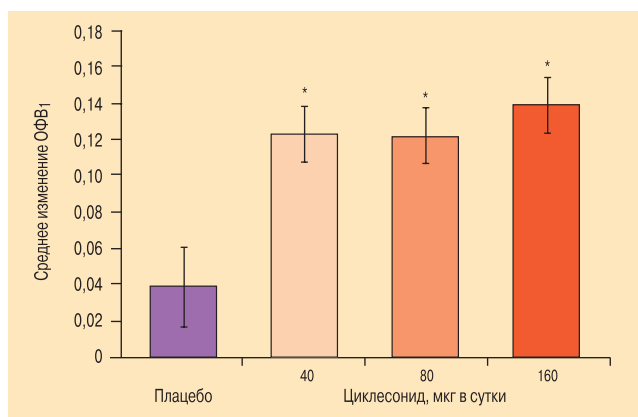


Рис. 1. Динамика ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с исходным уровнем на фоне приема циклесонида  
Примечание: \* –  $p < 0,001$ , по сравнению с плацебо.

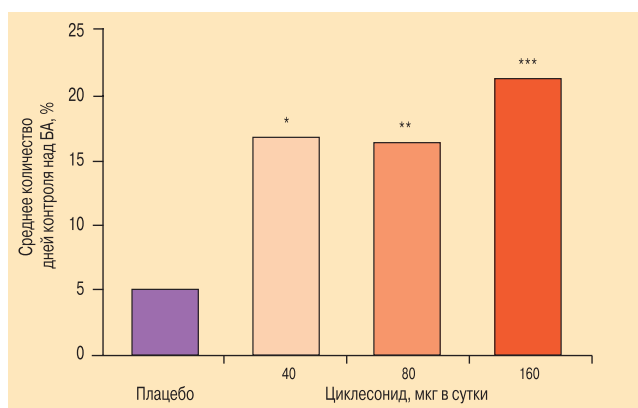


Рис. 2. Контроль над БА на фоне приема циклесонида  
Примечание: контроль над БА определялся как дни без симптомов, применения препаратов скорой помощи (ОФВ<sub>1</sub>  $\leq$  80 % долж.; колебания ПСВ  $<$  15 %); \* –  $p = 0,001$ ; \*\* –  $p = 0,0006$ ; \*\*\* –  $p = 0,0002$ , по сравнению с плацебо.

В рандомизированном мультицентровом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в параллельных группах детей 6–11 лет с персистирующей БА циклесонид во всех исследуемых дозах (40, 80, 160 мкг) был значительно более эффективен, чем плацебо, в отношении улучшения объема форсированного выдоха за 1-ю с – ОФВ<sub>1</sub> (рис. 1) и баллов симптомов БА (рис. 2) [10]. Дозы 80 мкг и 160 мкг эффективно снижали частоту применения препаратов скорой помощи по сравнению с плацебо ( $p < 0,025$ ). Важными факторами явились хорошая переносимость и отсутствие значимого влияния на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему у детей. Использование спейсера не оказывает значимого влияния на эффективность и безопасность применения циклесонида и, следовательно, выбор между этими 2 режимами лечения не требовал корректировки дозы у пациентов с различной техникой ингаляции [14].

Влияние ингаляционного циклесонида на рост детей с легкой персистирующей БА изучалось в многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в 85 медицинских центрах США, Венесуэлы, Аргентины и Чили (12.2000–09.2004) [15]. После полугодичного вводного периода пациентам (661 ребенок) в возрасте от 5,0 до 8,5 лет были назначены либо циклесонид в дозе 40 или 160 мкг, либо плацебо 1 раз в сутки утром в течение 52 нед. Исходно и через 1 год определялись линейная скорость роста в течение периода лечения (на основании 4 измерений), уровень свободного кортизола в моче за 24 ч и 10 ч (ночью), оценивались данные спирометрии, рентгенографии костей запястья и негативные проявления лечения. Исследование показало, что среднее изменение длины тела, по сравнению с исходным значением, достоверно не отличалось в группах, получавших циклесонид и плацебо. Данные результаты демонстрируют отсутствие влияния препарата на рост детей.

По результатам 12-недельного рандомизированного двойного слепого исследования эффективности и безопасности циклесонида в дозе 80 или 160 мкг 1 раз в сутки по сравнению с ФП в дозе 88 мкг 2 раза в сутки у 744 детей 6–11 лет, страдающих умеренной и тяжелой персистирующей БА, было установлено, что циклесонид при 1-кратном приеме демонстрирует сопоставимый клинический эффект с ФП, принимаемым 2 раза в сутки, но без супрессии секреции кортизола (уровень свободного кортизола мочи достоверно снизился при лечении ФП ( $p = 0,0103$ ), но не при лечении циклесонидом [20] (рис. 3).

По данным исследований, системный профиль безопасности циклесонида 1 раз в сутки представляется особенно благоприятным, т. к. не было отмечено клинически значимых эффектов влияния на функцию надпочечников и на рост ребенка. Циклесонид сопоставим с плацебо как по переносимости, так и по низкой частоте местных орофарингеальных побочных эффектов. Использование пролекарства, которое переходит в активную форму в легких, а не в глотке, сводит к минимуму частоту этих побочных

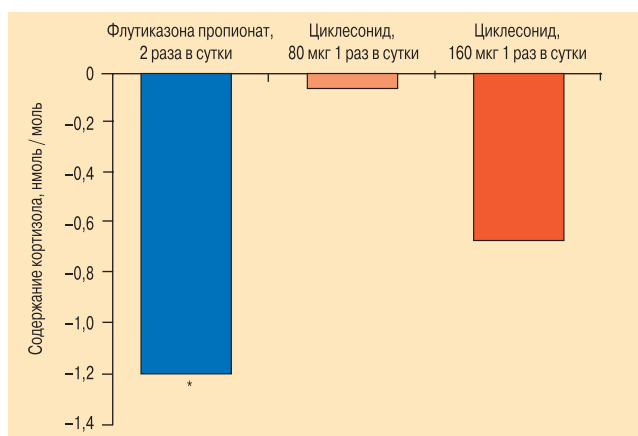


Рис. 3. Изменение уровня свободного кортизола в моче по сравнению с исходным на фоне приема циклесонида  
Примечание: \* –  $p = 0,0103$ , по сравнению с исходным уровнем.

эффектов без использования спейсера или полоскания рта.

## Литература

- National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3 (EPR-3): Guidelines for the diagnosis and management of asthma-summary report 2007. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 120 (5, Suppl.): 94–138.
- Van Asperen P.P., Mellis C.M., Sly P.D. Thoracic Society of Australia and New Zealand. The role of corticosteroids in the management of childhood asthma. *Med. J. Aust.* 2002; 176 (4): 168–173.
- Национальная программа "Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика". 4-е изд. М.; 2012.
- Leung D.Y.M., Bloom J.W. Update on glucocorticoid action and resistance. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 3–22.
- Malmstrom K., Rodriguez-Gomez G., Guerra J. et al. Oral montelukast, inhaled beclomethasone, and placebo for chronic asthma. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 487–495.
- Szefler S.J., Martin R.J., King T.S. et al. Significant variability in response to inhaled corticosteroids for persistent asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 410–418.
- Lipworth B.J. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy. A systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.* 1999; 159: 941–955.
- Sont J.K., Willems L.N.A., Bel E.H. et al. Clinical control and histopathologic outcome of asthma when using airway hyperresponsiveness as an additional guide to long-term treatment. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 159: 1043–1051.
- Gina report. Update 2012.
- Myron J. Zitt. Symposium Cont. Properties of the ideal corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Proc.* 2005; 26: 173–182.
- Nave R., McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data. *J. Asthma Allergy* 2008; 1: 11–18.
- Nycomed. Alvesco Product Monograph.; 2007.
- Gelfand E.W., Georgitis J.W., Noonan M., Ruff M.E. Once-daily ciclesonide in children: efficacy and safety in asthma. *J. Pediatr.* 2006; 148: 377–383.
- Pedersen S., Potter P., Dachev S. et al. Efficacy and safety of three ciclesonide doses vs placebo in children with asthma: the RAINBOW study. *Respir. Med.* 2010; 104: 1618–1628.
- Skoner D.P., Maspero J., Banerji D. et al. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics* 2008; 121 (1): e1–e14.
- Agertoft L., Pedersen S. Lower-leg growth rates in children asthma during treatment with ciclesonide and fluticasone propionate. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2010; 21: e199–e205.
- Mauad T., Silva L.F., Santos M.A. et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 857–862.
- Balzar S., Wenzel S.E., Chu H.W. Transbronchial biopsy as a tool to evaluate small airways in asthma. *Eur. Respir. J.* 2002; 20 (2): 254–259.
- De Vries T.W., Rottier B.L., Gjaltema D. et al. Comparative in vitro evaluation of four corticosteroid metered dose inhalers: Consistency of delivered dose and particle size distribution. *Respir. Med.* 2009; 103 (8): 1167–1173.
- Pedersen S., Engelstatter R., Weber H.-J. et al. Efficacy and safety of ciclesonide once daily and fluticasone propionate twice daily in children with asthma. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2009; 22: 214–220.

## Информация об авторах

Геппе Наталья Анатольевна – д. м. н., проф., зав. кафедрой детских болезней ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова"; тел.: (499) 248-44-22; e-mail: gerpe@mma.ru  
Колосова Наталья Георгиевна – к. м. н., доцент кафедры детских болезней ГОУ ВПО "Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова"; тел.: (499) 248-46-77; e-mail: kolosovan@mail.ru

Поступила 04.04.13

© Геппе Н.А., Колосова Н.Г., 2013

УДК 616.248-053.2-085.234.032.23