

К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, Е.А. Вишнёва¹,
А.А. Алексеева^{1, 2}, Е.Г. Бокучава¹

¹ Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Циклесонид в лечении бронхиальной астмы у детей

Contacts:

Efendiyeva Kamilla Yevgenyevna, PhD, MD, allergologist of Department of restorative treatment of children with allergic diseases and diseases of respiratory organs, Scientific Research Institute of Prophylactic Pediatrics and Restorative Treatment, Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences

Address: 119991, Moscow, Lomonosovskiy Prospect, 2, bldg. 1. **Tel.:** (499) 134-03-92, **e-mail:** kamilla@nczd.ru

Article received: 18.01.2013, **Accepted for publication:** 01.02.2013

В статье представлен обзор клинических исследований, свидетельствующих о высокой эффективности и безопасности применения нового ингаляционного глюкокортикоида на основе циклесонида в лечении бронхиальной астмы у детей. Циклесонид — экстрамелкодисперсный глюкокортикоид, имеющий высокую легочную биодоступность (52%), из которых 55% распределяется в периферических дыхательных путях, играющих важную роль в развитии и течении астмы. Высокая противовоспалительная активность, минимальное число системных и местных побочных эффектов, однократный прием в сутки делают использование данного препарата предпочтительным в педиатрической практике.

Ключевые слова: бронхиальная астма, дети, ингаляционные глюкокортикоиды, эффективность, безопасность, циклесонид.

(Вопросы современной педиатрии. 2013; 12 (1): 117–122)

Бронхиальная астма (БА) — наиболее распространенное хроническое заболевание органов дыхания у детей, которое, несмотря на значительные успехи, достигнутые в лечении, остается глобальной проблемой здравоохранения [1].

БА оказывает существенное влияние на качество жизни пациентов, их семей и общества в целом. Среди основных факторов, влияющих на качество жизни, следует отметить тяжесть и длительность заболевания, отсутствие контроля, а также проводимую терапию [2–4]. Вследствие этого одним из критериев эффектив-

ности лечения является оценка качества жизни пациентов и членов их семей.

Основные цели фармакотерапии БА у детей — достижение и поддержание контроля над заболеванием, предупреждение обострений, минимальная выраженность побочных эффектов, связанных с применением лекарственных препаратов.

Международные и Национальные руководства рекомендуют ингаляционные глюкокортикоиды (ИГК) как препараты первой линии для лечения персистирующей БА. Поддерживающая терапия ИГК позво-

К.Е. Efendiyeva^{1, 2}, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Yu.G. Levina^{1, 2}, E.A. Vishneva¹, A.A. Alekseeva^{1, 2},
E.G. Bokuchava¹

¹ Scientific Centre of Children Health, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First State Medical University, Russian Federation

³ The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow, Russian Federation

Ciclesonide in treatment of childhood bronchial asthma

The review of clinical trials, confirming high efficacy and safety of new inhalation glucocorticoid based on ciclesonide in treatment of childhood bronchial asthma is shown in this article. Ciclesonide is an extra-fine dispersed glucocorticoid with high pulmonary bioavailability (52%), 55% of it is distributed through peripheral respiratory tract, which plays significant role in development and clinical course of asthma. High anti-inflammatory activity, minimal systemic and local side effects and one-time administration per day make this drug usage preferable in pediatric practice.

Key words: bronchial asthma, children, inhalation glucocorticoids, efficacy, safety, ciclesonide.

(Voprosy sovremennoi pediatrii — Current Pediatrics. 2013; 12 (1): 117–122)

ляет контролировать симптомы болезни, уменьшает частоту обострений, число госпитализаций, улучшает функцию внешнего дыхания, снижает гиперреактивность бронхов, уменьшает бронхоконстрикцию при физической нагрузке и повышает качество жизни пациентов [5].

Несмотря на доказанную эффективность ИГК, многие дети, страдающие БА, не получают указанные препараты вследствие стероидофобии как со стороны родителей, так и врачей, особенно если речь идет о длительной терапии и применении высоких доз. В исследовании P.L. Brand и соавт. [6] показано, что 57% родителей, чьи дети получают терапию ИГК, обеспокоены потенциальными побочными эффектами от лечения. Однако многолетний опыт применения ИГК, а также результаты научных исследований демонстрируют высокий профиль безопасности и редкие нежелательные явления при адекватном применении данной группы препаратов [2].

В клинической практике ИГК отличаются между собой по величине терапевтического индекса, который рассчитывают как отношение между выраженностью клинических (желательных) и системных (нежелательных) эффектов [7]. Чем больше терапевтический индекс, тем выше соотношение выгода/риск.

В Российской Федерации у детей зарегистрированы и разрешены к применению следующие ИГК: беклометазона дипропионат (с 4 лет), будесонид (в виде суспензии для небулайзера с возраста 6 мес, в виде порошкового ингалятора — с 6 лет), мометазона фуруат (с 12 лет), флутиказона пропионат (с 1 года) (табл. 1). В 2011 г. в РФ был зарегистрирован новый ИГК — циклесонид (Альвеско), который обладает благоприятным соотношением эффек-

тивности и безопасности, что имеет принципиальное значение в педиатрической практике.

Основными свойствами, определяющими эффективность и безопасность современных ИГК, являются их рецепторная аффинность, липофильность, внутриклеточная конъюгация с липидами, легочная и пероральная биодоступность, связывание с белками плазмы и клиренс.

Циклесонид — негалогенизированный ИГК — как пролекарство обладает минимальной глюкокортикоидной активностью до момента конвертации под влиянием эндогенных эстераз в активный метаболит дезциклесонид, который имеет в 100 раз большее сродство к глюкокортикоидным рецепторам, что и определяет его высокую противовоспалительную активность (табл. 2) [8, 9]. В то же время применение циклесонида как пролекарства, которое не обладает фармакологической активностью до превращения в метаболит (дезциклесонид), способствует значительному уменьшению степени выраженности местных (орофарингеальных) побочных эффектов [10].

Циклесонид и его активный метаболит дезциклесонид — это высоколипофильные вещества. Они легко проникают через клеточную мембрану и связываются с внутриклеточными глюкокортикоидными рецепторами, что увеличивает их депонирование в легких и длительность действия. Дезциклесонид образует обратимые конъюгаты с жирными кислотами в легких, и при снижении концентрации свободного дезциклесонида в клетке активируются внутриклеточные липазы, в результате чего высвобождающийся из эфиров жирных кислот дезциклесонид вновь связывается с рецепторами. Именно это уникальное свойство цикле-

Таблица 1. Эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикоидов для детей в возрасте старше 5 лет

Препарат	Низкие дозы, мкг	Средние дозы, мкг	Высокие дозы, мкг
Циклесонид	80–160	> 160–320	> 320
Беклометазона дипропионат	100–200	> 200–400	> 400
Будесонид	100–200	> 200–400	> 400
Буденит Стери-Неб	250–500	> 500–1000	> 1000
Флутиказона пропионат	100–200	> 200–500	> 500
Мометазона фуруат	100	≥ 200	≥ 400

Примечание. Адаптировано из [1].

Таблица 2. Аффинность к глюкокортикоидным рецепторам различных молекул ингаляционных глюкокортикоидов

Ингаляционный глюкокортикоид	Аффинность
Циклесонид	12
Дезциклесонид	1200
Флутиказона пропионат	1800
Будесонид	935
Беклометазона дипропионат	53
Беклометазона 17-монопропионат	1345

Примечание. Адаптировано из [11].

сонид способствует пролонгации противовоспалительного эффекта и возможности назначать препарат 1 раз в сут [12].

ИГК попадают в системную циркуляцию, абсорбируясь из желудочно-кишечного тракта и легких. Из всей дозы только приблизительно 10–40% (в зависимости от способа доставки) осаждаются в легких, откуда происходит их полная абсорбция (легочная биодоступность). Остальная часть ингалируемой дозы (60–90%) осаждается во рту, заглатывается и абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Большая ее доля проходит инактивацию при первом прохождении через печень, и только небольшая порция, пероральная биодоступная фракция, попадает в системный кровоток [13, 14].

На показатель легочной биодоступности влияют размер частиц лекарственного препарата, тип ингаляционного устройства, а также техника ингаляции [10]. Чем выше показатель легочной биодоступности, тем большее количество препарата достигает легких, и тем меньшая его часть доступна для системной абсорбции, что способствует уменьшению числа побочных эффектов. Легочная биодоступность циклесонида (при использовании дозирующего аэрозольного ингалятора с гидрофторалканом) составляет 52%; флутиказона пропионата в зависимости от используемого ингаляционного устройства — 17–29%; будесонида (через порошковый ингалятор) — 32%.

Абсорбция циклесонида минимальна, что практически исключает возможность оказания системных эффектов. Оральная биодоступность циклесонида составляет < 0,5%, дезциклесонида — < 1%, что сравнимо с таковой флутиказона пропионата (1%) и мометазона фууроата ($\leq 1\%$) и значительно ниже, чем у беклометазона 17-монопропионата (26%) и будесонида (11%).

Современные ИГК образуют прочную связь с протеинами плазмы, что выражается в низкой системной экспозиции после ингаляционного применения. Так, циклесонид и дезциклесонид связываются с протеинами плазмы крови на ≈ 99 и $> 98\%$, соответственно, что сравнимо с мометазона фууроатом (98–99%) и значительно выше, чем у флутиказона пропионата, будесонида и беклометазона дипропионата (90, 88 и 87%, соответственно).

Циклесонид и дезциклесонид обладают высоким клиренсом (объем плазмы крови, который очищается от препарата за единицу времени) — 152 и 225 л/ч, соответственно, что минимизирует нежелательные системные побочные эффекты.

Таким образом, фармакологические характеристики циклесонида обуславливают его высокий терапевтический индекс.

Для лечения БА у детей предпочтительным является ингаляционный путь доставки лекарственных средств. Его преимуществами являются непосредственное поступление препарата в дыхательные пути, быстрое начало действия, снижение системной биодоступности. При выборе устройства для ингаляции у детей учитывают эффективность доставки лекарственного средства, стоимость/эффективность, удобство применения и возраст пациента [15]. Важно помнить, что от правильного выбора типа ингаляционного устройства зависит эффективность

терапии. У детей применяют 3 типа устройств: дозирующие аэрозольные ингаляторы, порошковые ингаляторы и небулайзеры.

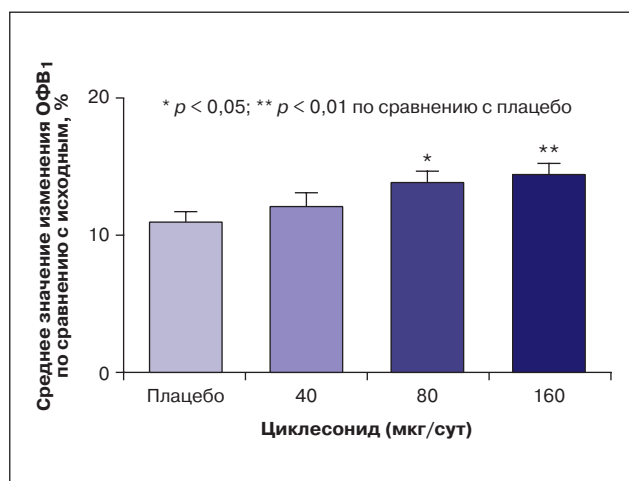
Альвеско — дозированный аэрозольный ингалятор, содержащий в качестве пропеллента норфлуран (гидрофторалкан, ГФА 134а), применение которого позволило уменьшить размер частиц ИГК, что значительно улучшает доставку лекарственного препарата в дыхательные пути. Это экстрамелкодисперсный ИГК, размер частиц (1,1–2,1 мкм) определяет его высокую легочную депозицию (52%), из которых 55% распределяется в мелких дыхательных путях. Предпочтительный размер частиц ингаляционного препарата для его равномерного распределения в крупных и дистальных бронхах для детей составляет 1,1–3 мкм [16–18].

БА характеризуется хроническим аллергическим воспалением дыхательных путей. Ранее внимание ученых и клиницистов было привлечено к гиперреактивности бронхов крупного и среднего калибра, и многие ИГК в виде дозированных аэрозольных ингаляторов имеют крупные размеры частиц, которые преимущественно доставляются в центральные дыхательные пути (бронхи и бронхиолы внутренним диаметром более 2–4 мм). Однако в последние годы важная роль в развитии бронхиального воспаления отводится периферическим дыхательным путям, к которым относят мелкие бронхи и бронхиолы диаметром не более 2 мм [18]. Показано, что при БА аллергическое воспаление в наибольшей степени отмечается в мелких дыхательных путях [19], с чем возможно и связано развитие стероид-резистентной, ночной и фатальной астмы [20]. В связи с этим представляется крайне важной способность циклесонида проникать в периферические дыхательные пути [19].

В международных исследованиях доказано, что циклесонид обладает высокой клинической эффективностью и минимальными системными и местными побочными эффектами при лечении детей с БА различной степени тяжести.

В рандомизированном многоцентровом двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании с участием 1018 детей с персистирующей БА в возрасте 4–11 лет оценивали эффективность и безопасность препарата в дозах 40, 80 и 160 мкг 1 раз в сут. Применение циклесонида в дозах 80 и 160 мкг в течение 12 нед способствовало статистически достоверному улучшению функции легких — объема форсированного выдоха за первую секунду (рис. 1), показателей утренней и вечерней пиковой скорости выдоха. Также зафиксировали снижение общего балла симптомов астмы (рис. 2), потребности в препаратах скорой помощи и улучшение качества жизни пациентов по сравнению с плацебо. Циклесонид в дозе 40 мкг продемонстрировал статистически достоверную эффективность в отношении утренней пиковой скорости выдоха, симптомов астмы и качества жизни пациентов. Все 3 режима терапии показали хорошую переносимость и высокую безопасность, что подтверждалось отсутствием подавления функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и изменения содержания кортизола в суточной моче (по сравнению с плацебо) [21].

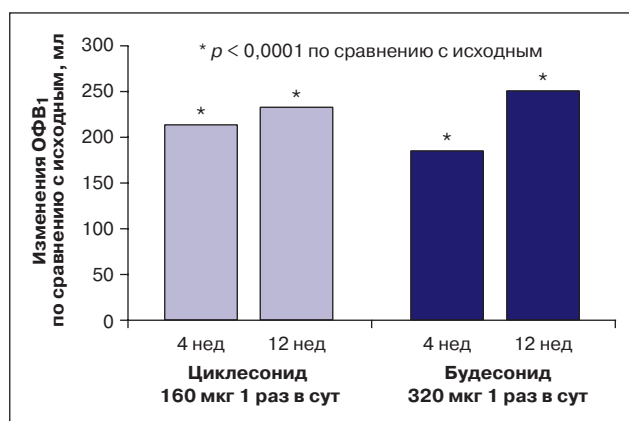
Рис. 1. Циклесонид достоверно увеличивает объем форсированного выдоха (ОФВ₁) за первую секунду



Примечание. Адаптировано из [21].

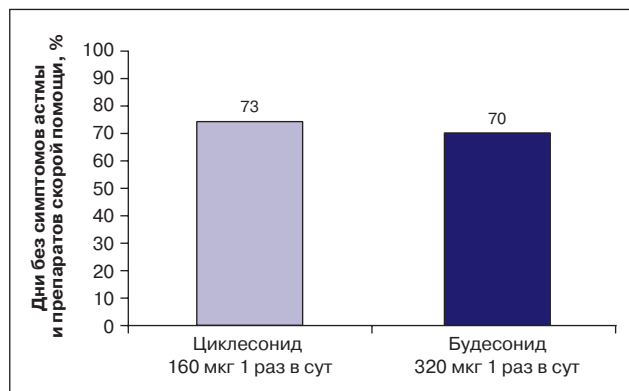
Аналогичные результаты получены в исследовании S. Pedersen и соавт. [22]. Дозы циклесонида 40, 80 и 160 мкг с частотой применения 1 раз в сут были эквивалентно эффективны по сравнению с плацебо

Рис. 3. Изменения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) в течение 12 нед лечения циклесонидом и будесонидом



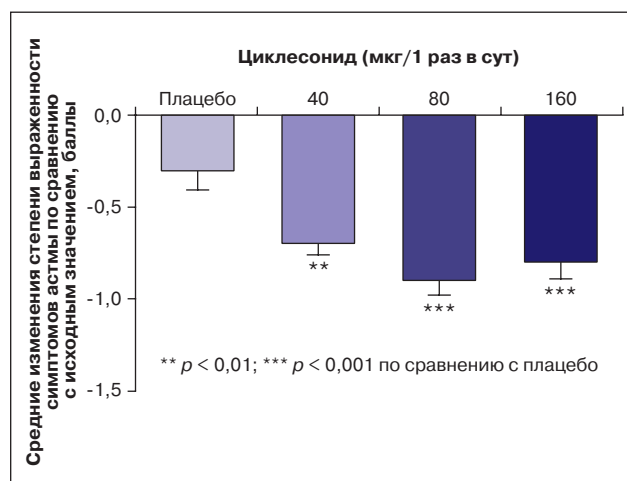
Примечание. Адаптировано из [23].

Рис. 4. Число дней (%) без симптомов астмы и применения препаратов



Примечание. Адаптировано из [23].

Рис. 2. Циклесонид улучшает контроль симптомов астмы у детей



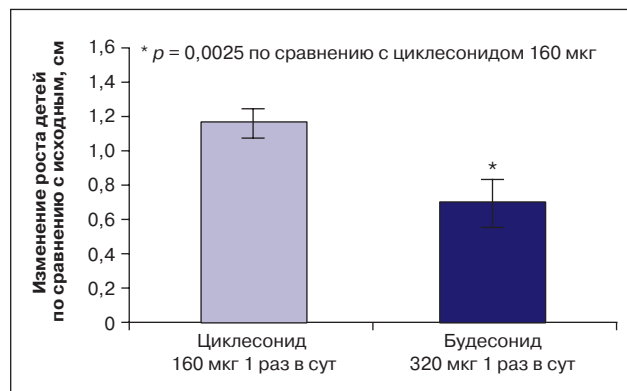
Примечание. Адаптировано из [21].

в улучшении объема форсированного выдоха за первую секунду и симптомов астмы. Также показано, что использование спейсера не оказывает значимого влияния на эффективность и частоту нежелательных явлений при применении циклесонида.

Сравнительную эффективность препарата в дозе 160 мкг/сут (через спейсер) и будесонида 320 мкг/сут (через порошковый ингалятор) изучали в 12-недельном мультицентровом двойном слепом рандомизированном исследовании с параллельными группами у детей в возрасте 6–11 лет (всего 621 ребенок) с персистирующей БА. Циклесонид оказался так же эффективен, как и будесонид, в отношении симптомов астмы, функции легких, потребности в препаратах неотложной помощи и качества жизни пациентов, однако продемонстрировал более высокий профиль безопасности. Он не влиял на суточную секрецию кортизола, достоверно отличаясь по этому показателю от будесонида ($p < 0,0001$), и не оказывал влияния на линейный рост ребенка ($p = 0,0025$) (рис. 3–5) [23].

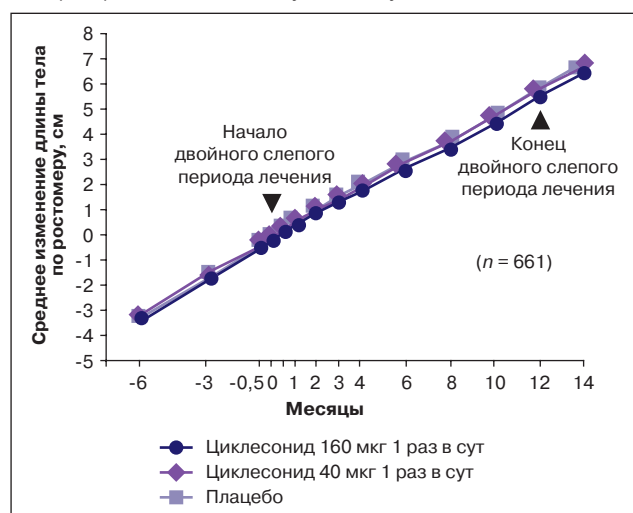
Для оценки влияния циклесонида на рост детей при длительном применении (1 год) было проведено рандо-

Рис. 5. Увеличение роста детей было более выражено в группе циклесонида по сравнению с принимавшими будесонид



Примечание. Адаптировано из [23].

Рис. 6. Влияние циклесонида на рост детей и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему сопоставимо с плацебо



Примечание. Адаптировано из [24].

мизированное мультицентровое двойное слепое плацебоконтролируемое исследование в параллельных группах с участием 661 ребенка в возрасте 5,0–8,5 лет с легкой формой персистирующей БА. Результаты исследования свидетельствуют о том, что длительное (12 мес) применение циклесонида в дозах 40 и 160 мкг однократно не оказывает клинически и статистически значимого влияния на скорость роста детей по сравнению с плацебо (рис. 6) [24].

Таким образом, в арсенале педиатров появился новый экстрамелкодисперсный ингаляционный глюкокортикоид, обладающий высокой местной противовоспалительной активностью и уникальным фармакокинетическим профилем, обуславливающим минимальное число системных и местных побочных эффектов. Применение циклесонида 1 раз в сут позволяет повысить эффективность терапии, качество жизни пациентов и делает препарат предпочтительным в педиатрической практике.

REFERENCES

1. Report Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA. 2011. //www.ginasthma.org.
2. Namazova-Baranova L. S. *Allergiya u detei: ot teorii — k praktike*. [Allergy in children: from theory to practice]. Chapter VIII. Moscow. 2010–2011. Pp. 268–474.
3. Efendiyeva K. E. Influence of different methods of treatment on a quality of life in children with bronchial asthma. *Author's abstract of doctoral thesis*. Moscow. 2005. 107 pp.
4. Halterman J. S., Yoos H. L., Conn K. M. et al. The impact of childhood asthma on parental quality of life. *J. Asthma*. 2004; 41: 645–653.
5. Baranov A. A., Khaitov R. M. *Allergology and immunology*. Clinical recommendations for pediatricians. Moscow. 2011. Pp. 123–124.
6. Brand P. L., Carroll W., Wildhaber J. H. Parent and child perceptions on the impact of asthma: global results from the «Room to Breathe» survey. *Eur. Respir. Society electronic abstract book*. 2009; 785: abs 4438.
7. Barnes P. J., Pedersen S., Busse W. W. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1998; 157: 51–53.
8. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir. Med*. 1997; 91 (Suppl. A): 22–28.
9. Dietzel K., Engelstatter R., Keller A. Ciclesonide: an on-site-activated steroid. *Prog. Respir. Res*. 2001; 31:91–93.
10. Hubner M., Hochhaus G., Derendorf H. Comparative pharmacology, bioavailability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of inhaled glucocorticosteroids. *Immunol. Allergy Clin. North Am*. 2005; 25: 469–488.
11. Derendorf H., Nave R., Drollmann A., Cerasol F., Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur. Respir. J*. 2006; 28: 1042–1050.
12. 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; 18 (6): 390–396.
13. Allen D. B. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol. Metabol. Clin. North. Am*. 1996 (25): 699–717.
14. Levina Yu. G. Clinical-immunological efficacy and safety of combined drugs in treatment of bronchial asthma in children. *Author's abstract of doctoral thesis*. Moscow. 2005. 143 pp.
15. Bisgaard H. Delivery of inhaled medication to children. *J. Asthma*. 1997; 34: 443–467.
16. Lindstroem M. Particles in small airways: mechanisms for deposition and clearance. *Thesis, Stockholm: Karolinska Institute*. 2004. 52 p.
17. Schuepp K. G., Jauernig J., Janssens H. M. et al. In vitro determination of the optimal particle size for nebulised aerosol delivery to infants. *J. Aerosol. Med*. 2005; 18 (2): 225–235.
18. Nenasheva N. M. Ciclesonide (Alvesko) — a new inhalation corticosteroid for treatment of bronchial asthma. *Effective pharmacotherapy*. 2012; 2: pp. 3–14.
19. Torrego Fernandez A., Munoz Cano R. M. Clinical relevance of distal airway involvement in asthma. *Arch. Bronconeumol*. 2011; 47 (Suppl. 2): 17–19.

20. van den Berge M., Ten Hacken N. H., van der Wiel E., Postma D. S. Treatment of the bronchial tree from beginning to end: targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy*. 2013; 68 (1): 16–26.
21. 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.
22. Pedersen S., Potter P., Dachev S., Bosheva M., Kaczmarek J., Springer E., Dunkel J., Engelstatter R. *Respir. Med.* 2010; 104: 1618–1628.
23. von Berg A., Engelstatter R., Minic P., Sreckovic M., Garcia M. L. G., Latos T., Vermeulen J. H., Leichtl S., Hellbardt S., Bethke T. D. Comparison of the efficacy and safety of ciclesonide 160 µg once daily vs. budesonide 400 µg once daily in children with asthma. *Pediatr. Allergy Immunol.* 2007; 18: 391–400.
24. Skoner D. P., Maspero J., Banerji D. and Ciclesonide Pediatric Growth Study Group. Assessment of the long-term safety of inhaled ciclesonide on growth in children with asthma. *Pediatrics*. 2008; 121: 1–14.