

УДК 616.248-085:615.458

Т.Т. НУРПЕЙСОВ, Г.З. АБДУШУКУРОВА, Т. НУРПЕЙСОВ, А.А. АВДУГАЛИЕВА, Б.Е. ЕСИМОВА

Научно-исследовательский институт кардиологии и внутренних болезней, г. Алматы

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ ИНГАЛЯЦИОННЫХ СРЕДСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ



Нурпейсов Т.Т.

*Пациенты с БА нуждаются в дорогостоящих эффективных современных лекарственных препаратах. В настоящее время в практику аллерголога и пульмонолога вошла новая топическая форма МФ – Асманекс® с многодозным порошковым ингалятором Твистхейлер. Уже к 2013 г. этот ИГКС, содержащий мометазона фуруат, для лечения БА был зарегистрирован в 40 странах мира. Мометазона фуруат может оказаться полезным для лечения персистирующей астмы любой степени тяжести. Для легкой, среднетяжелой астмы – оптимальная стартовая монотерапия, но не менее перспективно его использование для плохо контролируемой астмы. Асманекс Твистхейлер, может использоваться 1 или 2 раза в день в поддерживающем лечении БА (как стартовая терапия или добавление к терапии комбинированными препаратами). Являясь более современным препаратом, мометазона фуруат составляет достойную конкуренцию более старым молекулам и позволяет достичь лучшего результата меньшими дозами и большей степенью безопасности.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, ингаляционные кортикостероиды, Асманекс® Твистхейлер, мометазона фуруат, противовоспалительная терапия.

Симптомы бронхиальной астмы (БА) могут варьировать от умеренных до тяжелых в зависимости от времени. БА ложится непосильным бременем на пациента, службы здравоохранения и общество в целом. Пациенты с БА нуждаются в дорогостоящих эффективных современных лекарственных препаратах. Прошло более 20 лет после появления первого международного руководства по диагностике и лечению бронхиальной астмы [1]. Казахские врачи уже в 1996 г. имели возможность познакомиться с этим документом и применять его в своей практике. У нас в стране также накоплен опыт создания аналогичных стандартов по лечению БА, ориентированных на отечественные условия и особенности системы здравоохранения бесплатного обеспечения необходимыми препаратами для данной категории пациентов.

В Казахстане за последние 20 лет заболеваемость бронхиальной астмой только по официальным данным увеличилась в 2,2 раза [2]. С каждым годом количество хронических больных, особенно впервые обратившихся за медицинской помощью, продолжает неуклонно расти по всем возрастным группам: дети, подростки и взрослое население. По самым ориентировочным подсчетам число больных, обратившихся в лечебные учреждения по поводу бронхиальной астмы, возрастает ежегодно на 7-8%. Заболеваемость, выявляемая при медицинских осмотрах, превышает уровень заболеваемости по обращаемости, в среднем по республике, в 3 раза, при этом отмечается тенденция к ежегодному росту аллергической патологии верхних дыхательных путей [3].

Низкая приверженность назначенному лечению является одной из основных причин неудовлетворительного контроля бронхиальной астмы, повышенного риска развития обострения, госпитализаций по поводу бронхиальной астмы и низкого качества жизни больных. Появление молекул ИГКС, позволяющих применять их один раз в день с помощью современных ингаляционных устройств, способствует опти-

мизации терапии БА с позиции пациента и врача, приводя к повышению приверженности больных лечению.

Всем известно, что ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) являются препаратами первого выбора в базисной терапии бронхиальной астмы (уровень доказательности А), при этом ИГКС в низких и средних дозах редко вызывают побочные эффекты и обладают хорошим соотношением «риск/польза» (уровень доказательности А) [1]. Не вызывает сомнений, что ИГКС обладают гораздо более высоким терапевтическим индексом по сравнению с эквивалентными дозами пероральных глюкокортикостероидов (ГКС) и намного безопаснее последних, благодаря низкой системной биодоступности. На сегодняшний день в Республике Казахстан присутствуют различные по степени эффективности и безопасности ИГКС. Препараты с низкой биодоступностью являются более предпочтительными. Молекула мометазона фуруата (МФ) хорошо известна и давно успешно используется практикующими врачами для лечения аллергического ринита, риносинусита и полипоза носа в качестве интраназального глюкокортикостероида (Назонекс) и для лечения атопического дерматита (Элоком). В настоящее время в практику аллерголога и пульмонолога вошла новая топическая форма МФ – Асманекс® с многодозным порошковым ингалятором Твистхейлер [4]. Уже к 2013 г. этот ИГКС, содержащий мометазона фуруат, для лечения БА, был зарегистрирован в 40 странах мира [5]. В 2013 г. данный препарат был зарегистрирован и в РК.

МФ – это синтетический гетероциклический 17-членный глюкокортикостероид. В фармакокинетических исследованиях показана его низкая системная биодоступность (<1%) [6]. Связывание с белками плазмы составляет 98%, что обеспечивает отсутствие системных эффектов. Липофильность молекул ИГКС обуславливает проникновение через клеточные мембраны и связывание с глюкокортикоидными рецепторами (ГКР). Липофильность молекулы МФ в 2 раза выше, чем у будесонида [7].

Связь ИГКС с ГКР обеспечивает фармакологические эффекты препарата. Молекула МФ является самой высокоаффинной к ГК- рецепторам, что гарантирует его высокую эффективность. Метаболизм МФ осуществляется при первом прохождении через печень при участии ферментов системы CYP3A4 с образованием неактивного метаболита, который в последующем не определяется в плазме после многократных ингаляций МФ.

Новый для нашей страны ингаляционный препарат тем не менее имеет достаточную доказательную базу, основанную на большом количестве клинических исследований, проведенных и проводимых во всем мире [6, 7, 8], что подтверждено его включением в ведущие международные клинические рекомендации. Монотерапия Асманексом® показана пациентам с персистирующей бронхиальной астмой (II-III ступени терапии по GINA) и выраженным эозинофильным воспалением (высокий уровень эозинофилии крови и мокроты), по крайней мере, максимальный эффект от монотерапии ИГКС быстрее проявится именно у этой категории больных. МФ был изучен в отдельном исследовании, проведенном в Великобритании, при неэозинофильной БА, которая может быть резистентной к ИГКС. В сравнении с плацебо при 8-недельной ингаляционной терапии МФ произошло улучшение результата теста с метакхолином и улучшение качества жизни, связанного с БА неэозинофильной природы [8].

Многочисленные исследования показали высокую роль устройств доставки ингаляционных препаратов в легкие в обеспечении безопасности, эффективности и комплаенса. Мометазона фуруат доставляется в нижние дыхательные пути больных БА с помощью дозированного порошкового ингалятора Твистхейлера, который прост в применении. Твистхейлер обеспечивает исключительную простоту и удобство применения и не требует от пациента никаких навыков [9].

Мометазона фуруат может оказаться полезным для лечения персистирующей астмы любой степени тяжести. Для легкой, среднетяжелой астмы – оптимальная стартовая монотерапия, но не менее перспективно его использование для плохо контролируемой астмы. Примечательно, что в исследовании, изучавшем эффективность однократного применения двух доз мометазона фуруата по сравнению с плацебо, был показан практически одинаковый рост ОФВ1 у больных, получавших 200 и 400 мкг мометазона фуруата (14,8% и 14,2%), на фоне плацебо – 2,5%. Вместе с тем утренняя ПСВ была значимо выше у пациентов, получавших 400 мкг, но не 200 мкг мометазона фуруата, при сравнении с плацебо.

Авторы делают заключение, что 400 мкг должны быть стартовой дозой у пациентов с персистирующими неконтролируемыми симптомами легкой БА с возможным последующим переходом на 200 мкг мометазона фуруата [10]. Аллергологи из Калифорнии в 2006 г. опубликовали метаанализ 57 исследований, посвященных лечению БА с помощью МФ. Проведенные рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) показали, что МФ-ДПИ, назначенный в вечернее время один раз в сутки (200 или 400 мкг), был эффективен у больных БА легкого и среднетяжелого течения, которые ранее получали только

короткодействующие бета-2-агонисты (КДБА) или находились на поддерживающей терапии другими ИГКС. У больных с БА тяжелого течения МФ-ДПИ в дозе 400 мкг 2 раза в сутки позволял отказаться от применения или значительно снижал дозу системных глюкокортикостероидов при улучшении функции легких, симптомов БА и качества жизни [11].

Известно, что приверженность терапии ИГКС составляет приблизительно 50%, то есть большинство пациентов принимают лишь половину от предписанных доз ИГКС. Особенно низкая приверженность противоастматической терапии отмечается среди подростков и молодых людей [12].

Опрос 517 больных БА разного возраста показал, что 60% подростков в возрасте 14-18 лет отметили плохую приверженность терапии БА. В группе 19–50-летних пациентов плохую приверженность лечению отметили 40%, а среди 51–65-летних пациентов таковых оказалось лишь 17% [13]. Режим терапии, связанный с частым применением противоастматических препаратов, существенно снижает приверженность лечению [14]. Большинство пациентов предпочитают режим однократного применения препарата для контроля БА по сравнению с приемом 2 раза в день [15]. Режим однократного применения препарата Асманекс® Твистхейлер проявил очевидные преимущества в отношении увеличения приверженности больных, что было показано в нескольких клинических исследованиях, в том числе среди подростков.

Большое значение имеет проблема замещения пероральных кортикостероидов на ингаляционные. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании определялась эффективность МФ-ДПИ для снижения потребности в оральных кортикостероидах у зависящих от стероидов пациентов с тяжелой персистирующей астмой. Возраст пациентов составлял  $\geq 12$  лет с тяжелой персистирующей астмой, требующей применения оральных кортикостероидов каждый день или через день в течение  $\geq 5$  из 6 месяцев до начала участия. Во время включения в исследование 87% пациентов принимали ингаляционные кортикостероиды (ИГКС). МФ-ДПИ устранял или снижал потребность в оральном преднизолоне. Первичной конечной точкой являлось процентное изменение суточной потребности в преднизолоне относительно исходного состояния на конец исследования для этапа двойного слепого лечения.

При достижении конечной точки исследования доза преднизолона снижалась относительно исходного состояния на 46% в группе, принимавшей МФ-ДПИ 400 мкг два раза в день. В противоположность этому в группе, получавшей плацебо, суточная потребность в оральном преднизолоне выросла на 164,4% ( $P < 0,01$ ).

Использование орального преднизолона прекращено у 40% пациентов, снижено у 20% (снижение менее чем на 50%) и снижено на 22% (снижение не менее чем на 50%) у пациентов, получавших 400 мкг два раза в день, в то время как у 60% пациентов, получавших плацебо, потребление увеличилось [16].

Был проведен метаанализ 18 рандомизированных двойных слепых клинических исследований сравнения эффективности ИГКС и плацебо у пациентов с персисти-

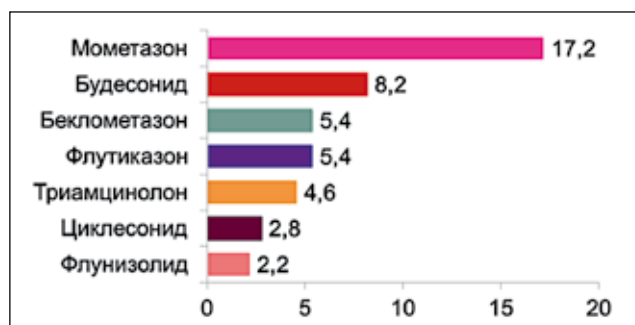


Рисунок 1 – Отношение шансов достижения отмены терапии пероральным КС у пациентов с персистирующей БА в группах ИГКС по сравнению с плацебо

рующей БА, зависящих от пероральной кортикостероидной терапии (оценка возможности отмены/снижения дозы КС), 27 пар сравнений (различные дозы ИГКС vs. плацебо), 996 пациентов в группах активной терапии, 560 пациентов в группе плацебо [17].

В результате было отмечено, что все ИГКС превосходят плацебо в отношении достижения отмены пероральных кортикостероидов. Отношение шансов при этом наиболее высокое у мометазона фууроата (рис. 1).

**Исследование безопасности.** Мометазона фууроат в дозированном порошковом ингаляторе (МФ-ДПИ) оценили в 21 рандомизированном двойном слепом активном и плацебо-контролируемом исследовании у взрослых с БА. Использование МФ-ДПИ у пациентов, предварительно лечившихся ДДБА, другими ИГКС, оральными кортикостероидами, доказало эффективность МФ-ДПИ у этих больных. Результаты объединенного анализа 10 клинических исследований и 3 долговременных исследований по безопасности показали, что МФ-ДПИ хорошо переносится с минимальными побочными эффектами [16]. Шесть клинических исследований, законченных у детей с рекомендованными дозами МФ-ДПИ, показали, что пациенты, предварительно получавшие дважды в день лечение другими ИГКС, имели лучшие показатели легочной функции, качества жизни, обусловленного здоровьем, и меньшую потребность в использовании других медикаментов. Одновременно было зафиксировано отсутствие влияния на скорость роста и состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) [18].

Таким образом, современные ИГКС являются безопасными и эффективными препаратами для лечения бронхиальной астмы, в том числе одно из самых последних достижений фармакологии – Асманекс Твистхейлер, содержащий мометазона фууроат. Данный препарат может использоваться 1 или 2 раза в день в поддерживающем лечении БА (как стартовая терапия или добавление к терапии комбинированными препаратами). К сожалению, новизна данного препарата и пока недостаточное количество исследований не позволяют назначать данный препарат у беременных и кормящих, а также детей до 12 лет. Тем не менее, являясь более современным препаратом, мометазона фууроат составляет достойную конкуренцию более старым молекулам и позволяет достичь лучшего результата меньшими дозами и большей степенью безопасности.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Global Initiative for Asthma (GINA), WHO 2013 ([www.ginasthma.org](http://www.ginasthma.org))
- 2 Бармагамбетова А.Т. Организация медицинской помощи больным с бронхиальной астмой // Вестник КазНМУ. – 15 марта 2013: [www.kazmnu.kz](http://www.kazmnu.kz)
- 3 Статистический сборник «Здоровье населения Республики Казахстан и деятельность медицинских организаций в 2013 г.». – Астана, 2014. – 356 с.
- 4 Инструкция по медицинскому применению Аманекс®: [www.pharmprice.kz](http://www.pharmprice.kz)
- 5 Визель А.А., Визель И.Ю. Мометазона фууроат в лечении больных бронхиальной астмой // Эффективная Фармакотерапия. Пульмонология и оториноларингология. – 2014. – №2
- 6 Tan R.A., Corren J. Mometasone furoate in the management of asthma: a review // Clin. Risk Manag. – 2008. – Vol. 4, N.6. – P. 1201-1208
- 7 Miller-Larsson A., Axelsson B.-O., Brattsand R. et al. Relative lipophilicity of budesonide, fluticasone propionate, mometasone furoate, and ciclesonide. Preference of variable lipophilicity in airways versus systemic compartment // Am. J. Respir. Crit Care Med. – 2003. – Vol. 167. – Suppl. 7. Abstract A773
- 8 Xianzhi Zhang, Eeva Moilanen, Ian M. Adcock Divergent effect of mometasone on human eosinophil and neutrophil apoptosis // Life Sci. – 2002. – Vol. 71(13). – P. 1523-1534
- 9 Белевский А.С. Современная терапия бронхиальной астмы, шаг вперед // Астма и аллергия. – 2013. – №1
- 10 Nayak A.S., Banov C., Corren J. et al. Once-daily mometasone furoate dry powder inhaler in the treatment of patients with persistent asthma // Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2000. – Vol. 84, N.4. – P. 417-424
- 11 Ricardo A Tan, Jonathan Corren. Mometasone furoate in the management of asthma: A review. Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2008. – Vol. 4(6). – P. 1201-1208
- 12 Adams R.J., Fuhlbrigge A., Guilbert T. et al. Inadequate use of asthma medication in the United States: results of the asthma in America national population survey // J. Allergy Clin. Immunol. – 2002. – Vol. 110, N.1. – P. 58-64
- 13 Haughney J., Barnes G., Partridge M. et al. The Living & Breathing Study: a study of patients' views of asthma and its treatment // Prim. Care Respir. J. – 2004. – Vol. 13, N.1. – P. 28-35
- 14 Cochrane G.M., Horne R., Chanez P. Compliance in asthma // Respir. Med. – 1999. – Vol. 93, N.11. – P. 763-769
- 15 Venables T.L., Addlestone M.B., Smithers A.J. et al. A comparison of the efficacy and patient acceptability of once daily budesonide via Turbuhaler and twice daily fluticasone propionate via disc-inhaler at an equal daily dose 400 mcg in adult asthmatics // Br. J. Clin. Res. – 1996. – Vol. 7. – P. 15-32
- 16 Fish JE с соавт. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone requirements while improving respiratory function and health-related quality of life in patients with severe persistent asthma // J Allergy Clin Immunol. – 2000. – Vol. 106. – P. 852-860
- 17 Anwar K. Abdullah, MD, and Salman Khan, MD. Relative oral corticosteroid-sparing effect of 7 inhaled corticosteroids in chronic asthma: a meta-analysis // Ann Allergy Asthma Immunol. – 2008. – Vol. 101. – P. 74-81

18 Kosoglou T, Cutler DL, Staudinger H, Herron JM. Once-daily evening dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler does not adversely affect the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // Chest. – 2010. – Vol. 137(1). – P. 115-121

**Т Ұ Ж Ы Р Ы М**

**Т.Т. НҰРПЕЙІСОВ, Г.З. АБДУШҰКІРОВА, Т. НҰРПЕЙІСОВ, А.А. АВДУҒАЛИЕВА, Б.Е. ЕСІМОВА**

*Кардиология және ішкі аурулар ғылыми-зерттеу институты, Алматы қ.*

**БРОНХ ДЕМІКПЕСІН ЕМДЕУ ҮШІН ҚАЗІРГІ ЗАМАНҒЫ ИНГАЛЯЦИЯЛЫҚ ҚҰРАЛДАРДЫҢ ТИІМДІЛІГІ ЖӘНЕ ҚАУІПСІЗДІГІ**

БД бар емделушілер қымбат тұратын тиімді заманға сай дәрілік препараттарға мұқтаж. Қазіргі таңда аллерголог және пульмонолог дәрігерлердің тәжірибесіне МФ жаңа жергілікті үлгісі кірді – Асманекс® көпмөлшерлі ұнтақты Твистхейлер ингаляторымен. 2013 жылы құрамында мометазона фуоат бар бұл ИГКС, БД емдеу үшін әлемнің 40 елінде тіркелді. Мометазона фуоат ауыртпалығы кез-келген деңгейдегі демікпені емдеу үшін пайдалы болуы мүмкін. Жеңіл, орташа ауыртпалы демікпе үшін – оңтайлы бастапқы монотерапия, бірақ бақылануы нашар демікпе үшін пайдалану перспективалық. Асманекс Твистхейлер БД емдеуде күніне 1 немесе 2 рет пайдаланыла алады (бастапқы терапия немесе біріктірілген дәрілермен терапияға қосу ретінде). Заманға сай дәрі бола тұра, мометазона фуоат ескі молекулаларға лайықты бәсекелес бола алады және

мөлшері аз, қауіпсіздігі жоғары бола тұра жақсы нәтижелерге қол жеткізуге мүмкіндік береді.

**Негізгі сөздер:** бронх демікпесі, ингаляциялық кортикостероидтар, Асманекс® Твистхейлер, мометазна фуоат, қабынуға қарсы терапия.

**S U M M A R Y**

**T.T. NURPEISOV, G.Z. ABDUSHUKUROVA, T. NURPEISOV, A.A. AVDUGALIYEVA, B.YE. YESIMOVA**

*The Scientific Research Institute of Cardiology and Internal Diseases, Almaty c.*

**THE EFFICACY AND SAFETY OF MODERN INHALATION AGENTS FOR THE TREATMENT OF BRONCHIAL ASTHMA**

Patients with BA need for expensive effective modern drugs.

Currently, the new topical form of MF – Asmanex® with the multi-dose dry powder inhaler – Twisthaler has entered the practice of the allergist and pulmonologist. This IGCS containing mometasone furoate for the treatment of BA was already registered in 40 countries of the world by 2013. Mometasone furoate may be useful for the treatment of persistent asthma of any severity. The optimal starting monotherapy is used for mild, moderate asthma, however, its use for poorly controlled asthma is not less promising. Asmanex Twisthaler may be used once or twice a day in the supporting therapy of BA (as an initial treatment or addition to the treatment with combined drugs). Being more modern drug, mometasone furoate is a worthy competition to the older molecules and it allows achieving better results with lower doses and a higher degree of safety.

**Key words:** bronchial asthma, inhaled corticosteroids, Asmanex® Twisthaler, mometasone furoate, anti-inflammatory therapy.

Настоящая информация предоставлена компанией MSD в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту(ам), может не совпадать с Инструкцией по медицинскому применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации до назначения

MSD не рекомендует использовать продукцию для целей, отличных от описанных в инструкции по использованию.

RESP-1134960-0000

Материал одобрен к распространению октябрь 2014

Материал годен до сентября 2019.