



ГБОУ ВПО
«Казанский
государственный
медицинский
университет»
Минздрава России

Мометазона фуруат в лечении больных бронхиальной астмой

А.А. Визель, И.Ю. Визель

Адрес для переписки: Александр Андреевич Визель, lordara@inbox.ru

В обзоре представлена доказательная база эффективности и безопасности нового ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) мометазона фуруата с инновационной системой доставки Твистхейлер. Проанализированы данные исследований эффективности мометазона фуруата в сравнении с плацебо и другими ИГКС при бронхиальной астме у взрослых и детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, мометазона фуруат

Мометазона фуруат (МФ) – высокоаффинный топический глюкокортикостероид – хорошо известен российским врачам разных специальностей. Им пользуются дерматологи и аллергологи в виде крема, мази и лосьона Элоком (зарегистрированы в России в 2008 и 2009 гг.) для ослабления и ликвидации воспалительных явлений и зуда при дерматозах, поддающихся глюкокортикостероидной терапии, у взрослых и детей в возрасте от 2 лет. Другая топическая форма мометазона – назальный дозированный спрей Назонекс (зарегистрирован в 2009 г.) – показана при сезонном круглогодичном аллергическом рините у взрослых и детей старше 2 лет, при синуситах у взрослых и детей

старше 12 лет (в составе комбинированной терапии), а также при полипозе носа. МФ, назначенный внутрь в дозе 200 мкг в течение 2 месяцев, эффективен при лечении эозинофильного эзофагита, что было показано в пилотном исследовании [1].

В настоящее время в практику пульмонолога и аллерголога вошла новая топическая форма МФ – Асманекс с многодозным порошковым ингалятором Твистхейлер [2]. К 2011 г. мометазона фуруат для лечения БА был зарегистрирован в 40 странах мира, причем в США в 2005 г. его применение было разрешено у пациентов с 12 лет, а с 2008 г. – с 4 лет [3].

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) на сегодняшний день считаются основными проти-

вовоспалительными препаратами для контроля течения бронхиальной астмы (БА). Эта позиция изложена в отечественных национальных рекомендациях для взрослых и детей, в международной инициативе GINA 2011 (Global Initiative for Asthma – Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой) [4], в рекомендациях международной группы экспертов EPR (Expert Panel Report) и Национальной программе США по обучению пациентов с БА и профилактике БА (National Asthma Education and Prevention Program, NAEPP). В настоящее время при БА рекомендуются беклометазона дипропионат, будесонид, флунизолит, триамцинолона ацетонид, флутиказона пропионат, циклесонид и мометазона фуруат. На основании данных о сравнительной эффективности препаратов эксперты разработали таблицу эквивалентных доз ИГКС, пример которой для взрослых мы приводим в этой статье (таблица) [4].

Исследования МФ у взрослых

Препарат имеет достаточную доказательную базу, основанную на большом количестве клинических исследований, часть из которых включена в настоящий обзор. Отметим, что в исследованиях



МФ применяли в дозирующем аэрозольном ингаляторе (ДАИ) и порошковом ингаляторе (ДПИ), один и два раза в день, в сравнении и в сочетании с другими препаратами.

Аллергологи из Калифорнии в 2006 г. опубликовали обзор 57 публикаций, 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 [5, 6]. Было сделано заключение о том, что МФ обеспечивает врачей первичного звена и специалистов безопасным, эффективным и удобным препаратом для лечения БА [6].

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 метахолином и улучшение качества жизни, связанного с БА неэозинофильной природы [7].

Американские исследователи обобщили результаты двух 12-недельных РКИ МФ-ДПИ при применении вечером 400 мкг один раз в сутки (286 больных) и 200 мкг два раза в сутки (400 больных) у пациентов, которые ранее получали ИГКС. МФ-ДПИ в суточной дозе 400 мкг (за 1 или 2 ингаляции) приводил к достоверному улучшению качества жизни у больных с персистирующей БА [8].

Новозеландские исследователи провели метаанализ 2533 случаев

Таблица. Рассчитанные эквивалентные суточные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов у взрослых[†]

Препарат	Низкие суточные дозы, мкг	Средние суточные дозы, мкг	Высокие суточные дозы, мкг [‡]
Беклометазона дипропионат			
▪ ХФУ	100–250	> 500–1000	> 1000–2000
▪ ГФА	200–500	> 250–500	> 500–1000
Будесонид*	200–400	> 400–800	> 800–1600
Циклесонид*	80–160	> 160–320	> 320–1280
Флунизолид	500–1000	> 1000–2000	> 2000
Флутиказон	100–250	> 250–500	> 500–1000
Мометазона фураат*	200–400	> 400–800	> 800–1200
Триамцинолона ацетонид	400–1000	> 1000–2000	> 2000

ХФУ – хлорфторуглерод, ГФА – гидрофторалканы.

[†] Сопоставления препаратов основаны на данных об их сравнительной эффективности.

[‡] Пациенты, которым, по мнению врача, показаны высокие дозы препаратов (за исключением коротких курсов высокодозной терапии), должны быть направлены к специалисту для подбора замены такой терапии адекватными комбинациями поддерживающих препаратов. Максимальные рекомендуемые дозы определены произвольно, но их длительное применение сопровождается повышенным риском системных побочных эффектов.

* Зарегистрированы для применения один раз в сутки у пациентов с легким течением бронхиальной астмы.

БА из 9 исследований и оценили эффективность применения МФ один раз в день и в зависимости от дозы МФ у больных БА. Не было выявлено преимуществ двукратного дозирования МФ перед однократным (с разницей в пулах в 0,02 л, 95% доверительный интервал (ДИ) (-0,06)–(-0,10)) в отношении изменения объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) по сравнению с исходным значением. Увеличение ОФВ₁ при применении дозы 400 мкг было более выраженным, чем при применении 200 мкг, с разницей между пулами в 0,09 л (95% ДИ 0,04–0,13) [9].

В Финляндии было проведено 8-недельное рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое исследование применения 400 мкг МФ один раз в сутки, в которое было включено 144 пациента с симптомами со стороны нижних дыхательных путей, указывающих на БА. По сравнению с плацебо применение МФ привело к улучшению утренних симптомов к 8-й неделе. Утренняя и вечерняя пиковая скорость выдоха (ПСВ) после применения МФ увеличилась в сравнении с плацебо, одновременно умень-

шались количество эозинофилов и уровень эозинофильного катионного белка в индуцированной мокроте [10].

Сопоставление с другими ИГКС

Входящий в практику новый препарат обязательно должен быть как минимум не хуже аналогов. Влияние 400 мкг МФ-ДПИ 1 раз в день на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему сопоставляли с влиянием при использовании ДАИ беклометазона дипропионата (БД-ДАИ) 2 раза в день. Среднее снижение относительно исходных значений площади под кривой 24-часовой концентрации кортизола сыворотки крови АUC(0–24) у получавших МФ-ДПИ было достоверно ниже в сравнении с БД-ДАИ, доставленного как с помощью фреонового, так и бесфреоновое ДАИ. Отмечена тенденция к более высоким значениям утренней и вечерней ПСВ у пациентов, получавших МФ-ДПИ, в сравнении с БД-ДАИ. Авторы сделали заключение о том, что МФ-ДПИ в меньшей степени влияет на уровень кортизола крови, чем БД-ДАИ в виде фреоновое или бесфреоновое ингалятора [11].



Аналитики из Нью-Йорка (США) провели ретроспективный анализ лечения 1273 больных БА легкого течения в возрасте от 12 до 65 лет с применением МФ-ДПИ и БД-ДАИ за период 2005–2008 гг. Мультивариантный анализ показал, что в когорте, получавшей МФ-ДПИ, исходы были лучше, чем среди получавших БД-ДАИ, включая лучшую приверженность лечению (29,5% против 20,2% соответственно, $p < 0,001$), меньшую частоту обострений (в среднем 0,12 против 0,19, $p = 0,002$) и снижение потребления баллончиков КДБА (в среднем 0,9 против 1,1 соответственно, $p < 0,001$) [12].

Во Франции было проведено многоцентровое РКИ, в котором в 4 группах сопоставили эффекты МФ-ДПИ (100, 200 и 400 мкг 2 раза в день) и будесонида Турбухалер 400 мкг 2 раза в день при их применении в течение 12 недель. Изменения ОФВ₁ были достоверно более выражены ($p < 0,05$) при применении МФ 200 и 400 мкг 2 раза в день, чем будесонида. Достоверные преимущества МФ 200 и 400 мкг были установлены и по таким параметрам, как результаты пикфлоуметрии, симптомы БА и частота применения КДБА. Эффективность МФ-ДПИ 200 мкг 2 раза в день была сопоставима с эффективностью будесонида Турбухалера 400 мкг 2 раза в день. Частота развития кандидоза полости рта была не выше 3% в каждой из групп. Все режимы лечения переносились хорошо [13].

Аллергологи из Калифорнии провели сравнение эффективности и безопасности ингаляций МФ-ДПИ один раз в сутки и однократной ингаляции через ДПИ будесонида и плацебо при лечении 262 больных персистирующей БА среднетяжелого течения, применявших ранее ИГКС 2 раза в день. Процент прироста ОФВ₁ к конечной точке исследования был достоверно выше ($p < 0,01$) при применении МФ-ДПИ 440 мкг (8,9%), чем при лечении будесонидом-ДПИ 400 мкг (2,1%) или плацебо (-3,9%). МФ-ДПИ имел также статистически значимые

преимущества в отношении утренней и вечерней ПСВ, частоты применения КДБА альбутерола, количества дней без симптомов БА и оцененного врачами ответа на лечение в сравнении с будесонидом и плацебо ($p < 0,05$). Оба вида активной терапии переносились хорошо [14].

В Великобритании было проведено 8-недельное РКИ, в котором сопоставляли эффективность и безопасность 400 мкг МФ-ДПИ в вечернее время и ДАИ флутиказона пропионата (ФП) 2 раза в день по 125 мкг у 167 взрослых и подростков, ранее получавших ФП. Улучшение ОФВ₁ было отмечено на втором визите в обеих группах. Это улучшение сохранялось спустя 4 и 8 недель. Средний процент изменений ОФВ₁ в конечной точке в сравнении с исходной был 4,58% при применении МФ-ДПИ и 6,98% – ФП-ДАИ ($p = 0,35$). В конечной точке клиническое улучшение состояния в группе терапии МФ-ДПИ врачи отметили у 62% пациентов, а в группе ФП – у 47% пациентов ($p = 0,007$). Среди больных, получавших МФ-ДПИ, 24,8% отметили, что ингалятор им понравился, а среди использовавших ФП-ДАИ – 22,4% ($p = 0,01$). Оба типа лечения больные переносили хорошо [15].

Аналитики из Нью-Йорка (США) оценили приверженность терапии и уровень контроля БА при сравнении МФ-ДПИ один раз в сутки с ФП два раза в сутки у подростков и молодых взрослых пациентов (12–25 лет) в течение 2005–2008 гг. Пациенты в анализе были отобраны в две соответствующие по исходным показателям приверженности группы в соотношении 1:1. После выравнивания по основным критериям в подгруппах (по 692 пациента в каждой, средний возраст 16 лет) приверженность лечению оценивали по количеству отпущенных по рецепту препаратов и числу дней приема препарата. В обоих случаях приверженность терапии была достоверно выше среди получавших МФ-ДПИ в сравнении с ФП – 23,5% против 14,5% ($p < 0,0001$)

и 2,7 против 1,91 ($p < 0,0001$) соответственно. Среднее количество баллончиков КДБА было достоверно меньше среди применявших МФ-ДПИ, чем ФП (1,04 против 1,40; $p < 0,0001$). В то же время не отмечено достоверной разницы по числу обострений БА. Был сделан вывод о том, что у подростков и молодых взрослых применение МФ-ДПИ сопровождается более высокими показателями приверженности терапии и связано с меньшей частотой использования КДБА, чем при применении ФП [16].

Исследователи из Огайо (США) отметили, что вопреки рекомендациям NAEPР, согласно которым монотерапия малыми дозами ИГКС является наиболее приемлемой для больных с легкой персистирующей БА, многие больные получают комбинации длительно действующих бета-2-агонистов (ДДБА) и ИГКС. Был проведен ретроспективный анализ баз данных пациентов за 365 дней. После выравнивания были проанализированы 2 когорты пациентов (по 4094 в каждой): получавших МФ или комбинацию «ФП + салметерол» (С/ФП). Оказалось, что на получавших МФ было произведено меньше расходов, чем на получавших С/ФП (2136 против 2315 долл. США соответственно; $p < 0,001$), в группе МФ были ниже фармацевтические затраты (727 против 925 долл. США соответственно; $p < 0,0001$), было меньше обострений (0,14 против 0,16; $p = 0,0306$), было потрачено меньше упаковок КДБА (0,9 против 1,0; $p < 0,0001$), была выше приверженность лечению, измеренная по количеству отпущенных по рецепту препаратов (3,0 против 2,8; $p < 0,0001$). Связанные с астмой госпитальные затраты, внебольничные затраты, приверженность, измеренная по количеству дней, в которые больные получали лечение, не различались между группами. Несмотря на то что в исследовании не анализировались данные по дополнительной терапии ИГКС и ИГКС/ДДБА, не участвовали дети, а также присутствовали ограничения, связанные с ретро-



спективным анализом базы данных, в целом работа показала, что применение МФ может быть более рентабельным, чем использование С/ФП, при лечении БА легкого течения. Авторы подчеркнули, что для достижения эффективнос-

ти и рентабельности лечения БА важно следовать национальным рекомендациям, в которых отдано предпочтение монотерапии ИГКС при лечении персистирующей БА легкого течения [17]. Одним из таких препаратов является ингаля-

ционный глюкокортикостероид мометазона фуруат с новой совершенной доставкой – Твистхейлер, недавно пополнивший арсенал отечественных пульмонологов, аллергологов, терапевтов и педиатров. 

Литература

1. Bergquist H., Larsson H., Johansson L. et al. Dysphagia and quality of life may improve with mometasone treatment in patients with eosinophilic esophagitis: a pilot study // *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2011. Vol. 145. № 4. P. 551–556.
2. Tan R.A., Corren J. Mometasone furoate in the management of asthma: a review // *Ther. Clin. Risk Manag.* 2008. Vol. 4. № 6. P. 1201–1208.
3. Fausnight T.B., Craig T.J. Mometasone furoate dry powder inhaler for the treatment of asthma // *Expert. Opin. Pharmacother.* 2011. Vol. 12. № 17. P. 2707–2712.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы (пересмотр 2011 г.) / под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012. 108 с.
5. Karpel J.P., Nayak A., Lumry W. et al. Inhaled mometasone furoate reduces oral prednisone usage and improves lung function in severe persistent asthma // *Respir. Med.* 2007. Vol. 101. № 3. P. 628–637.
6. Meltzer E.O., Wenzel S. The efficacy and safety of mometasone furoate delivered via a dry powder inhaler for the treatment of asthma // *J. Asthma.* 2006. Vol. 43. № 10. P. 765–772.
7. Berry M., Morgan A., Shaw D.E. et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma // *Thorax.* 2007. Vol. 62. № 12. P. 1043–1049.
8. Karpel J., D'urzo A., Lockey R.F. Inhaled mometasone furoate improves health-related quality of life in patients with persistent asthma // *J. Asthma.* 2008. Vol. 45. № 9. P. 747–753.
9. Hart K., Weatherall M., Shirtcliffe P. et al. Frequency of dosing and comparative doses of mometasone furoate: a meta-analysis // *Respirology.* 2009. Vol. 14. № 8. P. 1166–1172.
10. Ryttilä P., Ghaly L., Varghese S. et al. Treatment with inhaled steroids in patients with symptoms suggestive of asthma but with normal lung function // *Eur. Respir. J.* 2008. Vol. 32. № 4. P. 989–996.
11. Chrousos G.P., Ghaly L., Shedden A. et al. Effects of mometasone furoate dry powder inhaler and beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane and chlorofluorocarbon on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in asthmatic subjects // *Chest.* 2005. Vol. 128. № 1. P. 70–77.
12. Friedman H.S., Urdaneta E., McLaughlin J.M. et al. Mometasone furoate versus beclomethasone dipropionate: effectiveness in patients with mild asthma // *Am. J. Manag. Care.* 2010. Vol. 16. № 7. P. e151–e156.
13. Bousquet J., D'Urzo A., Hebert J. et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler to budesonide Turbuhaler // *Eur. Respir. J.* 2000. Vol. 16. № 5. P. 808–816.
14. Corren J., Berkowitz R., Murray J.J. et al. Comparison of once-daily mometasone furoate versus once-daily budesonide in patients with moderate persistent asthma // *Int. J. Clin. Pract.* 2003. Vol. 57. № 7. P. 567–572.
15. Wardlaw A., Larivee P., Eller J. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate dry powder inhaler vs fluticasone propionate metered-dose inhaler in asthma subjects previously using fluticasone propionate // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2004. Vol. 93. № 1. P. 49–55.
16. Friedman H.S., Navaratnam P., McLaughlin J. Adherence and asthma control with mometasone furoate versus fluticasone propionate in adolescents and young adults with mild asthma // *J. Asthma.* 2010. Vol. 47. № 9. P. 994–1000.
17. Navaratnam P., Friedman H.S., Urdaneta E. Mometasone furoate vs fluticasone propionate with salmeterol: multivariate analysis of resource use and asthma-related charges // *Curr. Med. Res. Opin.* 2009. Vol. 25. № 12. P. 2895–2901.

Mometasone furoate for asthma treatment

A.A. Vigel, I.Yu. Vigel

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Kazan State Medical University' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Aleksandr Andreyevich Vigel, lordara@inbox.ru

Evidence-based data on efficacy and safety of the new inhaled corticosteroid (ICS) mometasone furoate administered via the innovative Twisthaler inhaler are presented. The authors analyze the results of studies of mometasone furoate compared with placebo and other ICS in adult and pediatric asthma patients.

Key words: asthma, inhaled corticosteroids, mometasone furoate

пульмонология