



ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»
Минздрава
России, кафедра
клинической
аллергологии

Ингаляционные глюкокортикостероиды с минимальными побочными эффектами и максимальным противовоспалительным действием – залог успеха терапии бронхиальной астмы на современном этапе

Д.С. Фомина

Адрес для переписки: Дарья Сергеевна Фомина, daria_fomina@mail.ru

Автор рассматривает проблему достижения контроля бронхиальной астмы (БА) с позиций клинического фенотипирования и эндотипирования. На примере нового ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС) мометазона фуurato, выпускаемого в виде дозирующего порошкового ингалятора (Асманекс® Твистхейлер®), показано, что назначение низкодозового ингалятора ИГКС с минимальными побочными эффектами, но обладающего максимальным противовоспалительным эффектом, а также отличающегося простотой использования, позволит повысить приверженность пациентов лечению и поддержать контроль БА у пациентов молодого и среднего возраста с неосложненным течением БА и доминирующим эозинофильным типом воспаления.

Ключевые слова: бронхиальная астма, эозинофильное воспаление, комплаентность, ингаляционные глюкокортикостероиды, мометазона фуurato, Асманекс Твистхейлер

Термины «персонализированная медицина» и «персонализированный подход к лечению» пациентов с различными заболеваниями прочно за-

крепились в медицинской литературе последних нескольких лет. Развитие данного направления в диагностике и лечении предполагает, вне зависимости от нозоло-

гии, разработку индивидуальных схем терапии, подбор терапевтических алгоритмов с учетом особенностей течения заболевания у конкретного пациента. Схематично принцип персонализированного подхода к лечению можно представить следующим образом: «пациент – проблема – решение». Современный взгляд на ведение пациентов с бронхиальной астмой не является исключением. Результаты недавних исследований бронхиальной астмы (БА) фокусируются на патофизиологической гетерогенности и клинической многоликости различных форм данного заболевания. Особое место в этой области занимает новое направление – клиническое фенотипирование БА и связанные с ним варианты эндотипирования [1, 2]. Ведущий эксперт по проблеме фенотипирования БА S.E. Wenzel в своих работах дает определение клинического фенотипа БА, который выделяется на основании клинических и анамнестических



характеристик, позволяющих рас-
пределить пациентов по группам
(фенотипировать) с учетом общих,
статистически усредненных функ-
циональных показателей и триг-
герных факторов [3]. Примене-
ние принципа фенотипирования
в клинической практике позволяет
обеспечить индивидуальный под-
ход к ведению пациентов на этапах
динамического наблюдения, вы-
бора терапии и прогнозирования
возможного противовоспалитель-
ного ответа [4]. С точки зрения
успешности терапии важно также
учитывать психологический фeno-
тип пациента, особенно при назна-
чении ингаляционных глюкокор-
тикостероидов (ИГКС).

Согласно международным и оте-
чественным экспертным докумен-
там по лечению БА, у больных БА
с персистирующими симптомами
вне зависимости от степени тя-
жести заболевания препаратами
выбора являются именно ИГКС.
На данный момент ИГКС явля-
ются наиболее эффективными
средствами из всех существующих
препаратов для поддерживающей
терапии БА (уровень доказатель-
ности А), при этом ИГКС в низких
и средних дозах редко вызывают
побочные эффекты и обладают хо-
рошим соотношением «риск/поль-
за» (уровень доказательности А)
(GINA, 2011 – Global Initiative for
Asthma; Глобальная инициатива
по борьбе с астмой). В качестве
терапии “step-up” монопрепараты
ИГКС применяют в случае утраты
контроля БА на фоне ранее назна-
ченной базисной терапии, не со-
державшей ИГКС, или у пациентов,
не получавших ранее базисной
терапии. В качестве “step-down”
терапии монопрепараты ИГКС
назначают в случае достижения
контроля БА на комбинирован-
ной терапии. При среднетяжелой
и тяжелой БА (начиная с III сту-
пени терапии согласно рекомен-
дациям GINA) рационально на-
чинать лечение с фиксированных
комбинаций ИГКС и длительно
действующих бета-2-агонистов
(ДДБА), с последующим «шагом
вниз» к монотерапии ИГКС. Мо-
нотерапия средними и высокими

дозами ИГКС может назначаться
большим со среднетяжелым тече-
нием БА (III ступень терапии со-
гласно рекомендациям GINA) при
нежелательных явлениях, связан-
ных с приемом ДДБА, в том числе
при постоянных и транзиторных
нарушениях сердечного ритма,
внутрисердечной проводимости.
Подобные ограничения чаще
актуальны у пожилых пациентов
и подростков.

За 40-летнюю историю примене-
ния в клинической практике пре-
параты ИГКС прошли несколько
эволюционных этапов:

- увеличение местной противо-
воспалительной активности;
- повышение аффинности и се-
лективности к рецепторам (оп-
ределяет эффективность препа-
рата);
- модификация формы доставки,
что совершенствует способ до-
зирования и повышает привер-
женность пациентов лечению;
- уменьшение биодоступности,
а соответственно, и снижение
вероятности системных побоч-
ных эффектов;
- создание комбинированных
форм.

В целом на примере трансфор-
мации ИГКС можно проследить
основные вехи прогресса в лече-
нии БА. Несмотря на то что ко-
личество пациентов с контроли-
руемой БА возрастает, а арсенал
высокоэффективных лекарствен-
ных средств (включая высокотех-
нологичные разработки прицель-
но действующих молекулярных
таргетных препаратов) пополня-
ется, некоторые проблемы оста-
ются нерешенными [5]. Например,
все еще высока доля пациентов,
у которых не удается достичь кон-
троля заболевания из-за низкого
ответа на терапию ИГКС или его
отсутствия. В большинстве кли-
нических случаев недостижение
адекватного контроля заболева-
ния обусловлено низким уровнем
приверженности пациентов лече-
нию, то есть наблюдается отсут-
ствие сотрудничества и должного
выполнения предписаний и реко-
мендаций врача. Одни пациенты
склонны к самолечению, другие

под влиянием предрассудков стра-
дают стероидофобией и уменьша-
ют дозы и кратность употребления
ИГКС. Между тем, будучи хрони-
ческим заболеванием, БА предпо-
лагает длительное и непрерывное
получение противовоспалитель-
ной терапии.

В связи с вышесказанным при-
ведем пример одного из новых
представителей класса ИГКС –
препарата Асманекс® Твистхей-
лер® (мометазона фуроат, вы-
пускаемый в виде порошкового
ингалятора) [6]. Мометазона фу-
роат – хорошо знакомый врачам
топический глюкокортикостеро-
ид, который широко используется
в терапии аллергического ринита,
полипоза носа и риносинуситов
(препарат Назонекс®), а также
стероидочувствительных заболе-
ваний кожи (препараты Элоком®,
Элоком-С®, Тридерм®). Момета-
зона фуроат для ингаляционного
применения оказывает местное
противовоспалительное действие.
Механизм противоаллергического
и противовоспалительного дейст-
вия мометазона фуроата обуслов-
лен его способностью ингибиро-
вать высвобождение медиаторов
воспаления. *In vitro* мометазона
фуроат существенно ингибирует
высвобождение лейкотриенов
из лейкоцитов. В культурах клеток
мометазона фуроат продемонст-
рировал значительное ингиби-
рование синтеза и высвобожде-
ния интерлейкинов (ИЛ) 1, 5 и 6,
а также фактора некроза опухоли
альфа (ФНО-альфа); он также
чрезвычайно мощно ингибирует
продукцию Th₂-цитокинов,
ИЛ-4 и ИЛ-5 из CD4⁺-Т-клеток
человека. У мометазона фуроата
средство и способность к связы-
ванию с глюкокортикоидными ре-
цепторами человека в 16 раз выше,
чем у дексаметазона, в 7 раз выше,
чем у триамцинолона ацетонида,
в 5 раз выше, чем у будесонида,
и в 1,5 раза выше, чем у флутика-
зона.

Применение препарата Асма-
некс® Твистхейлер® в дозах
от 100 до 800 мкг в сутки улуч-
шает функцию внешнего дыха-
ния (по показателям пиковой



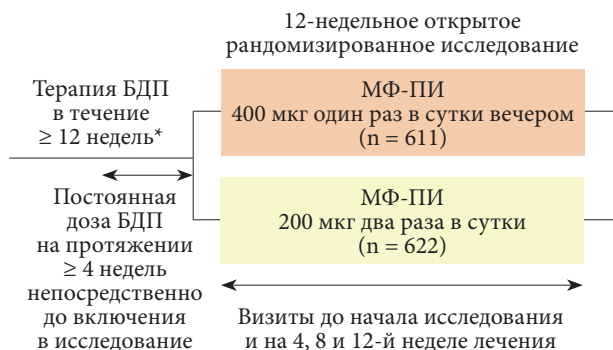
скорости выдоха (ПСВ) и объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФV₁)), приводит к более полному контролю симптомов БА и снижает потребность в применении ингаляционных бета-2-адреномиметиков. У некоторых пациентов улучшение функции дыхания наблюдается уже через 24 часа после начала терапии, однако максимальный эффект обычно достигается не ранее чем через 1–2 недели. Улучшение функции дыхания сохраняется на протяжении всего периода лечения. Возвращаясь к теме приверженности пациентов лечению, обратим внимание на форму выпуска и способ применения препарата

Асманекс® Твистхейлер®, который представляет собой порошок ингалятор, содержащий 60 доз мометазона фууроата. Устройство имеет счетчик доз, что позволяет больному и врачу контролировать прием препарата. Загрузка новой дозы препарата для следующей ингаляции происходит в момент закрытия крышки ингалятора. При этом раздается щелчок, и дисплей счетчика показывает изменение количества доз. К достоинствам Твистхейлера относится простота его использования – пациенту необходимо выполнить всего 3 действия: снять крышку ингалятора – сделать вдох – закрыть крышку до щелчка. Благодаря этому обучение пациентов технике ингаляции не занимает много времени.

Остановимся на еще одном важном аспекте, связанном с проблемой приверженности лечению. Большинство препаратов ИГКС рекомендованы к использованию два раза в сутки. Асманекс® Твистхейлер® может назначаться 1 раз в сутки. Ниже приведены результаты исследований, доказывающие эффективность однократного применения Асманекса Твистхейлера 400 мкг, что коррелирует с улучшением уровня приверженности пациентов лечению (комплаентности). В многоцентровом рандомизированном открытом клиническом исследовании продолжительностью 12 недель у пациентов старше 12 лет, страдающих БА средней и тяжелой степени тяжести, сравнивались режимы применения Асманекса 400 мкг один раз в сутки и 200 мкг два раза в сутки (рис. 1) [7]. Обследование пациентов проводилось исходно (в момент включения в исследование, до начала терапии мометазона фууроатом), а также на 4, 8 и 12-й неделе. COMPLAINTNESS рассчитывалась как число использованных доз (определялось по показателям счетчика в устройстве), умноженное на 100 и поделенное на число назначенных доз. Более высокая комплаентность наблюдалась при использовании препарата один раз в сутки вечером

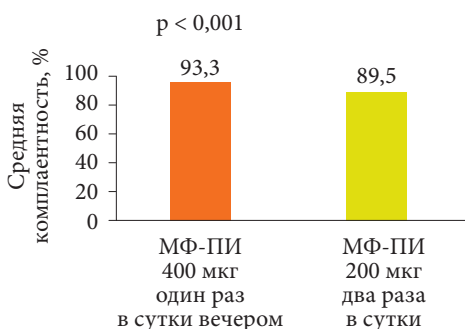
($p < 0,001$). Однократный прием также позволял эффективно купировать дневные и ночные симптомы БА. Следовательно, Асманекс 400 мкг 1 раз в сутки вечером может служить эффективной альтернативой приему ИГКС 2 раза в сутки (рис. 2) [7]. Подчеркнем: это особенно важно у пациентов молодого и среднего возраста в связи с их высокой социальной активностью. Таким образом, создание препаратов с применением один раз в день способствует более высокой приверженности пациентов лечению и позиционируется как один из основных путей повышения эффективности терапии астмы.

Не менее важной задачей клиницистов является эндотипирование БА. Это необходимо для того, чтобы противовоспалительное лечение, а также инновационные виды терапии БА назначались только тем пациентам, у которых положительный клинический ответ на определенный вид терапии наиболее вероятен. Дело в том, что воспалительный процесс, лежащий в основе БА, также многолик, как и клиническая картина заболевания. Наиболее изученным эндотипом БА является эозинофильный, в мокроте у таких пациентов определяется более 1–2,75% эозинофилов. Данный подтип воспалительного процесса связан с эозинофильной клеточной инфильтрацией, активацией этих клеток в очаге воспаления и выбросом агрессивных медиаторов, которые и служат биологическими маркерами так называемого эозинофильного воспаления. Доминирование данного типа воспаления при БА предполагает положительный ответ на терапию ИГКС [8]. Эозинофильный эндотип в большинстве случаев ассоциируется с клиническим фенотипом аллергической БА легкой и среднетяжелой формы. Перед практическим врачом часто встает вопрос правильного подбора базисной терапии этой группе пациентов. Хотя доля таких пациентов среди больных БА довольно большая, к сожалению,



* Беклометазона дипропионат (БДП) в дозированном аэрозоле с гидрофторалканом (≤ 500 мкг/сут) или БДП в дозированном ингаляторе с хлорфторуглеродом (≤ 1000 мкг/сут).

Рис. 1. Дизайн исследования комплаентности пациентов при использовании мометазона фууроата в виде порошкового ингалятора (МФ-ПИ) один раз в сутки и два раза в сутки



Расчеты производились по числу использованных доз, количество которых определялось по цифре на счетчике доз.

Рис. 2. Средняя комплаентность пациентов при использовании мометазона фууроата в виде порошкового ингалятора (МФ-ПИ) один раз в сутки и два раза в сутки



именно пациенты с неосложненным течением атопической БА часто ускользают от внимания врачей – им своевременно не назначается адекватная базисная терапия, что зачастую приводит к печальным последствиям [9]. Очень важно, чтобы клиницист понимал: даже бессимптомное течение заболевания не исключает «молчаливой» активности воспалительного процесса. Иными словами, активность воспаления может не коррелировать с клиническими проявлениями и в любой момент проявиться очень тяжелыми симптомами. Пренебрежение этой особенностью эозинофильного воспаления при БА влечет за собой ряд оши-

бок в лечебной тактике пациентов с БА, таких как преждевременный пересмотр терапии и бездействие при необходимости ее назначения. В ходе многочисленных исследований продемонстрировано, что морфологические признаки воспаления сохраняются, даже если больные находятся в состоянии стойкой ремиссии [10]. В подобных ситуациях и рекомендуется назначение низкодозового ингалятора ИГКС с минимальными побочными эффектами, но обладающего максимальным противовоспалительным эффектом (например, Асманекс® Твистхейлер®). На наш взгляд, было бы рационально дополнять оценку ответа на терапию оценкой статуса вос-

паления. Полагаем, что такой подход – это будущее терапии астмы. В заключение выделим основные факторы, являющиеся на современном этапе развития медицины залогом успешного лечения БА:

- повышение приверженности пациентов терапии благодаря внедрению в клиническую практику ИГКС с несложной техникой ингаляции со счетчиком доз, в особенности применяемых один раз в день;
- выделение клинических фенотипов БА с разным ответом на терапию;
- выявление биомаркеров и фармако-генетических параметров, позволяющих прогнозировать ответ на терапию. 🌟

Литература

1. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy*. 2012. Vol. 67. № 7. P. 835–846.
2. Wenzel S.E. Asthma: defining of the persistent adult phenotypes // *Lancet*. 2006. Vol. 368. № 9537. P. 804–813.
3. Wenzel S. Severe asthma: from characteristics to phenotypes to endotypes // *Clin. Exp. Allergy*. 2012. Vol. 42. № 5. P. 650–658.
4. Hashimoto S., Bel E.H. Current treatment of severe asthma // *Clin. Exp. Allergy*. 2012. Vol. 42. № 5. P. 693–705.
5. Балаганская М.А., Волкова Л.И., Польща Н.Г. Сравнительный анализ распространенности бронхиальной астмы (по данным официальной статистики и эпидемиологического исследования) // *Материалы IV научно-практической конференции «Современные проблемы в практике терапевта, пути решения»*. Северск, 2008. С. 14–16.
6. Емельянов А.В., Горячкина Л.А. Ингаляционные глюкокортикостероиды для лечения бронхиальной астмы: в фокусе внимания мометазона фуоат // *Эффективная фармакотерапия. Аллергология и иммунология*. 2012. № 1. С. 30–36, 74–75.
7. Price D., Robertson A., Bullen K. et al. Improved adherence with once-daily versus twice-daily dosing of mometasone furoate administered via a dry powder inhaler: a randomized open-label study // *BMC Pulm. Med*. 2010. Vol. 10. P. 1.
8. Cowan D.C., Cowan J.O., Palmay R. et al. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma // *Thorax*. 2010. Vol. 65. № 5. P. 384–390.
9. Астафьева Н.Г. Бронхиальная астма у подростков // *Аллергология*. 2005. № 2. С. 41–49.
10. Chung K.F., Bel E.H., Wenzel S.E. Difficult-to-treat Severe Asthma – *European Respiratory Monograph*. № 51. European Respiratory Society, 2011.

Inhaled corticosteroids with minimal adverse effects and maximal anti-inflammatory activity for the successful up-to-date treatment of asthma

D.S. Fomina

State Budgetary Educational Institution for Continuing Professional Education 'Russian Medical Academy for Postgraduate Education', Clinical Allergy Department

Contact person: Darya Sergeevna Fomina, daria_fomina@mail.ru

The author discusses the problem of achieving asthma control from the positions of clinical phenotyping and endotyping. Low-dose inhaled corticosteroid preparations, e.g. mometasone furoate dry powder inhaler (Asmanex Twisthaler) which is characterized by minimal adverse effects, maximal anti-inflammatory activity and simplicity in use, will promote patients' compliance and asthma control maintenance in young and middle-aged patients with uncomplicated asthma and predominating eosinophilic inflammation.

Key words: bronchial asthma, eosinophilic inflammation, compliance, inhaled corticosteroids, mometasone furoate, Asmanex Twisthaler