



Обзор

Саратовский
государственный
медицинский
университет
им. В.И. Разумовского,
кафедра клинической
иммунологии
и аллергологии

Точки приложения противоастматических препаратов при терапии гетерогенного воспаления дыхательных путей

Н.Г. Астафьева, И.В. Гамова, Е.Н. Удовиченко, И.А. Перфилова,
М.С. Гапон

Адрес для переписки: Наталья Григорьевна Астафьева, allergokaf@yandex.ru

В статье рассмотрены возможности применения мометазона фууроата в терапии бронхиальной астмы в качестве монопрепарата (дозированный порошковый ингалятор) и в комбинации с формотеролом. Проанализирован вклад каждого компонента терапии, а также препаратов из группы антагонистов рецепторов лейкотриенов в достижение контроля над заболеванием. Рассмотрены результаты исследований и дана объективная оценка эффективности и безопасности комбинации мометазона фууроата и формотерола у пациентов с бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, гетерогенное воспаление, мометазона фууроат, формотерол

Несмотря на прогресс в понимании механизмов бронхиальной астмы (БА), создание новых лекарственных препаратов и оптимизацию стратегий лечения заболевания, проблемы, связанные с контролем БА, остаются. После того как эксперты, европейские политики, врачи, исследователи и сами пациенты с БА единодушно признали, что астма – серьезная проблема общественного здравоохранения и заслуживает того, чтобы стать

политическим приоритетом, была принята Брюссельская декларация о необходимости изменения управления астмой. Декларация была разработана при поддержке Благотворительного фонда исследований в области астмы, аллергии и воспаления, спонсируемого неограниченным образовательным грантом компании MSD. Брюссельская декларация [1] призывает все заинтересованные стороны проводить мониторинг и оценку результатов

предпринимаемых усилий для достижения целей. Достижению целей способствуют международные рекомендации и национальные программы [2–5]. Безусловно, важнейшую роль играет долгосрочная оценка эффективности и безопасности фармакологических препаратов, способствующих достижению контроля БА.

Смена парадигмы целей лечения – достижение контроля

Современный менеджмент БА (четко обозначенный в версиях GINA последних лет начиная с 2006 г.) предлагает подход к пациентам с точки зрения уровня контроля заболевания. Целью лечения является достижение и поддержание клинического контроля. Акцент делается на ступенчатой терапии (step-down therapy). Почему для оценки результатов терапии в качестве критерия предлагается использовать понятие контроля? Если мы говорим о повышении эффективности управления хроническим заболеванием как особой проблеме здравоохранения, неизбежно приходим к выводу, что одной из основных функ-



ций системы управления является контроль. Контроль осуществляется и оценивается на основе наблюдения за поведением управляемой системы с целью обеспечения оптимального функционирования последней. На основе данных контроля система адаптируется, то есть принимаются оптимизирующие управленческие решения. Контроль БА – понятие комплексное. Помимо клинических критериев контроля, которые были сформулированы после исследования GOAL [6] и вошли во все версии GINA [2], термин «контроль астмы» приобрел новое звучание не только для пациента, но и для всей системы здравоохранения. Хороший контроль БА – это сокращение бремени астмы: снижение использования ресурсов здравоохранения, более низкие уровни нарушений/ограничений жизнедеятельности, нормальное качество жизни, низкий риск обострений [7]. Контроль БА, позволяющий снизить частоту субоптимального лечения в учреждениях первичной медико-санитарной помощи, в конечном итоге должен привести к оптимизации использования ресурсов системы здравоохранения в целом.

Общая концепция контроля БА тесно связана с тяжестью заболевания. Контроль БА определяется как уровень уменьшения или исчезновения проявлений астмы, который может быть достигнут

благодаря терапии. Контроль БА включает два компонента:

- 1) контроль в настоящее время;
- 2) снижение риска проявлений астмы и ее последствий в будущем (что наиболее значимо) [2, 8].

Клинические симптомы БА оцениваются по таким параметрам, как кашель, свистящее дыхание, одышка и чувство стеснения в груди, ночные пробуждения, использование симптоматических препаратов, ограничение активности, функция легких. Второй компонент – ожидаемые риски для пациента в будущем – связан с прогнозом ухудшения состояния, более быстрым и необратимым снижением функции легких, потенциальными побочными эффектами лечения.

Тяжесть БА определяется как сложность ее контроля с помощью терапии. При этом даже в случае тяжелой БА достичь контроля можно. Тяжесть отражает требуемый уровень терапии и активности заболевания во время лечения [2, 8]. Таким образом, оценка степени тяжести (использование классификации заболевания по степени тяжести) сохраняет свою актуальность. Оценивается тяжесть до начала лечения. Оценка контроля направлена на мониторинг и коррекцию терапии, то есть проводится уже на фоне лечения.

Подход к лечению, основанный на контроле заболевания, пред-

ставлен в таблице. Как видим, среди препаратов, используемых на всех ступенях лечения, лидирующее место занимают ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС).

В соответствии с GINA рекомендуется пять ступеней (шагов) терапии с постепенно возрастающим объемом. Однако прежде чем приступить к увеличению объема терапии, необходимо проанализировать факторы, препятствующие достижению контроля у конкретного пациента. Они нередко обусловлены:

- ✓ низким уровнем знаний пациента о своем заболевании, методах и способах лечения;
- ✓ неадекватной оценкой контроля БА;
- ✓ низким уровнем ожиданий от лечения;
- ✓ низкой приверженностью назначенной терапии;
- ✓ неправильной техникой ингаляции;
- ✓ несоблюдением элиминационных мероприятий;
- ✓ нежеланием постоянно поддерживать фармакотерапию;
- ✓ страхом перед возможными осложнениями и побочными эффектами лекарственных средств.

Факторы, препятствующие достижению контроля БА и зависящие от врача, также могут быть связаны:

- ✓ с неадекватной оценкой контроля заболевания;

Таблица. Ступенчатый подход к терапии бронхиальной астмы [2]

Обучение пациентов				
Элиминационные мероприятия				
Бета-2-агонисты короткого действия по потребности				
Варианты поддерживающей терапии				
Нет	Выберите один	Выберите один	Добавьте один или более	Добавьте один или более
	Низкие дозы ИГКС	Низкие дозы ИГКС + бета-2-агонист длительного действия	Средние или высокие дозы ИГКС + бета-2-агонист длительного действия	Минимально возможная доза перорального ГКС
	Антилейкотриеновые препараты	Средние или высокие дозы ИГКС	Антилейкотриеновые препараты	Анти-IgE
		Низкие дозы ИГКС + антилейкотриеновые препараты	Теofilлин замедленного высвобождения	
		Низкие дозы ИГКС + теofilлин замедленного высвобождения		

- ✓ назначением неадекватной противовоспалительной фармакотерапии;
- ✓ низким уровнем ожиданий от лечения;
- ✓ несоблюдением национальных или международных рекомендаций по фармакотерапии БА;
- ✓ частой заменой одного препарата другим из-за отсутствия в аптечной сети (этот фактор, безусловно, зависит не столько от врача, сколько от регулирующих административных медицинских организаций и учреждений).

Универсальная мишень терапии БА – клетки воспаления. Роль ИГКС

Несмотря на разнообразие клинических проявлений БА, ее характерной особенностью является воспаление. Воспалительный процесс при аллергической, неаллергической, аспириновой БА обычно носит универсальный характер и не зависит от возраста. Традиционно считалось, что физиологические последствия воспаления проявляются особенно ярко в бронхах среднего калибра. И хотя эта концепция впоследствии была пересмотрена, центральные и проксимальные бронхи остаются точкой приложения фармакопрепаратов.

В 1970-е гг. сформировалось представление о классической двухэтапной модели действия ГКС. Согласно этому представлению стероиды путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и связываются с цитозольными рецепторами, которые имеются практически во всех тканях. Комплекс «гормон – рецептор» перемещается в ядро, где активирует экспрессию генов (геномный эффект), отвечающих за синтез различных белков, обладающих противовоспалительным свойством (липокортин, нейтральная эндопептидаза, бета-2-адренорецепторы, ингибитор секреции лейкоцитов, антагонист рецепторов интерлейкина-1 и др.). Гормон-рецепторные комплексы непосредственно связываются с другими факторами транскрип-

ции (активирующий протеин-1, ядерный фактор NF κB (nuclear factor kappa B), белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент ДНК (циклический аденозинмонофосфат – cAMP response elements)), которые активируются в результате действия на клетки медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов (внегеномный эффект). Как следствие – торможение транскрипции «воспалительных» генов и снижение синтеза провоспалительных медиаторов (цитокинов, оксида азота, молекул адгезии и др.).

Полагают также, что эффекты ГКС могут реализовываться на разных уровнях в зависимости от дозы. Например, при низких концентрациях ГКС (> 10–12 моль/л) проявляются геномные эффекты (для их развития требуется более 30 минут), при высоких – внегеномные.

О геномном и внегеномном эффектах ГКС, в том числе мометазона фуората, изложено в ряде работ [8, 9]. Эти молекулярные механизмы лежат в основе воздействия ГКС на различные клетки. ГКС способствуют торможению секреции эозинофилов, продукции цитокинов в Т-лимфоцитах и макрофагах, снижению количества тучных клеток, Т-клеток, дендритных клеток. ГКС тормозят апоптоз нейтрофилов. Под влиянием ГКС в эпителиальных клетках происходит торможение продукции медиаторов воспаления, восстанавливается структура эпителия дыхательных путей, снижается проницаемость эндотелия (возможно, за счет активации синтеза вазокортина), в гладких мышцах увеличивается количество бета-2-адренорецепторов, в железистых клетках отмечается торможение продукции слизи.

Указанные механизмы обеспечивают общие эффекты терапии ИГКС при БА:

- улучшение функции внешнего дыхания (ФВД) и снижение бронхиальной гиперреактивности;
- уменьшение выраженности симптомов;

- снижение частоты и тяжести обострений;
- улучшение качества жизни;
- контроль воспаления в дыхательных путях;
- снижение показателей смертности от БА.

ИГКС, зарегистрированные в России, представлены препаратами беклометазона дипропионата (БДП), БДП, созданный в 1972 г., остается наиболее распространенным, эталонным ИГКС. БДП и его дженерики выпускаются в разных дозах. Для их доставки в дыхательные пути используются дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ). В последние годы для оптимизации легочной депозиции используется технология «Модулит»: сначала формируется медленное облако, затем происходит оптимизация размеров частиц препарата за счет состава аэрозоля и конструкции ингалятора (Кленил с Джет-системой, экстрамелкодисперсный БДП) [11].

Другой ИГКС – будесонид (БУД), доставляется в легкие с помощью порошковых ингаляторов (ПИ) Турбухалер, Циклохалер. Имеются специальные формы для небулайзерной терапии. В силу высокой безопасности БУД является препаратом выбора у беременных [12]. Флутиказона пропионат (ФП) характеризуется высоким противовоспалительным эффектом. В кохрановском обзоре [13] отмечена более высокая противовоспалительная активность ФП по сравнению с БДП и БУД. ФП в дозе 1:2 относительно БУД или БДП обеспечивал достоверно большее повышение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) к концу исследования, большее увеличение утренней и конечной пиковой скорости выдоха (ПСВ), меньшую выраженность симптомов и меньшее использование препаратов для их купирования.

Кроме этих трех хорошо изученных препаратов на российском рынке появились циклесонид (ЦИК) – пролекарство, активируемое непосредственно в легких, обладающее высокой активностью

и достигающее мелких дыхательных путей [14], и мометазона фуруоат (МФ) – высокоактивная молекула. МФ можно применять один раз в сутки [15]. Препарат выпускается в форме ПИ Твистхейлера. Во всех версиях GINA (2002–2012) ИГКС рассматриваются как наиболее эффективные средства из всех существующих препаратов для поддерживающей терапии БА (уровень доказательности А). Подчеркивается их сопоставимая эффективность в эквивалентных дозах (уровень доказательности А). Поскольку эффект ИГКС имеет дозозависимый характер (уровень доказательности А), контроль БА может быть достигнут быстрее при применении более высоких доз (уровень доказательности А). Однако с повышением доз ИГКС увеличивается риск развития нежелательных побочных эффектов. ИГКС в низких и средних дозах редко вызывают нежелательные побочные эффекты и характеризуются хорошим показателем «риск/польза» (уровень доказательности А).

Таким образом, современные ИГКС обладают универсальным механизмом противовоспалительной и антидеструктивной активности и играют основную роль в терапии БА. Монотерапия ИГКС может помочь контролировать персистирующую астму разной степени тяжести у значительной части пациентов. Противовоспалительные эффекты ИГКС способны снижать гиперчувствительность дыхательных путей, частоту и тяжесть обострений. Регулярное использование ИГКС способствует снижению числа связанных с БА обращений в отделения неотложной помощи, госпитализаций и других нежелательных исходов, обусловленных БА.

Несмотря на определенные успехи в достижении контроля БА, процесс совершенствования терапии ИГКС продолжается. Он направлен на оптимизацию способов доставки препарата, развитие технологии образования аэрозоля, улучшение легочной депозиции,

создание экстрамелкодисперсных ИГКС (БДП, циклесонид), мишенью для которых могут быть мелкие дыхательные пути.

Актуальным направлением считается создание и использование высокоселективных препаратов, обладающих высоким сродством с ГКС-рецепторами (МФ). Почему продолжается поиск новых молекул ИГКС? Ответ пациентов на ИГКС может варьировать в широких пределах вплоть до отсутствия ответа на отдельные препараты или даже ухудшение проявлений заболевания. В настоящее время невозможно предсказать ответ пациента на конкретное лекарственное средство. С одной стороны, МФ – хорошо изученная молекула современного ГКС, топические формы которого для лечения аллергодерматозов (Элоком) и ринитов (Назонекс) хорошо известны. С другой – опыт его применения в терапии БА небольшой.

Фармакологические особенности молекулы мометазона фуруоата

Мометазона фуруоат (Асманекс® Твистхейлер®) – ИГКС с противовоспалительным действием и низким всасыванием в системный кровоток [15, 16].

В исследованиях *in vitro* показано, что Асманекс обладает аффинностью к ГКС-рецепторам человека, приблизительно в 12 раз превышающей таковую дексаметазона, в 7 раз – триамцинолона ацетонида, в 5 раз – БУД и в 1,5 раза – флутиказона (рис. 1).

Аффинность к ГКС-рецептору (*in vitro*) – одно из свойств, определяющих эффективность препарата. Биодоступность МФ исследовали у здоровых добровольцев. Системная биодоступность МФ (Асманекс® Твистхейлер®) оказалась низкой (рис. 2), что связано с низким всасыванием в системный кровоток в легких и кишечнике, а также активным метаболизмом, предшествующим всасыванию. Концентрация МФ в плазме после ингаляции в рекомендованной дозе 200–400 мкг в день, как правило, около или

ниже предела количественного определения (50 пг/мл) аналитического метода и широко варьируется.

Связывание МФ с белками *in vitro* достаточно высокое (рис. 3) – 98–99% в диапазоне концентраций 5–500 нг/мл Асманекс® Твистхейлер® [17]. Как показы-

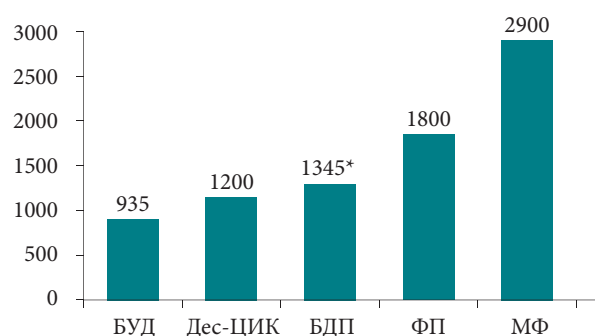


Рис. 1. Аффинность к ГКС-рецептору (*in vitro*) различных ИГКС [15, 16]

* Аффинность активного метаболита, 17-беклометазона монопропионата.
Примечание. БУД – будесонид. Дес-ЦИК – дес-циклесонид, активный метаболит. БДП – беклометазона дипропионат. ФП – флутиказона пропионат. МФ – мометазона фуруоат.

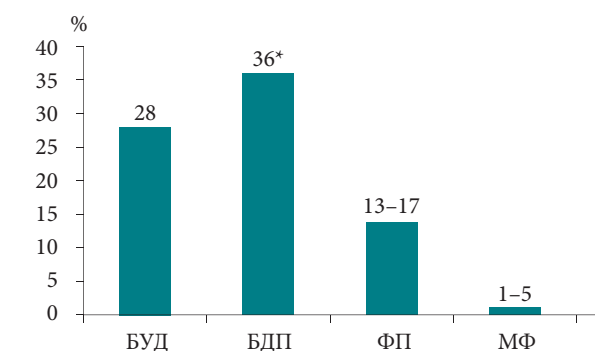


Рис. 2. Системная биодоступность ИГКС при ингаляционном пути введения [17]

* Связывание активного метаболита, 17-беклометазона монопропионата.

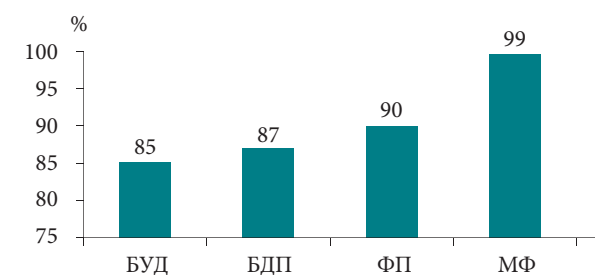


Рис. 3. Связывание ИГКС с белками плазмы [17]

вают результаты исследований, по мере увеличения связывания с белками плазмы уменьшается системное воздействие препарата.

Терапевтические возможности монокомпонентных и комбинированных препаратов мометазона фууроата у больных БА

Фармакологические и фармакокинетические особенности МФ подтверждают возможность его использования для эффективного лечения БА. Но существует четкая зависимость эффективности лечения не только от самого препарата, но и от полноты его доставки к органу-мишени. МФ доставляется в легкие с помощью ПИ. Выбор ингаляционного устройства очень важен. Команда разработчиков компании Шеринг-Плау (Schering-Plough) была удостоена золотой награды DuPont за инновации в области разработки непивцевой упаковки для ингалятора Твистхейлер®, который применяется для доставки МФ.

Параметры, характеризующие возможности систем доставки:

- объем отгруженной дозы – количество препарата (мкг), высвобождаемое из ингалятора в процессе его активации (вдохом или какой-либо манипуляцией);

- показатель воспроизводимости дозы, то есть точности отгрузки (у контейнерных ПИ она невысока);

- респирбельная фракция – количество препарата (% от разовой дозы или мкг), поступающее в дыхательные пути. Преобладающее количество частиц препарата, составляющих эту фракцию, имеет диаметр 5 мкм и менее. Хороший показатель для ингаляционных устройств > 30%, для препарата Асманекс® Твистхейлер® он достигает 40%.

Увеличение доли респирбельной фракции является стратегической задачей, для чего контролируется техника ингаляции, дополнительно используются спейсеры, лицевые маски. При использовании ингалятора Асманекс® Твистхейлер® в таких приспособлениях нет необходимости.

При закручивании колпачка ингалятора Асманекс® Твистхейлер® отмеряется точная доза препарата из резервуара, которая затем поступает в отверстие для пропускания дозы над воздухопроводами в основании ингалятора. На этом этапе частицы препарата содержат МФ, который агломерирован с лактозным переносчиком (1 часть МФ с 5,8 части лактозы). Агломерат является кластером небольших частиц, сжатых в виде большой сферической массы. Основным процессом при действии Асманекса® Твистхейлер® является деагломерация отмеренной дозы препарата во время вдоха в частицы с соответствующим размером для вдыхания [18]. После снятия колпачка пациент должен быстро и глубоко вдохнуть отмеренную дозу, поступающую по каналу ингаляции. При прохождении через загубник частицы препарата бомбардируют стенки вихревой камеры, вызывая деагломерацию на частицы с оптимальным размером, достаточным для прохождения через длинные дыхательные пути в более мелкие проводящие бронхиолы [19].

Средний массовый аэродинамический диаметр частиц (ММАД) МФ 200 мкг – 2,2 мкм,

МФ 100 мкг – 2,0 мкм. Это означает, что такие частицы могут достигать дистальных бронхов и оказывать противовоспалительный эффект на уровне мелких дыхательных путей [20, 21].

Оценка возможности пациента правильно и эффективно использовать препарат проводится во время каждого визита к врачу [19].

Преимуществами Асманекса® Твистхейлер® является простота использования, компактность, большое число доз, счетчик доз, привлекательный внешний вид [22].

В исследовании А. D'Urzo и соавт. [23] получены доказательства эффективности и безопасности МФ с помощью дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) по сравнению с плацебо у пациентов, ранее постоянно принимавших ИГКС два раза в день. Во всех группах, получавших терапию МФ-ДПИ, по сравнению с плацебо достоверно улучшался ОФВ₁ (среднее изменение ОФВ₁ от исходного состояния до конечной точки, $p < 0,001$). Эффективность общей суточной дозы МФ-ДПИ 400 мкг доказана при использовании препарата и один раз в день, и два раза в день. Результаты исследований также подтверждают эффективность применения МФ-ДПИ в дозе 200 мкг, самой низкой из исследованных доз, один раз в день вечером.

В восьминедельном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, проведенном J. Corren и соавт. [24], показано, что МФ-ДПИ 400 мкг один раз в день достоверно улучшает функцию легких (ОФВ₁), общий индекс тяжести вечерних симптомов астмы, снижает частоту использования бета-2-агонистов короткого действия (КДБА) (альбутерола) и увеличивает количество дней без симптомов астмы по сравнению с плацебо и БУД-ДПИ (400 мкг один раз в день).

МФ можно назначать один раз в сутки, и это не отражается на эффективности лечения. В исследовании А. Wardlaw и соавт. [25]

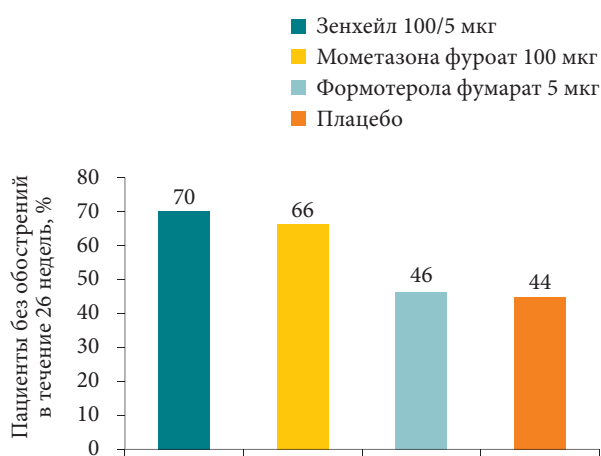


Рис. 4. Влияние Зенхейла на частоту тяжелых обострений астмы [36]



по эффективности и переносимости терапия МФ-ДПИ (400 мкг один раз в сутки вечером у пациентов с персистирующей БА средней степени тяжести, ранее получавших ФП) была сопоставима с терапией ФП-ДАИ (два вдоха по 125 мкг два раза в день (четыре ингаляции ежедневно)). Полученные результаты свидетельствовали о клинической эквивалентности этих двух вариантов лечения. И в том, и в другом случае улучшение наблюдалось через две недели терапии и сохранялось на протяжении восьминедельного периода исследования. Большинству участников исследования понравилось устройство МФ-ДПИ (категория «очень нравится»), но каких-либо существенных различий между группами лечения в оценке простоты использования устройства или желания иметь в будущем ингалятор, подобный тому, который использовался в данном исследовании, не выявлено. Пациенты хорошо переносили оба варианта лечения.

Возможность однократного приема препарата в день улучшала приверженность пациентов лечению. D. Price и соавт. [26] провели сравнительное исследование комплаентности для двух режимов дозирования: МФ-ДПИ два раза в день и МФ-ДПИ один раз в день. В клиническом исследовании, в котором сравнивали режимы дозирования один раз в день и два раза в день, более высокая приверженность терапии показана для режима использования один раз в день. Разность средней комплаентности между группами, принимавшими МФ-ДПИ один и два раза в день, была достоверной ($p < 0,001$). (Комплаентность рассчитывалась как количество использованных доз, умноженное на 100 и деленное на количество назначенных доз. Наличие счетчика доз на ингаляционном устройстве позволяет и в повседневной практике легко оценить приверженность пациентов терапии.)

Дополнительным фактором, способствующим повышению приверженности терапии, является

возможность применять МФ в вечерние часы. МФ-ПИ 400 мкг один раз в сутки, назначавшийся утром, был так же эффективен, как МФ-ПИ по 200 мкг два раза в сутки. При этом МФ-ПИ 200 мкг в сутки был более эффективен, если назначался вечером [27–31]. О высоких потенциальных возможностях МФ в лечении астмы свидетельствует исследование J.E. Fish и соавт. [32]. У пациентов с тяжелой персистирующей БА, постоянно принимавших системные пероральные ГКС, МФ-ДПИ 400 мкг, назначавшийся два раза в день, достоверно снижал суточную потребность в системных ГКС (дозу преднизона) относительно исходного состояния на 46% в конечной точке двойной слепой фазы исследования. И наоборот: в группе, получавшей плацебо, потребность в пероральном приеме преднизона увеличилась на 164,4% ($p < 0,01$).

На совете экспертов с участием ведущих российских специалистов 19 июня 2012 г. в Женеве (Швейцария) при поддержке компании ООО «МСД Фармасьютикалс» обсуждали роль ИГКС в виде монопрепаратов в терапии БА и нового для российских пациентов ИГКС Асманекс® Твистхейлер®. По мнению экспертов, появление новых противоастматических препаратов на фармацевтическом рынке – это шаг вперед. Говоря о выборе препарата ИГКС и перспективах применения Асманекс® Твистхейлер®, следует отметить, что с точки зрения фармакодинамики и фармакокинетики МФ, безусловно, может оказаться полезным в терапии персистирующей астмы любой степени тяжести. Для легкой, среднетяжелой степени стартовая монотерапия оптимальна, но и для плохо контролируемой БА его использование не менее перспективно.

Преимуществами Асманекс® Твистхейлер® при стартовой терапии является его высокое сродство с рецепторами, селективность, высокий профиль безопасности. Выпуск препарата в разных дозах

позволяет использовать Асманекс® Твистхейлер® в режиме «повышение/понижение дозы», применять четырехкратное увеличение дозы монопрепарата при утрате контроля (с 200 до 800 мкг) в соответствии с рекомендациями GINA. Это очень важно для группы пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (тахикардия, изменения на ЭКГ и т.п., когда назначение комбинированной терапии нежелательно из-за возможных побочных эффектов бета-2-агонистов).

Асманекс® Твистхейлер® может оказаться более полезным, чем другие ГКС:

- ✓ пациентам с недостаточной приверженностью терапии (допускается ингаляция один раз в день);
- ✓ пациентам, испытывающим затруднения при использовании ингаляторов (ингаляционное устройство Твистхейлер просто и удобно в применении, не требует от пациента особых навыков);
- ✓ больным со стероидофобией (однократный прием и хорошая переносимость).

В перспективе Асманекс® Твистхейлер® может занять более широкую нишу в педиатрической практике, поскольку у детей первых пяти лет жизни не рекомендуется комбинация ИГКС с бета-2 агонистами длительного действия (ДДБА) (в данный момент препарат зарегистрирован в России для применения у пациентов с 12 лет). Еще одна потенциальная группа пациентов – стероидрезистентные больные, пациенты с тяжелой астмой, получающие системные ГКС.

По мнению экспертов, для обеспечения пациентам с БА доступа к новому современному препарату необходимы результаты доказательных сравнительных исследований на уровне метаанализов по эффективности, безопасности, экономической обоснованности.

Пациентам, у которых не удается добиться адекватного контроля заболевания с помощью монотерапии ИГКС, рекомендуется либо

пульмонология

увеличение дозы ИГКС или (что предпочтительнее) добавление к ним препаратов другого класса (уровень А). Такой подход реализован в создании комбинированного препарата МФ с формотеролом (МФ/Ф) с доставкой ИГКС/ДДБА через дозированный ингалятор моделей Dulera®/Zenhale (в России Зенхейл) [33].

Обзор трех самых крупных рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических исследований в параллельных группах продолжительностью от 12 до 26 недель по безопасности и эффективности препарата Зенхейл [34–36] продемонстрировал следующее.

В исследовании участвовало 2225 пациентов в возрасте 12 лет и старше. Пациенты страдали персистирующей БА, не поддающейся контролю при использовании ИГКС в низких, средних и высоких дозах. Исходные значения ОФВ₁ составляли от 66 до 75% от должных величин. В исследованиях был предусмотрен вводный период продолжительностью две-три недели с использованием МФ для достижения уровня контроля астмы, соответствующего стандартам, принятым в клинической практике. Два исследования были направлены на сопоставление препарата Зенхейл с плацебо и с каждым из входящих в его состав компонентов – мометазона фууроатом и формотеролом. Одно исследование было направлено на сравнение двух различных дозировок препарата Зенхейл (100/5 и 200/5 мкг) с МФ.

В 26-недельном плацебоконтролируемом исследовании с участием 781 пациента в возрасте 12 лет и старше сравнивали эффективность препарата Зенхейл в дозе 100 мкг/5 мкг (по две дозы два раза в сутки) (n = 191), МФ 100 мкг (по две дозы два раза в сутки) (n = 192), формотерола фумарата 5 мкг (по две дозы два раза в сутки) (n = 202) и плацебо (n = 196) [36]. Каждый из препаратов вводили при помощи ДАИ в режиме по две ингаляции два раза в день. Применение дру-

гих препаратов поддерживающей терапии было прекращено. В течение вводного периода продолжительностью две-три недели участники исследования применяли МФ 100 мкг в режиме по две ингаляции два раза в день. Группы исследования оказались сбалансированными в отношении исходных характеристик. Средний возраст включенных в исследование пациентов составил 42,4 года, среди пациентов 41% составляли мужчины и 59% женщины, 72% пациентов – представители европеоидной расы, 28% – представители других рас. У пациентов имелась персистирующая БА, которая не поддавалась адекватному контролю при применении ИГКС в средних дозах до рандомизации. Средние значения ОФВ₁ и средние значения ОФВ₁ в % от ожидаемого значения оказались сопоставимы во всех группах (2,3 л, 73%). Основными критериями эффективности служили площадь под кривой для ОФВ₁, измерявшегося путем серийной спирометрии на протяжении 12 часов (AUC_{0–12} ч), и время до первого тяжелого обострения БА [36]. Применение препарата Зенхейл привело к достоверному улучшению функции легких на 12-й неделе терапии. Значение ОФВ₁ AUC_{0–12} ч анализировали как один из основных критериев эффективности для оценки вклада формотерола, входящего в состав препарата Зенхейл, в общий эффект препарата. У пациентов, получавших Зенхейл 100/5 мкг, на 12-й неделе увеличение среднего значения ОФВ₁ AUC_{0–12} ч по отношению к исходному значению было достоверно более выраженным по сравнению с пациентами, получавшими МФ 100 мкг (основной препарат сравнения) и плацебо (p < 0,001 в обоих случаях). Эти различия сохранялись вплоть до 26-й недели. Применение препарата Зенхейл привело к уменьшению частоты тяжелых обострений БА (рис. 4). У 70% пациентов, получавших Зенхейл 100/5 мкг, тяжелых обострений БА не было вплоть до 26-й недели (p < 0,001

для сравнения препарата Зенхейл с формотеролом (основной препарат сравнения) и плацебо). Тяжелое обострение БА определялось как наличие любого из следующих признаков:

- ✓ уменьшение ОФВ₁ на 20%;
- ✓ уменьшение ПСВ на 30% в течение двух последовательных дней;
- ✓ приступ БА, характеризовавшийся как клиническое ухудшение астмы, которое потребовало применения неотложной терапии или терапии системными ГКС [36].

У пациентов, получавших Зенхейл, время до первого тяжелого обострения БА (один из основных критериев эффективности) было достоверно больше по сравнению с пациентами, получавшими формотерол или плацебо (p < 0,001). Уменьшалась также частота легких обострений, частота приступов, достоверно снижалось число ночей с пробуждениями от приступов БА, число использования препаратов неотложной помощи практически на две ингаляции в день к концу терапии (p < 0,001 в сравнении с плацебо).

В качестве дополнительных критериев эффективности препарата Зенхейл проводилась оценка контроля БА по вопроснику ACQ (Asthma Control Questionnaire). Зенхейл улучшал контроль БА, о чем свидетельствовали результаты: различие между группами в отношении результатов по вопроснику составило 0,54 балла (95% доверительный интервал (ДИ) 0,39; 0,70).

Для субъективной оценки влияния БА на качество жизни пациента, связанное со здоровьем, использовали вопросник оценки связанного с бронхиальной астмой качества жизни AQLQ(S) (The Standardised Asthma Quality of Life Questionnaire), разработанный E. Juniper. Оценку проводили по 7-балльной шкале: 1 балл соответствовал максимальному нарушению, 7 баллов – отсутствию нарушений. Изменение по отношению к исходному значению на ≥ 0,5 балла рассматривалось



как клинически значимое улучшение.

У пациентов, получавших Зенхейл в суточной дозе 400/20 мкг, наблюдалось клинически значимое улучшение связанного с БА качества жизни по сравнению с пациентами, получавшими плацебо: различие между группами в отношении оценки по опроснику AQLQ(S)12+ составило 0,50 балла (95% ДИ 0,32; 0,68) [34–36].

При оценке клинической эффективности препарата Зенхейл в других публикациях [37–40] были получены сходные результаты и отмечен дозозависимый противовоспалительный эффект [41].

В 12-недельном открытом (но со слепой интерпретацией данных) активно контролируемом сравнительном исследовании (препарат сравнения флутиказона пропионат/салметерол (ФП/С) 250/50 мкг в виде одной ингаляции два раза в день) участвовало 722 пациента с БА в возрасте 12–82 года. Пациенты страдали персистирующей БА, требовавшей поддерживающего лечения средними дозами ИГКС. Результаты показали, что МФ/Ф улучшает легочную функцию и контроль астмы аналогично ФП/С, но по началу действия превосходит препарат сравнения (за счет формотерола). Оба препарата были сопоставимы по параметрам безопасности, улучшения контроля БА и продемонстрировали сходные результаты для других вторичных конечных точек исследования [35].

Данные о безопасности Зенхейла были получены в ходе трех основных клинических исследований (P04073, P04334 и P04431) и длительного исследования безопасности (P04139). Общее количество пациентов с БА в возрасте 12 лет и старше, участвовавших в этих исследованиях, составило 2659 человек. Из них 1132 пациента получили Зенхейл. Частота связанных с терапией нежелательных реакций оценивалась на основе объединенных данных, полученных в ходе трех клинических исследований продолжительностью от 12

до 52 недель у пациентов в возрасте 12 лет и старше, которые получали Зенхейл (дозы 50/5, 100/5 или 200/5 мкг), МФ с помощью дозированного ингалятора (ДИ) (дозы 50, 100 или 200 мкг), формотерол ДИ (доза 5 мкг) или плацебо в режиме по две ингаляции два раза в день [38].

Результаты оценки безопасности оказались сопоставимы с результатами исследований продолжительностью 12–26 недель. МФ в форме комбинированного препарата сохранял низкую биодоступность [42]. Связанных с терапией летальности или серьезных обострений БА не зарегистрировано.

Случаев развития задней подкапсульной катаракты, обычно встречающейся при хроническом применении ИГКС в высоких дозах, не зарегистрировано. Клинически значимых изменений биохимических параметров, гематологических параметров или параметров ЭКГ не выявлено.

Влияние препарата Зенхейл на концентрацию кортизола в плазме крови не было клинически значимым [43].

Наиболее распространенные связанные с лечением нежелательные явления в группах, получавших Зенхейл, включали дисфонию (1,4%), кандидоз ротовой полости (1,2%), головную боль (1,2%) [44]. Следует отметить, что Зенхейл предлагается в форме ДАИ и является единственным вариантом ДАИ со счетчиком доз (отсчитывается по одной дозе), что важно для повышения приверженности терапии [45, 46].

Таким образом, Зенхейл способен обеспечить более качественный контроль симптомов БА, а также снизить риск обострений у пациентов, у которых текущая схема лечения не позволила достичь достаточного контроля БА.

Дыхательные пути как мишень для терапии антилейкотриеновыми препаратами

Современная трактовка БА включает понятие гетерогенности астмы на основе активно развива-

ющейся идеи о фенотипах и эндотипах болезни [47–51]. Проблема гетерогенности БА предполагает ее неоднородность на многих уровнях – генетическом, иммунном, воспалительном, фармакотерапевтическом. Развитие концепции персонализированной медицины направлено на индивидуализацию лечения, которая предполагает несколько путей решения оптимизации базисной терапии астмы: увеличение дозы ИГКС, добавление к ним ДДБА, а также использование альтернативных подходов, в частности антилейкотриеновых препаратов (АЛТП).

Результаты доказательных исследований по применению монтелукаста у детей продемонстрировали, что АЛТП значительно улучшают некоторые показатели течения БА у маленьких детей; снижают симптомы вирус-индуцированной астмы у детей в возрасте 2–5 лет с интермиттирующей БА и число обострений. У детей с персистирующим свистящим дыханием монтелукаст уменьшал симптомы и частоту применения бета-2-агонистов примерно на 6%, значительно снижал долю пациентов, получавших курс лечения преднизолоном (с 28 до 19%), уменьшал гиперреактивность дыхательных путей, вызываемую метахолином и гипервентиляцией при вдыхании холодного сухого воздуха [52–56].

АЛТП продемонстрировали потенциальную клиническую пользу и терапевтические возможности:

- ✓ у взрослых пациентов, особенно при БА и коморбидной патологии [58], с вовлечением в процесс мелких дыхательных путей;
- ✓ курильщиков [58];
- ✓ лиц с ожирением [59].

Обычно АЛТП менее эффективны, чем даже низкие дозы ИГКС. Но добавление к ИГКС позволяет снизить их дозу (уровень доказательности А), хотя и в меньшей степени, чем добавление ДДБА (уровень доказательности А) [60]. В руководстве GINA (2012) АЛТП рассматриваются как альтернативные средства противовоспа-

лительной терапии, особенно у пациентов, которые не способны или не желают применять ИГКС. АЛТП рекомендуется использовать как препараты второго ряда у пациентов с легкой персистирующей БА и в качестве дополнительной терапии для уменьшения дозы ИГКС у пациентов со среднетяжелой или тяжелой астмой с учетом того, что ИГКС и АЛТП имеют различные и взаимодополняющие механизмы действия (влияние на двойной путь воспаления) [61].

Из АЛТП в России лицензированы для клинического использования только два антагониста лейкотриеновых рецепторов – зафирлукаст и монтелукаст (оригинальный препарат монтелукаста Сингулар был зарегистрирован в 1997 г., а в 2013 г. прошел регистрацию в России дженерик монтелар). Монтелукаст хорошо переносится (хотя отмечались и подробно описаны в инструкции по применению и побочные эффекты, такие как головная боль, боль в животе, сыпь, ангиоотеки) и показывает много положительных эффектов у больных астмой [62].

Дыхательные пути являются хорошей мишенью для действия антагонистов лейкотриеновых рецепторов. При назначении даже в виде монотерапии препараты АЛТП демонстрируют следующие эффекты:

- снижают количество и активность клеток, участвующих в формировании воспаления (эозинофилов, тучных клеток, Т-лимфоцитов) как в биоптатах слизистой оболочки бронхов, так и в индуцированной мокроте;
- снижают бронхиальную гиперреактивность к гистамину и метахолину;
- при провокационной ингаляции аллергена тормозят раннюю и позднюю фазы ответа, эффективны для профилактики бронхоспазма, вызванного LTD₄, фактором активации тромбоцитов, физической нагрузкой, аспирином;
- уменьшают выраженность симптомов БА, включая кашель;

- снижают частоту обострений БА;

- уменьшают гипертрофию и ремоделирование гладкой мускулатуры бронхов.

С учетом двойного пути воспаления и индивидуальности ответа на препараты антилейкотриеновые препараты могут оказывать комплементарное действие и улучшать контроль БА в отсутствие контроля астмы на фоне терапии ИГКС или ИГКС + ДДБА [63]. В связи с этим можно ожидать высокой эффективности комбинации ИГКС + АЛТП:

- при эозинофильном типе астмы, а также у пациентов, у которых клинически выявляются варианты воспаления с вовлечением липоксигеназного пути;
- снижении чувствительности к ИГКС;
- разных фенотипах БА в разных возрастных группах [64].

Комбинация ИГКС + АЛТП также показана пациентам, которым противопоказаны симпатомиметики.

В большом обзоре, включившем данные, полученные у 2751 ребенка в возрасте от 6 месяцев до 14 лет, участвовавших в пяти краткосрочных и двух долгосрочных многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях и в открытых активно контролируемых продолжениях трех из этих исследований с 1995 по 2004 г. [62], были получены следующие результаты.

При оценке безопасности показана хорошая переносимость монтелукаста у пациентов в возрасте от 6 месяцев до 14 лет с персистирующей БА, вирус-индуцированной интермиттирующей астмой и аллергическим ринитом при продолжительности лечения вплоть до 34 месяцев. Частота развития клинических и лабораторных нежелательных явлений (НЯ) у пациентов, получавших монтелукаст, была аналогичной таковой при применении препаратов сравнения. Клинический и лабораторный профили безопасности монтелукаста в этих

исследованиях были аналогичны таковым для плацебо и препаратов стандартной терапии. (В России препарат зарегистрирован для применения у детей с двухлетнего возраста.)

Совет экспертов с участием ведущих российских специалистов (Женева, Швейцария, 19 июня 2012 г.), учитывая накопленный опыт применения препарата Сингулар (монтелукаст) в России и других странах, обозначил клинические группы пациентов и ситуации, когда показано назначение комбинации ИГКС + АЛТП:

- БА у детей раннего возраста (с двух лет), а также у детей старше пяти лет и взрослых;
- сочетание астмы и аллергического ринита;
- профилактика обострений астмы на фоне ОРВИ, особенно у детей;
- аспирин-зависимая астма;
- кашлевой вариант астмы;
- астма физического усилия, бронхоконстрикция, вызванная физической нагрузкой;
- сочетание астмы и крапивницы, астмы и атопического дерматита;
- предупреждение приступов ночной астмы;
- астма у курильщиков;
- астма у пациентов с ожирением;
- снижение бронхиальной гиперреактивности, индуцированной холодным воздухом, диоксидом серы;
- терапия астмы, индуцированной химическими веществами;
- терапия бронхоспазма, индуцированного сульфитами натрия и калия (консервантами пищевых продуктов, высвобождающих SO₂);
- латексная аллергия;
- непереносимость ИГКС или стероидофобия;
- пациенты, трудно осваивающие дозированные ингаляторы, невозможность достичь высокой комплаентности при применении ингаляционных средств с целью повышения комплаентности;
- пациенты с БА средней степени тяжести с нарушением сердечного ритма, которым противо-

показаны ДДБА (в том числе пожилые пациенты);

- пациенты, достигшие контроля на фоне терапии комбинированными препаратами (ступенчатая терапия – step-down).

Клиническую эффективность АЛТП продолжают изучать при хронической обструктивной болезни легких [65], детском анапноэ [66], проведении аллерген-специфической иммунотерапии [67], лечении эозинофильного цистита [68], хронической идиопатической крапивнице [69], атопическом дер-

матите и экземе [70, 71], полипозных риносинуситах [72–74].

Таким образом, терапевтические вмешательства, ориентированные на воспалительный процесс, такие как ИГКС, АЛТП, их комбинации с другими препаратами, имеют универсальное клиническое значение. Однако они могут оказаться неэффективными для определенных фенотипов/эндотипов астмы, резистентной к терапии. Наличие в арсенале современного врача нескольких классов препаратов для лечения БА, выпускаемых в раз-

ных формах и дозах, позволяет осуществлять индивидуальный и гибкий подбор терапии с учетом особенностей пациента, фенотипа заболевания и степени тяжести, а также проводить коррекцию терапии (step-up и step-down). Поиск индивидуальных мишеней у таких пациентов может привести к более совершенным клиническим исследованиям, выявлению новых биомаркеров и разработке новых методов лечения, направленных на определенные механизмы заболевания. ☺

Литература

1. <http://www.summitforchange.eu>.
2. GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (Updated 2012) // www.ginasthma.org.
3. Чучалин А.Г. Респираторная медицина. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
4. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». М., 2012.
5. Bacharier L.B., Boner A., Carlsen K.H. et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report // *Allergy*. 2008. Vol. 63. № 1. P. 5–34.
6. Briggs A.H., Bousquet J., Wallace M.V. et al. Cost-effectiveness of asthma control: an economic appraisal of the GOAL study // *Allergy*. 2006. Vol. 61. № 5. P. 531–536.
7. Pedersen S. From asthma severity to control: a shift in clinical practice // *Prim Care Respir. J.* 2010. Vol. 19. № 1. P. 3–9.
8. Reddel H.K., Upham J.W., Salvi S.S., Yang I.A. Year-in-review 2009: Asthma, COPD and airway biology // *Respirology*. 2010. Vol. 15. № 2. P. 365–376.
9. Barnes P.J. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms // *Clin. Sci.* 1998. Vol. 94. № 6. P. 557–572.
10. Barton B.E., Jakway J.P., Smith S.R., Siegel M.I. Cytokine inhibition by a novel steroid, mometasone furoate // *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* 1991. Vol. 13. № 3. P. 251–261.
11. Matthys H., Umile A. Holding chambers for pMDI use // *Drugs Exp. Clin. Res.* 1997. Vol. 23. № 5–6. P. 183–189.
12. Silverman M., Sheffer A., Diaz P.V. et al. Outcome of pregnancy in a randomized controlled study of patients with asthma exposed to budesonide // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2005. Vol. 95. № 6. P. 566–570.
13. Adams N., Lasserson T.J., Cates C.J., Jones P.W. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 17. № 4. CD002310.
14. Nave R., McCracken N. Metabolism of ciclesonide in the upper and lower airways: review of available data // *J. Asthma Allergy*. 2008. Vol. 7. № 1. P. 11–18.
15. Corren J., Berkowitz R., Murray J.J., Prenner B. 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.
16. Sahasranaman S., Issar M., Hochhaus G. Metabolism of mometasone furoate and biological activity of the metabolites // *Drug. Metab. Dispos.* 2006. Vol. 34. № 2. P. 225–233.
17. Padden J., Skoner D., Hochhaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids // *J. Asthma*. 2008. Vol. 45. Suppl. 1. P. 13–24.
18. <http://www.authorstream.com/Presentation/dnyaneshwalunj-1081042-dry-powder-inhalers>.
19. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 6. P. 1308–1331.
20. Dolovich M.A. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway caliber on aerosolized drug delivery to the lung // *Respir. Care*. 2000. Vol. 45. № 6. P. 597–608.
21. Weda M., Zanen P., de Boer A.H. et al. The therapeutic index of locally acting inhaled drugs as a function of their fine particle mass and particle size distribution: a literature review // *Curr. Drug. Deliv.* 2008. Vol. 5. № 2. P. 142–147.
22. Liam C.K., Lim K.H., Wong C.M. Acceptance of the Accuhaler, a multi-dose powder inhaler, among asthmatic patients: a comparison with the pressurized metered-dose inhaler // *Asian Pac. J. Allergy. Immunol.* 2000. Vol. 18. № 3. P. 135–140.
23. D'Urzo A., Karpel J.P., Busse W.W. et al. Efficacy and safety of mometasone furoate administered once-daily in the evening in patients with persistent asthma dependent on inhaled corticosteroids // *Curr. Med. Res. Opin.* 2005. Vol. 21. № 8. P. 1281–1289.
24. Corren J., Berkowitz R., Murray J.J., Prenner B. 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.
25. 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.
26. 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. № 1.
27. Noonan M., Karpel J.P., Bensch G.W. et al. Comparison of once-daily to twice-daily treatment with mometasone furoate dry powder inhaler // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2001. Vol. 86. № 1. P. 36–43.
 28. Pincus D.J., Humeston T.R., Martin R.J. Further studies on the chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1997. Vol. 100. № 6. Pt. 1. P. 771–774.
 29. Pincus D.J., Szeffler S.J., Ackerson L.M., Martin R.J. Chronotherapy of asthma with inhaled steroids: the effect of dosage timing on drug efficacy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1995. Vol. 95. № 6. P. 1172–1178.
 30. 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.
 31. Price D., Robertson A., Bullen K. et al. Staudinger H. 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. № 1.
 32. Fish J.E., Karpel J.P., Craig T.J. et al. 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. № 5. P. 852–860.
 33. Mometasone/Formoterol (dulera) for asthma // *Med. Lett. Drugs Ther.* 2010. Vol. 52. № 1349. P. 83–84.
 34. Weinstein S.F., Corren J., Murphy K. et al. Twelve-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 g and 400/10 g combination treatments in patients with persistent asthma previously receiving high-dose inhaled corticosteroids // *Allergy. Asthma Proc.* 2010. Vol. 31. № 4. P. 280–289.
 35. Bernstein D.I., Hébert J., Cheema A. et al. Efficacy and onset of action of mometasone furoate/formoterol and fluticasone propionate/salmeterol combination treatment in subjects with persistent asthma // *Allergy. Asthma Clin. Immunol.* 2011. Vol. 7. № 21.
 36. Nathan R.A., Nolte H., Pearlman D.S. Twenty-six-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 g combination treatment in patients with persistent asthma previously receiving medium-dose inhaled corticosteroids // *Allergy. Asthma Proc.* 2010. Vol. 31. P. 269–279.
 37. Berger W.E. Mometasone furoate/formoterol in the treatment of persistent asthma // *Expert Rev. Respir. Med.* 2011. Vol. 5. № 6. P. 739–746.
 38. Meltzer E.O., Kuna P., Nolte H. et al. Mometasone furoate/formoterol reduces asthma deteriorations and improves lung function // *Eur. Respir. J.* 2012. Vol. 39. № 2. P. 279–289.
 39. Wyrwich K.W., Ireland A.M., Navaratnam P. et al. An assessment of change in asthma control among adolescents and adults with persistent asthma in mometasone furoate/formoterol fumarate clinical trials // *J. Asthma.* 2011. Vol. 48. № 1. P. 48–56.
 40. Frampton J.E. Mometasone/formoterol inhalation aerosol: in asthma uncontrolled on medium- or high-dose inhaled corticosteroids // *Drugs.* 2012. Vol. 72. № 9. P. 1229–1241.
 41. Nolte H., Pavord I., Backer V. et al. Dose-dependent anti-inflammatory effect of inhaled mometasone furoate/formoterol in subjects with asthma // *Respir. Med.* 2013. Vol. 107. № 5. P. 656–664.
 42. Kosoglou T., Hubbell J., Xuan F. et al. Comparison of the systemic bioavailability of mometasone furoate after oral inhalation from a mometasone furoate/formoterol fumarate metered-dose inhaler versus a mometasone furoate dry-powder inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013. Vol. 8. P. 107–116.
 43. Kosoglou T., Hubbell J., Cutler D.L. et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis effects of mometasone furoate/formoterol fumarate vs fluticasone propionate/salmeterol administered through metered-dose inhaler // *Chest.* 2013. Vol. 144. № 6. P. 1795–1802.
 44. Maspero J.F., Nolte H., Chérrez-Ojeda I., P04139 Study Group. Long-term safety of mometasone furoate/formoterol combination for treatment of patients with persistent asthma // *J. Asthma.* 2010. Vol. 47. № 10. P. 1106–1115.
 45. LaForce C., Weinstein C., Nathan R.A. et al. Patient satisfaction with a pressurized metered-dose inhaler with an integrated dose counter containing a fixed-dose mometasone furoate/formoterol combination // *J. Asthma.* 2011. Vol. 48. № 6. P. 625–631.
 46. Weinstein C., Staudinger H., Scott I. et al. Dose counter performance of mometasone furoate/formoterol inhalers in subjects with asthma or COPD // *Respir. Med.* 2011. Vol. 105. № 7. P. 979–988.
 47. Wenzel S.E. Complex phenotypes in asthma: current definitions // *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 26. № 6. P. 710–715.
 48. Lötvall J., Akdis C.A., Bacharier L.B. et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2011. Vol. 127. № 2. P. 355–360.
 49. Moore W.C., Bleeker E.R., Curran-Everett D. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2007. Vol. 119. № 2. P. 405–413.
 50. Haldar P., Pavord I.D., Shaw D.E. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008. Vol. 178. № 3. P. 218–224.
 51. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J.C. Untangling asthma phenotypes and endotypes // *Allergy.* 2012. Vol. 67. № 7. P. 835–846.
 52. Garcia Garcia M.L., Wahn U., Gilles L., Swern A. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study // *Pediatrics.* 2005. Vol. 116. № 2. P. 360–369.
 53. Vaquerizo M.J., Casan P., Castillo J. et al. CASIOPEA (Capacidad de Singulair Oral en la Prevención de Exacerbaciones Asmáticas) Study Group. Effect of montelukast add-

пульмонология



- ed to inhaled budesonide on control of mild to moderate asthma // *Thorax*. 2003. Vol. 58. № 3. P. 204–210.
54. Bisgaard H., Zielen S., Garcia-Garcia M.L. et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 171. № 4. P. 315–322.
55. Knorr B., Franchi L.M., Bisgaard H. et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years // *Pediatrics*. 2001. Vol. 108. № 3. E48.
56. Moeller A., Lehmann A., Knauer N. et al. Effects of montelukast on subjective and objective outcome measures in preschool asthmatic children // *Pediatr. Pulmonol.* 2008. Vol. 43. № 2. P. 179–186.
57. Nishimura M., Koga T., Kamimura T. et al. Comparison of leukotriene receptor antagonists and anti-histamines as an add-on therapy in patients with asthma complicated by allergic rhinitis // *Kurume Med. J.* 2011. Vol. 58. № 1. P. 9–14.
58. Lazarus S.C., Chinchilli V.M., Rollings N.J. et al. Smoking affects response to inhaled corticosteroids or leukotriene receptor antagonists in asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007. Vol. 175. № 8. P. 783–790.
59. Giouleka P., Papatheodorou G., Lyberopoulos P. et al. Body mass index is associated with leukotriene inflammation in asthmatics // *Eur. J. Clin. Invest.* 2011. Vol. 41. № 1. P. 30–38.
60. Borderias L., Mincewicz G., Paggiaro P.L. et al. Asthma control in patients with asthma and allergic rhinitis receiving add-on montelukast therapy for 12 months: a retrospective observational study // *Curr. Med. Res. Opin.* 2007. Vol. 23. № 4. P. 721–730.
61. Holgate S.T., Bradding P., Sampson A.P. Leukotriene antagonists and synthesis inhibitors: new directions in asthma therapy // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 1996. Vol. 98. № 1. P. 1–13.
62. Bisgaard H., Skoner D., Boza M.L. et al. Safety and tolerability of montelukast in placebo-controlled pediatric studies and their open-label extensions // *Pediatr. Pulmonol.* 2009. Vol. 44. № 6. P. 568–579.
63. Lemanske R.F.Jr., Mauger D.T., Sorkness C.A. et al. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. № 11. P. 975–985.
64. Virchow J.C., Mehta A., Ljungblad L. et al. Add-on montelukast in inadequately controlled asthma patients in a 6-month open-label study: the MONTelukast In Chronic Asthma (MONICA) study // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 5. P. 644–651.
65. Gueli N., Verrusio W., Linguanti A. et al. Montelukast therapy and psychological distress in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a preliminary report // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2011. Vol. 52. № 1. P. 36–39.
66. Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R., Bandla H.P., Gozal D. Anti-Inflammatory therapy outcomes for mild OSA in children // *Chest*. 2014. Vol. 6.
67. Takahashi M., Taniuchi S., Soejima K. et al. New efficacy of LTRAs (montelukast sodium): it possibly prevents food-induced abdominal symptoms during oral immunotherapy // *Allergy. Asthma. Clin. Immunol.* 2014. Vol. 10. № 1. P. 3.
68. Yu S., Zhang Z., Li G. Montelukast as a successful treatment for eosinophilic cystitis in an asthmatic woman patient // *Pak. J. Med. Sci.* 2013. Vol. 29. № 5. P. 1280–1282.
69. Zazzali J.L., Broder M.S., Chang E. et al. Cost, utilization, and patterns of medication use associated with chronic idiopathic urticaria // *Ann. Allergy. Asthma Immunol.* 2012. Vol. 108. № 2. P. 98–102.
70. Broshtilova V., Gantcheva M. Therapeutic Hotline: Cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast in the treatment of atopic dermatitis // *Dermatol. Ther.* 2010. Vol. 23. № 1. P. 90–93.
71. Friedmann P.S., Palmer R., Tan E. et al. A double-blind, placebo-controlled trial of montelukast in adult atopic eczema // *Clin. Exp. Allergy.* 2007. Vol. 37. № 10. P. 1536–1540.
72. Stewart R.A., Ram B., Hamilton G. et al. Montelukast as an adjunct to oral and inhaled steroid therapy in chronic nasal polyposis // *Otolaryngol. Head. Neck Surg.* 2008. Vol. 139. № 5. P. 682–687.
73. Kieff D.A., Busaba N.Y. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2005. Vol. 114. № 12. P. 941–945.
74. Pauli C., Fintelmann R., Klemens C. et al. Polyposis nasi – improvement in quality of life by the influence of leukotrien receptor antagonists // *Laryngorhinotologie.* 2007. Vol. 86. № 4. P. 282–286.

Application points for antiasthmatic drugs in therapy of heterogeneous airway inflammation

N.G. Astafyeva, I.V. Gamova, E.N. Udovichenko, I.A. Perfilova, M.S. Gapon

Saratov State Medical University named after V.I. Razumovskiy, Chair of Clinical Immunology and Allergology

Contact person: Natalya Grigoryevna Astafyeva, allergokaf@yandex.ru

Here we consider an opportunity of using mometasone furoate (metered dose powder inhaler) alone and in combination with formoterol in therapy of bronchial asthma. We analyzed an impact of each therapeutic component as well as leukotriene receptor antagonists in reaching control over disease. Also, we discussed results of the studies and objectively assessed efficacy and safety of mometasone furoate in combination with formoterol in patients with bronchial asthma.

Key words: bronchial asthma, heterogeneous inflammation, mometasone furoate, formoterol