



¹ ФГОУ ВПО
«Северо-Западный
государственный
медицинский
университет им.
И.И. Мечникова»,
Санкт-Петербург

² ГБОУ ДПО
«Российская
медицинская
академия
последипломного
образования»,
Москва

Ингаляционные глюкокортикостероиды для лечения бронхиальной астмы: в фокусе внимания мометазона фууроат

Д.м.н., проф. А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ¹, д.м.н., проф. Л.А. ГОРЯЧКИНА²

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) занимают центральное место в лечении бронхиальной астмы (БА). Настоящий обзор посвящен новой лекарственной форме мометазона фууроата (МФ) для лечения астмы – Асманексу Твистхейлеру.

Асманекс Твистхейлер является порошковым ингалятором, содержащим МФ и лактозу и предназначенным для лечения взрослых и детей (12 лет и старше в России). Благодаря выраженному противовоспалительному потенциалу МФ и его эффективной доставке в легкие препарат способен обеспечивать хороший контроль БА в относительно невысоких дозах (200–800 мкг/сут), применяемых 1 (вечером) или 2 раза (утром и вечером) в день. Риск системных побочных эффектов минимален из-за низкой биодоступности МФ.

Это подтверждается результатами клинических исследований, в которых проводилось физикальное, лабораторное исследование, оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и скорости роста у детей. Частота местных побочных эффектов (осиплости голоса, сухости в горле, кандидоза) при ингаляционном применении МФ была низкой и сопоставимой с таковой у других ИГКС.

Полученные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом индексе МФ (соотношении эффективности и безопасности) у больных персистирующей астмой различной тяжести течения.

Ингаляционные глюкокортикостероиды занимают важное место в лечении БА [1]. Они воздействуют именно на воспаление, а значит, уменьшают выраженность клинических симптомов заболевания (частоту приступов удушья, потребность в бета-2-агонистах короткого действия и др.), повышают качество жизни пациентов, улучшают бронхиальную проходимость, снижают гиперреактивность бронхов. Эти препараты предупреждают обострения астмы, уменьшают частоту госпитализаций и летальность от астмы, а также предупреждают развитие необратимых изменений дыхательных путей (ремоделирование).

Мометазона фууроат является хорошо известным топическим стероидом, который широко используется в терапии аллергического ринита, полипоза носа и риносинуситов (Назонекс), а также стероидочувствительных заболеваний кожи (Элоком, Элоком-С, Тридерм). В последние



годы создана и стала доступна для российских пациентов его лекарственная форма для лечения БА – препарат Асманекс, выпускаемый в виде порошкового ингалятора (Твистхейлер).

Фармакодинамика мометазона фуurato

Мометазона фуurato – это синтетический гетероциклический 17-членный глюкокортикостероид (ГКС), содержащийся в положении 17 эфир фуurato, а в 9-м и 21-м положениях – атомы хлора. В исследованиях *in vitro* установлено, что МФ снижает секрецию клеток, принимающих участие в развитии воспаления дыхательных путей (Т-хелперов, базофилов), тормозит экспрессию адгезивных молекул эпителием и активирует апоптоз эозинофилов. Выраженность противовоспалительного эффекта МФ *in vitro* аналогична таковой флутиказона пропионата и превышает эффекты будесонида, беклометазона дипропионата, триамцинолона ацетонида [2]. При проведении ингаляционного провокационного теста на мышах показано, что МФ достоверно снижает синтез интерлейкинов 4 и 5, а также число Т-хелперов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа по сравнению с плацебо [3].

Механизмы противовоспалительной активности ГКС являются предметом интенсивных исследований. В 70-е годы прошлого века сформировалось представление о классической двухэтапной модели их действия. Согласно этой концепции, стероиды путем диффузии проникают в цитоплазму клетки и взаимодействуют с цитозольными (альфа-) рецепторами, которые в неактивном состоянии образуют комплексы с молекулами белков теплового шока (heat shock protein, hsp) hsp 90, 70, 23 и др. Последние необходимы для поддержания оптимальной конформации рецепторного домена, связывающего гормон. Они также обеспечивают нахождение свободного рецептора в цитоплазме клетки.

Образовавшийся комплекс «гормон – рецептор» перемещается в виде димера в ядро, где связывается с коактивирующими молекулами (белок, связывающий цАМФ-чувствительный элемент (cAMP responsive element binding protein, CBP), коактиватор стероидного рецептора 1 (steroid-receptor co-activator 1, SRC-1) и др.) и чувствительным элементом генов (геномный эффект). Таким образом в клетках активируются процессы транскрипции (трансактивация) генов и образование белков, обладающих противовоспалительным эффектом.

В последние годы установлено, что гормон-рецепторные комплексы (в виде мономера) непосредственно и через молекулы CBP взаимодействуют с факторами транскрипции (активирующий белок 1 (activating protein 1, AP-1), ядерный фактор каппа-В (nuclear factor (NF) kappa-B) и др.), которые активируются под влиянием медиаторов воспаления, оксидантов и вирусов (внегеномный эффект). Итогом этого является торможение транскрипции «воспалительных» генов (транс-репрессия). Последнее, в свою очередь, уменьшает образование в клетках белков и пептидов, обладающих противовоспалительным эффектом.

Таким образом, в настоящее время сложились представления о геномном и внегеномном эффектах ГКС, в том числе и МФ. Следует отметить, что за счет непосредственного взаимодействия с ДНК ГКС могут оказывать неблагоприятное действие на обмен веществ. Именно поэтому одним из направлений дальнейшего совершенствования этого класса лекарственных препаратов является создание средств с преимущественно внегеномным механизмом действия.

Установлено, что МФ имеет более высокое сродство к глюкокортикостероидным рецепторам, чем флутиказона пропионат (в 1,5 раза), будесонид (в 5 раз), триамцинолона ацетонид (в 7 раз) и дексаметазон (в 12 раз). В эксперименте показано, что МФ в низких кон-

центрациях (10^{-12}) обладает преимущественно внегеномным эффектом, уменьшая образование в клетках белков, обладающих противовоспалительным действием [4]. Последнее, вероятно, является одним из объяснений высокой безопасности этого ГКС (см. ниже).

Фармакокинетика мометазона фуurato

Фармакокинетика МФ изучалась у экспериментальных животных (мышей, крыс, собак), а также здоровых людей и больных БА при однократном и многократном введении препарата в суточных дозах от 200 до 1200 мкг, назначаемых 1–2 раза в день ингаляционно или внутривенно. Установлено, что легочная депозиция МФ при использовании дозированного ингалятора составляет 13,9% [5]. Системная биодоступность 400 мкг МФ при применении порошкового дозирующего устройства у 24 здоровых волонтеров оказалась менее 1%, причем не было найдено различий между этим показателем у мужчин и женщин. При последующем назначении концентрация препарата в плазме крови была близка к порогу его определения (0,02–0,24 мкг/л). Установлено, что при использовании порошкового ингалятора значительная часть МФ проглатывается и выводится в неизменном виде с фекалиями. Фракция, которая всасывается в кишечнике, достигает печени, интенсивно метаболизируется системой цитохрома P450 до полярных соединений и экскретируется с желчью и мочой. При внутривенном введении 400 мкг МФ период его полувыведения у здоровых лиц составляет 4,5 часа, системный клиренс – 53,5 л/час, что сходно с фармакокинетическими параметрами других ИГКС [6].

Системная биодоступность МФ в дозах 400, 800 и 1200 мкг 1 раз в сутки и 200 мкг 2 раза в день изучалась у 60 больных БА легкого и среднетяжелого течения в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, продол-



Таблица 1. Фармакокинетика ингаляционных глюкокортикостероидов

Препарат	Биодоступность при проглатывании, %	Биодоступность при ингаляциях, %	Клиренс, л/час	Объем распределения, л	T _{1/2} из крови, ч	T _{1/2} из легких, ч
Мометазона фуроат (Асманекс Твистхейлер)	< 1	При применении в рекомендованных дозах концентрация препарата в плазме находится около или ниже порога определения (50 пг/мл)	53,5	4,5	4,5	н/д
БДП/БМП	-/26	2/36	150/120	20/424	0,5/2,7	0,1/1,5–6,5
Флунизолид*	21	39–40 (CFC-ДАИ)	58	96–138	1,3–1,7	1,7–3,7
Триамцинолона ацетонид*	10,6–23	22 (CFC-ДАИ)	37	100–148	1,4–2,0	3,6
Будесонид	11–13	39 (Турбухалер)	84	183–196	1,7–3,4	2,0
Флутиказона пропионат	< 1	5,5–17 (Мультидиск) 5,3–16 (НФА-ДАИ)	66–69	318	7,8	14,4
Циклесонид/дез-ЦИК	<1/<1	-/<50 (НФА-ДАИ)	-/396	-/1190	0,71/3,5	-/6,4

БДП/БМП – беклометазона дипропионат/беклометазона монопропионат, дез-ЦИК – дезизобутирил-циклесонид (активный метаболит циклесонида), ДАИ – дозированный ингалятор, CFC-ДАИ – дозированные аэрозольные ингаляторы, содержащие хлорфторуглерод (фреон), НФА-ДАИ – дозированные аэрозольные ингаляторы, содержащие гидрофторалкан (норфлуран), н/д – нет данных.

* Препараты, не зарегистрированные или не используемые в России.

жавшемся 28 дней. У большинства пациентов концентрация препарата в плазме крови была ниже порога ее определения. Аналогичные данные были получены при назначении МФ в дозе 400 мкг 1 и 2 раза в сутки в течение 15 дней и 24 больных астмой легкого и среднетяжелого течения [7].

Показатели фармакокинетики ИГКС приведены в таблице 1 [8–11]. Из таблицы видно, что МФ относится к числу препаратов с низкой системной биодоступностью. Это имеет важное значение для его безопасности при использовании в высоких дозах у больных астмой (см. ниже).

Важной особенностью МФ является его высокая степень связывания с белками плазмы – 99% (для сравнения, у будесонида связывание с белками составляет 85%, у беклометазона дипропионата – 87%, у флутиказона пропионата – 90%), что уменьшает вероятность развития системных эффектов при его использовании у больных.

Приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что МФ – это ГКС с выраженной противовоспалительной активностью и минимальным системным действием. Низкая системная биодоступность может быть обусловлена как свойствами самой молекулы (например, наличие эфира фууроата), так и особенностями комплекса «МФ – лактоза», обеспечивающими замедленное всасывание препарата. Полученные данные убедительно доказывают возможность использования МФ в качестве средства для лечения заболеваний дыхательных путей, и в частности БА. При ингаляционном введении адсорбция препарата из дыхательных путей и пищеварительной системы низкая (табл. 1) [8–11]. Поступившая часть МФ подвергается интенсивному первичному метаболизму в печени и, вероятно, в стенке кишечника. Исследования *in vitro* показали, что МФ не метаболи-

зируется в легочной ткани крыс и мышей. У крыс, кроликов, собак и людей МФ превращается в печени в полярные соединения. Основным путем его метаболизма, вероятно, является 6-бета-гидроксирование, гидролиз эфира фууроата и замещение атома хлора в 21-м положении гидроксильной группой.

Клинические исследования мометазона фууроата Твистхейлера

Для лечения астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) создан порошковый ингалятор, содержащий МФ и лактозу в соотношении 1:5,8 (Твистхейлер). Активация ингалятора осуществляется вдохом больного при скорости 20–60 л/мин – такую скорость вдоха способны развивать дети старше 4 лет и взрослые больные БА различной тяжести течения. Доказательства этого получены в 6 многоцентровых плацебо-



контролируемых исследованиях, в которые были включены 109 пациентов с астмой, обученных пользованию Твистхейлером [13]. Твистхейлер представляет собой порошковый ингалятор, содержащий 60 доз МФ. Устройство имеет счетчик доз, что позволяет больному и врачу контролировать прием препарата. Стимулом для поступления порошка в канал для ингаляций является снятие крышки устройства. Это приводит к загрузке одной дозы МФ. Достоинством Твистхейлера является простота его использования, включающего всего 3 движения: снять крышку устройства – сделать вдох – закрыть крышку. Благодаря этому обучение пациентов занимает немного времени [14].

Твистхейлер обеспечивает высокую воспроизводимость доз МФ, получаемую больным при повторных ингаляциях из одного устройства, что удовлетворяет требованиям Управления по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (Food and Drug Administration, FDA), фармакопей США и европейских стран. Примерно 30–35% дозы МФ составляют частицы размером 1–5 мкм, который является оптимальным для доставки препарата в мелкие бронхи [15].

Эффективность и безопасность Асманекса Твистхейлера изучались в многоцентровых клинических исследованиях, проводившихся в странах Европы, Латинской Америки, Канаде, США и Мексике. В них участвовало более 4000 больных (возраст 4–83 года) легкой, среднетяжелой и тяжелой БА, из которых более 3400 человек получали Асманекс Твистхейлер в течение 3–12 месяцев в дозах 200–1600 мкг/сутки [8]. Клинические программы предусматривали наблюдение за пациентами с астмой, «стероид-наивных» и принимавших ранее ИГКС, а также больными гормонозависимой астмой. Для оценки эффективности препарата использовали динамику симптомов болезни (приступы затрудненного

дыхания, ночные пробуждения от астмы, использование бета-2-адреномиметиков короткого действия, время до начала ухудшения астмы и др.), показатели функции легких (объем форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), скорость потока выдыхаемого воздуха на уровне 25–75% ФЖЕЛ, пиковая экспираторная скорость выдоха) и качества жизни. У больных гормонозависимой БА оценивали изменение потребности в пероральных ГКС. Изучалось влияние МФ на гиперреактивность бронхов в провокационных пробах с аллергенами, аденозинмонофосфатом и метахолином. Проводилось сравнение МФ с другими ИГКС (беклометазона дипропионатом, будесонидом, флутиказона пропionatoм) [8, 12].

Для исследования безопасности МФ оценивали частоту местных и системных побочных эффектов, влияние препарата на продукцию кортизола (по концентрации в плазме крови в течение 24 часов, а также в тесте стимуляции надпочечников синтетическим адренкортикотропным гормоном), внутриглазное давление, прозрачность хрусталика, плотность костной ткани и скорость роста у детей.

Одной из основных задач клинических программ являлось исследование возможности использования Асманекса Твистхейлера 1 раз в сутки вечером. Основанием для его однократного применения вечером явилось следующее [12]:

- высокое сродство МФ к глюкокортикостероидным рецепторам, что может обеспечить длительное противовоспалительное действие в дыхательных путях;
- возможность повышения приверженности пациентов лечению и, как следствие, эффективности лечения;
- наличие циркадных ритмов бронхиальной проходимости и снижение ее у больных БА в ночное время.

Эффективность мометазона фууроата при бронхиальной астме

В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях показано, что МФ в дозах 50, 100 и 400 мкг, назначаемый дважды в сутки в течение 6–14 дней, достоверно снижал гиперреактивность бронхов при пробах с аллергенами (раннюю и позднюю астматическую реакцию), метахолином и аденозинмонофосфатом, а также эозинофилию мокроты у больных БА легкого течения [16, 17]. Это подтверждает способность МФ подавлять воспаление дыхательных путей.

При назначении Асманекса Твистхейлера в течение 12 недель у 236 больных БА легкого и среднетяжелого течения, получавших до включения в исследования только бета-2-адреномиметики короткого действия, оказалось, что доза 400 мкг 1 раз в сутки утром по сравнению с дозой 200 мкг и плацебо достоверно уменьшает выраженность симптомов астмы, потребность больных в сальбутамолу, вызывает прирост показателей бронхиальной проходимости

NB

Рекомендуемые дозы препарата Асманекс Твистхейлер

- ✓ В качестве стартовой дозы – 400 мкг 1 раз в сутки вечером у больных астмой легкой и средней тяжести, получавших до его назначения бета-2-адреномиметики короткого действия или другие ИГКС.
- ✓ При достижении контроля за течением болезни доза препарата может быть снижена до 200 мкг 1 раз в сутки вечером.
- ✓ У пациентов с тяжелой БА начальная доза МФ должна составлять 400 мкг 2 раза в день.

Длительный прием Асманекса Твистхейлера приводит к сокращению потребности в пероральных ГКС или дает возможность их полной отмены.



Таблица 2. Эквивалентные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (мкг) для взрослых

Препарат	Низкие дозы	Средние дозы	Высокие дозы
Беклометазона дипропионат ДАИ	200–500	> 500–1000	> 1000–2000
Будесонид ПИ	200–400	> 400–800	> 800–1600
Циклесонид	80–160	> 160–320	> 320–1280
Флунизолид	500–1000	> 1000–2000	> 2000
Флутиказона пропионат ДАИ	100–250	> 250–500	> 500–1000
Мометазона фураат ПИ	200–400	> 400–800	> 800–1200

ПИ – порошковый ингалятор, ДАИ – дозированный аэрозольный ингалятор.

(увеличение ОФВ1 на 11,5–18,6% по сравнению с 8,5–16,5% в группе пациентов, получавших МФ в дозе 200 мкг, и 0,1–5,1% в группе плацебо) [18]. Похожие результаты были получены и в другом исследовании, причем оказалось, что эффективность МФ в дозе 400 мкг 1 раз сутки аналогична таковой при его назначении 200 мкг 2 раза в день [19]. Важно отметить, что достоверный прирост пиковой объемной скорости выдоха и сокращение потребности в сальбутамоле наблюдались уже через 24 часа после начала лечения [18, 19]. При дальнейшем наблюдении за больными оказалось, что положительные эффекты обеих доз МФ (200 и 400 мкг в сутки) сохранялись в течение 12 месяцев, при этом назначение препарата вечером было более эффективным, чем утром [20]. Большинство исследований МФ были проведены у больных, кото-

рые ранее получали ИГКС, причем эффективность и безопасность МФ сравнивали как с плацебо, так и с другими препаратами класса ИГКС.

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 286 пациентов с БА легкого и среднетяжелого течения старше 12 лет, оценивалась возможность однократного назначения МФ в течение 12 недель. Показано, что Асманекс Твистхейлер в дозах 200 мкг 1 раз в день вечером и 400 мкг 1 раз в день утром достоверно улучшал бронхиальную проходимость по сравнению с МФ 200 мкг 1 раз в день утром и плацебо [21]. В других работах подтверждена более высокая эффективность применения МФ в дозе 400 мкг однократно вечером у больных, получавших ранее другие ИГКС 2 раза в день. Положительное влияние МФ на выраженность клинических симптомов и бронхиальную обструкцию отмечалось в течение первой недели лечения. Улучшение клинико-функционального состояния больных сочеталось с повышением качества их жизни [8, 22].

У 128 больных с тяжелой гормонозависимой БА назначение Асманекса в дозах 400 и 800 мкг 2 раза в день в течение 12 недель по сравнению с плацебо приводило к достоверному улучшению качества жизни и уменьшению потребности в пероральных ГКС (на 46% и 24% соответственно), при-

чем у 40% пациентов удалось полностью отменить ГКС. Несмотря на снижение дозы ГКС, у больных отмечался существенный прирост показателей бронхиальной проходимости. Эффективность МФ в дозах 400 мкг и 800 мкг 2 раза в день была одинаковой. При дальнейшем наблюдении в течение 9 месяцев полной отмены пероральных ГКС к концу года удалось добиться у 71% больных, получавших 400 мкг 2 раза в день, и у 62% пациентов, принимавших 800 мкг 2 раза в день, что сочеталось с улучшением качества их жизни. В течение этого периода времени в группе плацебо потребность в системных стероидах увеличилась на 164,4% [23].

Аналогичные данные были получены в другом исследовании, включавшем 123 больных тяжелой гормонозависимой астмой [24]. В обеих работах показана стероидсберегающая активность МФ, причем доза 800 мкг 2 раза в день оказалась столь же эффективна, как и 400 мкг 2 раза в день. В 5 исследованиях показано, что Асманекс Твистхейлер в дозах 200 мкг и 400 мкг 2 раза в день, назначаемый в течение 12 недель, был более эффективен, чем будесонид (Пульмикорт Турбухалер, 400 мкг 2 раза в день, число наблюдавшихся больных – 730) и беклометазона дипропионат (дозированный ингалятор, 168 мкг 2 раза в день, количество пациентов – 227) [25–28]. Эффективность МФ (200 мкг 2 раза в сутки) и флутиказона пропионата (Фликсотид Дискхалер, 250 мкг 2 раза в день, количество включенных в исследование больных – 733) была одинаковой [29].

Таким образом, приведенные выше результаты исследований свидетельствуют о том, что МФ уменьшает выраженность клинических симптомов, улучшает качество жизни, бронхиальную проходимость и снижает гиперреактивность бронхов у пациентов с БА различной тяжести течения. Для улучшения приверженности пациентов лечению и упрощения режима лечения предложен

Возможность применения препарата Асманекс Твистхейлер один раз в сутки и простое в применении ингаляционное устройство, не требующее координации движений и специальных навыков пациента, повышают приверженность больных терапии и делают лечение удобным для пациентов.



Таблица 3. Частота побочных эффектов (%) при использовании мометазона фууроата (МФ) и других ингаляционных глюкокортикостероидов, наблюдаемых более чем у 2% больных астмой

Побочные эффекты	МФ (Асманекс Твистхейлер)				Плацебо (n = 350)	БДП 168 мкг 2 раза в день (n = 128)	ФП 250 мкг 2 раза в день (n = 184)	БУД 400 мкг 2 раза в день (n = 181)
	200 мкг 1 раз в день утром (n = 209)	200 мкг 1 раз в день вечером (n = 54)	400 мкг 1 раз в день утром (n = 209)	200 мкг 2 раза в день (n = 263)				
Кандидоз полости рта	2	2	4	6	1	4	10	2
Фарингит	3	7	3	4	4	2	6	4
Головная боль	6	0	7	3	5	4	4	4
Дисфония	< 1	0	2	2	1	2	7	2
Сухость во рту	0	2	0	< 1	0	0	0	0
Прибавка веса	0	2	1	< 1	0	0	0	0
Сыпь	0	2	0	0	0	0	0	0
Повышение активности печеночных ферментов	0	2	0	0	0	0	0	0

БДП – беклометазона дипропионат, ФП – флутиказона проприонат, БУД – будесонид.

однократный прием препарата. Полученные данные позволяют рекомендовать в качестве стартовой дозы Асманекса Твистхейлера 400 мкг 1 раз в сутки вечером у больных астмой легкой и средней тяжести, получавших до его назначения бета-2-адреномиметики короткого действия или другие ИГКС. При достижении контроля за течением болезни доза препарата может быть снижена до 200 мкг 1 раз в сутки вечером. У пациентов с тяжелой БА начальная доза МФ должна составлять 400 мкг 2 раза в день. Его длительный прием приводит к сокращению потребности в пероральных ГКС или дает возможность их полной отмены. Эквивалентные дозы МФ и других ИГКС приведены в таблице 2 [1].

Безопасность мометазона фууроата

В нескольких работах изучалось влияние различных доз МФ на продукцию кортизола надпочечниками у больных БА и ХОБЛ. Для этого использовались 2 чувствительных метода: исследование концентрации кортизола плазмы

в течение 24 часов после назначения МФ, а также тест стимуляции надпочечников синтетическим адренокортикотропным гормоном (косинтропином). Известно, что изменение суточной концентрации кортизола плазмы является индикатором его базальной секреции, а проба с косинтропином позволяет оценить функциональный резерв надпочечников.

У 60 больных БА легкого и среднетяжелого течения изучалось влияние Асманекса Твистхейлера (400, 800, 1200 мкг 1 раз в сутки, а также 200 мкг 2 раза в сутки) и плацебо в течение 28 дней на состояние оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Показано, что применяемые дозы МФ не оказывают существенного влияния на базальную секрецию кортизола и резерв надпочечников в тесте с косинтропином через 7, 14 и 28 дней лечения [30].

В другом наблюдении 64 пациента с астмой среднетяжелого течения получали МФ в дозах 400 мкг, 800 мкг 2 раза в сутки, преднизон 10 мг 1 раз в сутки или плацебо в течение 28 дней. Установлено, что средняя концентрация кор-

тизола в плазме крови в течение 24 часов у больных, получавших Асманекс Твистхейлер в дозе 400 мкг 2 раза в день (800 мкг в сутки), существенно не отличалась от таковой в группе пациентов, принимавших плацебо, на 28-й день лечения. Снижение уровня кортизола крови в среднем на 21% по сравнению с плацебо отмечалось только у больных, получавших МФ в дозе 800 мкг 2 раза в день (общая доза 1600 мкг в сутки). Это снижение было достоверно менее выраженным, чем у пациентов, получавших 10 мг преднизона (64%) [8]. Следует помнить, что максимальная зарегистрированная доза Асманекса как при БА, так и при ХОБЛ составляет 800 мкг в сутки, это доза, при которой системных побочных эффектов не наблюдалось.

При наблюдении за больными БА, получавшими МФ в дозах 200 мкг 2 раза в день, 400 мкг 2 раза в день, 800 мкг 1 раз в день в течение 1 года, не обнаружено изменений концентрации кортизола плазмы крови и функционального резерва надпочечников в тесте с косинтропином [31].



Мометазона фуроат является хорошо известным топическим стероидом, который широко используется в терапии аллергического ринита, полипоза носа и риносинуситов (Назонекс), а также стероидочувствительных заболеваний кожи (Элоком, Элоком-С, Тридерм).

В последние годы создана и стала доступна для российских пациентов его лекарственная форма для лечения БА — препарат Асманекс, выпускаемый в виде порошкового ингалятора (Твистхейлер).

Не выявлено отрицательного влияния МФ в дозах до 800 мкг в сутки на внутриглазное давление, прозрачность хрусталика и плотность костной ткани (поясничный отдел позвоночника, бедренная кость) у больных БА и ХОБЛ при наблюдении в течение 1 года [8]. Долгосрочные исследования не показали изменения скорости роста детей с БА при лечении этим препаратом [32, 33].

Местные побочные эффекты МФ, назначаемого в дозах 200–400 мкг в день в течение 1 года больным БА в возрасте от 12 до 83 лет, включали развитие кандидоза полости рта (2–6%), дисфонии (0–2%), фарингита (3–7%). Их частота была аналогичной или меньшей, чем при использовании других ИГКС (табл. 3) [21, 22, 26, 27]. Близкие данные получены у пациентов с ХОБЛ, лечившихся МФ в дозе 800 мкг/сутки или плацебо в течение года [8].

Частота тяжелых побочных эффектов у больных БА и ХОБЛ, получавших Асманекс Твистхейлер и плацебо, была сходной. По мнению врачей, участвующих в 19 исследованиях, эти побочные эффекты непосредственно не были связаны с лечением. Число пациентов, прекративших прием препаратов, было сходным среди

больных, получавших МФ, плацебо и другие ИГКС.

Беременные и кормящие женщины исключались из клинических исследований. Если беременность наступала в процессе лечения МФ, то применение препарата прекращалось. Тем не менее концентрация препарата в плазме крови при ингаляционном введении обычно очень низкая, что делает его влияние на плод и репродуктивную функцию маловероятным. Применение Асманекса Твистхейлера во время беременности и у кормящих матерей возможно только в том случае, если предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода или ребенка (категория C FDA).

Режим дозирования мометазона фуроата Твистхейлера

У больных БА легкого и средне-тяжелого течения стартовая доза Асманекса Твистхейлера должна составлять 400 мкг 1 раз в сутки вечером. У некоторых пациентов предпочтительно назначение препарата в дозе 200 мкг 2 раза в день. При достижении контроля за течением астмы (при нормальной легочной функции и минимальном использовании бета-2-адреномиметиков короткого действия) в ряде случаев возможно использование 200 мкг 1 раз вечером. Однократный прием препарата повышает приверженность лечению у больных БА молодого возраста и подростков [34].

У больных тяжелой гормонозависимой БА в начале лечения МФ назначают по 400 мкг 2 раза в день. Доза системных ГКС должна быть постепенно уменьшена, при этом осуществляется контроль за симптомами БА и надпочечниковой недостаточности. После полной отмены пероральных стероидов доза МФ должна быть снижена до минимальной эффективной.

Соотношение «польза/риск»

Благодаря выраженной противовоспалительной активности МФ и его эффективной доставке в легкие с помощью порошко-

вого ингалятора препарат способен обеспечивать контроль БА в относительно невысоких дозах. Риск системных побочных эффектов минимален из-за низкой биодоступности МФ. Это подтверждается результатами клинических исследований, в которых проводилось физикальное, лабораторное исследование, оценка функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и скорости роста у детей. Частота местных побочных эффектов (осиплости голоса, сухости в горле, кандидоза) при ингаляционном применении МФ была низкой и сопоставимой с таковой у других ИГКС. Полученные данные свидетельствуют о высоком терапевтическом индексе МФ (то есть соотношении эффективности и безопасности) у больных персистирующей БА различной тяжести течения.

Заключение

Асманекс Твистхейлер является порошковым ингалятором, содержащим МФ и лактозу, предназначенным для лечения взрослых и детей (в России – в возрасте 12 лет и старше). Он одобрен для лечения астмы более чем в 40 странах мира [35]. При ингаляционном пути введения концентрация, поступающая в кровь, мала. МФ плохо всасывается из желудочно-кишечного тракта и подвергается интенсивному первичному печеночному метаболизму. При применении в рекомендованных дозах концентрация препарата в плазме находится около или ниже порога определения. Это обеспечивает высокую противовоспалительную активность в дыхательных путях при минимальной вероятности развития системных побочных эффектов. Возможность применения препарата один раз в сутки и простое в применении ингаляционное устройство, не требующее координации движений и специальных навыков пациента, повышают приверженность больных терапии и делают лечение удобным для пациентов. 🌟

Литература
→ С. 74