

УДК 616.248-035.234:515.835.5

Л. В. Юдина

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика, г. Киев

Ингаляционные кортикостероиды — основа базисной терапии бронхиальной астмы. В фокусе внимания — мометазона фуруат

Ключевые слова: ингаляционные кортикостероиды, бронхиальная астма, лечение, мометазона фуруат.

Бронхиальная астма (БА) — одно из наиболее распространенных хронических заболеваний, представляющее серьезную медицинскую и социально-экономическую проблему. БА страдают примерно 300 млн человек во всем мире, 250 тыс. ежегодно умирают [1]. Распространенность БА в разных странах колеблется от 1 до 18 %.

Основным международным клиническим руководством по диагностике и лечению БА являются рекомендации GINA (Global Initiative for Asthma). В них представлен современный алгоритм терапии БА, включающий пять шагов с постепенным ее усилением. Критерием интенсификации лечения, то есть перехода на следующий шаг, считается отсутствие контроля заболевания, но при условии, что перед этим было проверено соблюдение режима приема и техники ингаляций, а также устранено воздействие модифицируемых факторов риска, например, аллергенов.

Первый шаг в лечении БА, согласно рекомендациям GINA, предусматривает применение короткодействующих β_2 -агонистов (КДБА) по требованию. Однако в руководстве подчеркивается недостаточность доказательной базы их безопасности в монотерапии. При наличии факторов риска руководство GINA рекомендует присоединять на первом шаге прием низких доз ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и использовать в сочетании с КДБА по требованию (уровень доказательности В).

В качестве второго шага терапии БА руководство GINA рекомендует регулярный прием низких доз ИГКС в сочетании с КДБА по требованию (уровень доказательности А). Этот вариант можно использовать у пациентов, которым впервые был установлен диагноз БА и которые никогда ранее не принимали базисную терапию, а также у лиц, переставших ее принимать (с перерывом более 3 мес).

ГКС особенно активны при аллергическом воспалении. У пациентов с БА ИГКС вызывают апоптоз эозинофилов, подавляют синтез цитокинов эпителиальными клетками и Т-хелперами, уменьшают проницаемость эндотелия капилляров. Благодаря этому на фоне терапии ИГКС у больных полностью восстанавливается поврежденная воспалительным процессом структура эпителия бронхов. ИГКС — единственные препараты, предотвращающие ремоделирование мезенхимального матрикса бронхов: гипертрофию гладких мышц, отложение коллагена в стенке дыхательных путей. Поэтому раннее назначение ИГКС для поддерживающей терапии у пациентов с БА имеет принципиальное значение и предотвращает развитие необратимой бронхообструкции [17]. Кроме того, при их применении дыхательные пути становятся более устойчивыми к воздействию аллергенов и триггерных факторов, вызывающих бронхоспазм [13].

Раннее назначение ИГКС может улучшать контроль БА и нормализовать функцию легких, а также предотвращать развитие необратимого поражения дыхательных путей. Они показаны для лечения

персистируючої БА любой ступені тяжесті. Чем вище ступень тяжесті течення БА, тем більші дози ИГКС следует применять. По даним ряду досліджень, у пацієнтів, почавших лікування ИГКС не пізніше ніж через 2 роки від початку захворювання, відзначені суттєві переваги в удосконаленні контролю над симптомами БА по порівнянню з групою, почавшей лікування ИГКС більше ніж через 5 років після дебюту захворювання. В GINA підкреслюється, що низькі дози ИГКС зменшують вираженість симптомів БА, удосконалюють функцію легких, підвищують якість життя, знижують ризик обострень, госпіталізацій і смерті (рівень доказальності А).

ИГКС відличаються від системних ГКС своїми фармакологічними властивостями: ліпофільністю, швидкістю інактивації, коротким періодом полувиведення з плазми крові. Важно враховувати, що лікування ИГКС є місцевим (топічним). Це забезпечує виражені протизапальні ефекти безпосередньо в бронхіальному дереві при мінімальних системних проявленнях. Згідно GINA 2014 г., враховуючи запальний генез БА, ИГКС можна призначати вже на першій ступені лікування. Ступень вираженості клінічних проявлень БА і порушення функції легких визначають початкову дозу. У більшості дорослих пацієнтів ефект досягається при використанні порівняльно низьких доз ИГКС, еквівалентних 400 мкг будесоніду в сутки. В таблиці представлені еквівалентні суточні дози ИГКС у дорослих.

Для досягнення контролю БА необхідний тривалий постійний прийом ИГКС в адекватних для конкретного пацієнта дозах. Ефект ИГКС має дозозалежний характер, і контроль захворювання може бути досягнутий швидше при використанні більш високих доз.

При неповному контролі БА збільшення обсягу терапії можна здійснювати кількома способами: підвищити дозу ИГКС або приєднати інші компоненти. Додатковими компонентами можуть бути: блокатори лейкотриєнових рецепторів (монтелукаст), ДДБА (довгочасно діючі β_2 -агоністи), теофілін замедленого высвобождения.

Комбінація ИГКС і ДДБА очікувано впливає на симптоми БА і функцію

легких, однак є більш дорогостоящою і патогенетично не обґрунтованою у пацієнтів з обсягом форсованого видиху за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) > 80 %. Доказаний ефект ДДБА – купірування бронхоконстрикції, однак відсутність впливу на процес запалення може призводити до маскування останнього. При цьому може бути складно оцінити адекватність призначеної дози ИГКС рівню запального процесу. Така «маскування» запалення сприяє його прогресуванню, що збільшує ризик втрати контролю над БА. В зв'язі з цим приєднання модифікаторів лейкотриєнів, надаючих вираженим протизапальним дією, є більш цілеспрямованим, особливо у пацієнтів з супутніми алергічними ринітом, а також курящих пацієнтів.

В численних рандомізованих плацебо-контрольованих дослідженнях у тяжких БА показана ефективність всіх доз ИГКС по порівнянню з плацебо. Доза ИГКС може бути поступово зменшена на 25–50 %, якщо в течение 3 міс був досягнутий контроль БА. ИГКС зменшують вираженість симптомів БА [2], пригнічують активність алергічного запалення [5, 7], знижують бронхіальну гіперреактивність до алергенів і неспецифічних подразників (фізическої навантаженні, холодному повітрю, поллютантам і др.) [6], удосконалюють бронхіальну проходимость [5, 7], якість життя тяжких [3]. Використання ИГКС призводить до значущого зниження числа обострень і госпіталізацій, зменшує летальність від БА, а також запобігає розвитку необоротних змін в дихальних шляхах (рівень доказальності А).

Ряд факторів можуть зменшувати протизапальний ефект ИГКС, що актуально приблизно для 1/4 тяжких БА [15]. Наприклад, у курящих під впливом супероксидного аніона (O_2^-) і оксиду азоту (NO) відбувається блокада ферменту гістондеацетилази-2, який необхідний для пригнічення активності генів, що відповідають за розвиток запалення в дихальних шляхах.

На сьогоднішній день ИГКС, як уже було сказано, вважаються основними протизапальними препаратами для контролю течення БА. В нинішній час в Україні зареєстровані наступні ИГКС: беклометазон дипропіонат, будесонід, флутиказон пропіонат і мометазон фуруат (МФ).

МФ, який є найновішим в своєму класі, в Україні представлений оригінальним препаратом Асманекс® Твістхейлер® виробництва MSD. МФ – це синтетический гетероцикліческий 17-членний ГКС, що містить в складі 17 естерів фуруату, а в 9-м і 21-м положеннях – атоми хлору. Асманекс® Твістхейлер® має виражений протизапальний ефект. В дослідженнях *in vitro* встановлено, що він знижує секрецію цитокінів клітинами, беручими участь в розвитку запалення дихальних шляхів (Т-хелпери, базофіли), затримує експресію адгезивних молекул епітелієм і активує

Препарат	Низькі дози (мкг)	Середні дози (мкг)	Високі дози (мкг)
Беклометазон дипропіонат	200–500	> 500–1000	> 1000–2000
Будесонід	200–400	> 400–800	> 800–1600
Флутиказон пропіонат	100–250	> 250–500	> 500–1000
Мометазон фуруат	110–220	> 220–440	> 440

апоптоз эозинофилов. Выраженность противовоспалительного эффекта МФ *in vitro* аналогична таковой флутиказона пропионата и превышает эффекты будесонида, беклометазона дипропионата, триамцинолона ацетонида [8].

Механизм противоаллергического и противовоспалительного эффектов МФ заключается в его способности снижать высвобождение медиаторов воспаления. Исследование *in vitro* показало, что МФ ингибирует высвобождение лейкотриенов из лейкоцитов у пациентов с аллергическими реакциями. В культуре клеток МФ продемонстрировал высокую эффективность при подавлении синтеза и высвобождения интерлейкинов (IL) IL-1, IL-5, IL-6 и фактора некроза опухоли- α (TNF- α); он также является сильным ингибитором образования лейкотриенов и дополнительно – очень сильным ингибитором образования Th2-цитокинов, IL-4, IL-5 из человеческих CD4⁺-T-клеток [27]. При выполнении ингаляционного провокационного теста на мышах показано, что МФ достоверно по сравнению с плацебо снижает синтез IL-4, IL-5, а также число Т-хелперов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [9].

В настоящее время сложились представления о геномном (когда в клетках активируются процессы транскрипции (трансактиваии) генов и образуются белки, обладающие противовоспалительным эффектом) и внегеномном эффектах ГКС, в том числе и у МФ. Эффекты ГКС, опосредованные через регуляцию активности генов, получили название геномных эффектов. Проявляются эти эффекты лишь через 16–24 ч после назначения препарата, то есть когда регуляция активности генов проявляется на уровне биосинтеза белка [14]. Устойчивый лечебный эффект достигается спустя месяцы лечения. За счет непосредственного взаимодействия с ДНК (геномный эффект) 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. Среди ИГКС наиболее выраженным внегеномным действием обладают будесонид и МФ.

Установлено, что МФ имеет более высокое сродство к ГКС-рецепторам, чем флутиказона пропионат (в 1,5 раза), будесонид (в 5 раз), триамцинолона ацетонид (в 7 раз) и дексаметазон (в 12 раз) (см. рисунок).

Молекула МФ обладает самой высокой аффинностью к ГКС-рецептору, что наряду с пролонгированным периодом полувыведения положительно коррелирует с высокой противовоспалительной эффективностью. В эксперименте показано, что МФ в низких концентрациях обладает преимущественно внегеномным эффектом, уменьшая образование в клетках белков, обладающих провоспалительным действием. Последнее, вероятно, является

одним из объяснений высокой безопасности этого ИГКС [12].

Безопасность ИГКС и вероятность развития системных эффектов определяется их системной биодоступностью (абсорбция со слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и легочная абсорбция). От 20 до 40 % ингалируемой дозы препарата попадает в дыхательные пути (эта величина значительно варьирует в зависимости от средства доставки и ингаляционной техники пациента). Легочная биодоступность зависит от процента попадания препарата в легкие, наличия или отсутствия носителя (лучшие показатели имеют ингаляторы, не содержащие фреон) и от абсорбции препарата в дыхательных путях. Около 60–80 % ингалируемой дозы оседает в ротоглотке и проглатывается, подвергаясь затем полному или частичному метаболизму в ЖКТ и печени. Пероральная доступность зависит от абсорбции в ЖКТ и выраженности эффекта «первого прохождения» через печень, благодаря чему в системный кровоток поступают уже неактивные метаболиты (за исключением беклометазона 17-монопропионата – активного метаболита беклометазона дипропионата).

Дозы ИГКС до 1 000 мкг/сут (для флутиказона – до 500 мкг/сут) обладают незначительным системным действием. Чем ниже системная биодоступность ИГКС, тем более безопасно лекарственное средство. В нескольких исследованиях показано, что МФ в дозах $\leq 1\ 200$ мкг/сут (в форме порошкового ингалятора) обладает минимальным действием на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, оцениваемой по суточной продукции кортизола крови [23]. Системная биодоступность МФ составляет менее 1 % [20, 21].

Системная биодоступность МФ в дозах 400, 800 и 1 200 мкг 1 раз в сутки и 200 мкг 2 раза в сутки изучалась у 60 пациентов с БА легкого и среднетяжелого течения в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, продолжавшемся 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 у 24 больных БА легкого и среднетяжелого

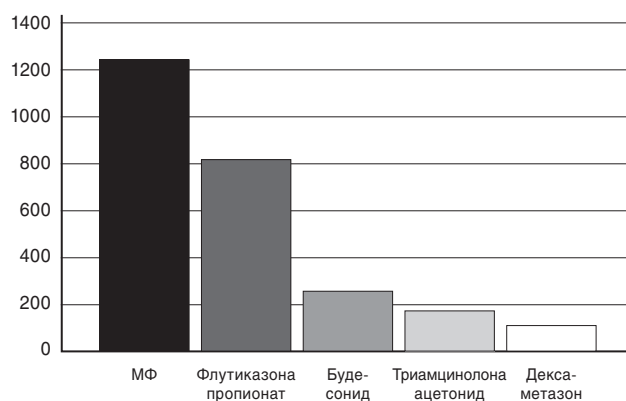


Рисунок. Высокое сродство МФ к ГКС-рецептору

течения [12]. При использовании этого препарата у здоровых добровольцев в дозе 1 000 мкг (максимальная терапевтическая доза составляет 800 мкг/сут) концентрация МФ в крови у 92 % испытуемых оказалась ниже порога чувствительности (50 пг/мл). Для сравнения: после ингаляции беклометазона дипропионата в дозе 200 мкг его концентрация в крови примерно в 1 000 раз выше, чем концентрация мометазона [12].

Биодоступность ИГКС значительно зависит от способа доставки. Например, при ингаляции флутиказона пропионата в виде порошка в крови оказывается значительно меньше препарата, чем при использовании дозированного аэрозольного ингалятора с НГА (пропеллентом на фторуглеродной основе).

Важное достоинство препарата Асманекс® Твистхейлер® – оптимальный размер аэрозольных частиц МФ – 2–2,2 мкм. Известно, что аэрозольные частицы размером > 6 мкм оседают в ротоглотке, 2–6 мкм – крупных бронхах, а ≤ 2 мкм – периферических дыхательных путях (Dolovich et al., 2000). Попадание лекарственного средства в мелкие дыхательные пути позволяет оказывать выраженный противовоспалительный эффект на всем протяжении бронхиального дерева.

Особенностью МФ является его высокая степень связывания с белками плазмы – 99 % (для сравнения, у будесонида связывание с белками составляет 85 %, беклометазона дипропионата – 87 %, флутиказона пропионата – 90 %), что уменьшает вероятность развития системных эффектов при его использовании у пациентов [24].

Наиболее важной характеристикой для проявления селективности и времени задержки препарата в тканях является липофильность. Благодаря липофильности ИГКС накапливаются в дыхательных путях, замедляется их высвобождение из тканей и увеличивается их сродство к ГКС-рецептору. В наибольшей степени липофильность проявляется у МФ, флутиказона пропионата и циклесонида. Высоколипфильные ИГКС быстрее и лучше захватываются из просвета бронхов и длительно задерживаются в тканях дыхательных путей. Благодаря высокой липофильности молекулы МФ он задерживается в клетках дыхательных путей на длительное время, что создает условия для применения Асманекс® Твистхейлер® 1 раз в день. Это является важным преимуществом данного препарата.

Установлено, что уменьшение кратности применения ингалятора с 2 до 1 раза в день увеличивает приверженность к лечению и, как следствие, улучшает контроль БА. Это было подтверждено в ретроспективном исследовании Friedman и соавт. (2010) с участием около 1,5 тыс. пациентов с БА в возрасте от 12 до 25 лет, в котором сравнивали МФ (1 ингаляция в сутки) с флутиказона пропионатом (2 ингаляции в сутки). В группе лечения МФ приверженность к лечению была на 60 % выше (23,5 % vs 14,5 %; $p < 0,0001$), а потребность в КДБА – на 35 % ниже (1,04 vs 1,4 баллончика; $p < 0,0001$), что говорит

о лучшем контроле заболевания у пациентов, получавших Асманекс® Твистхейлер®.

Эффективность используемых при БА лекарственных средств во многом зависит от доставочного устройства, оказывающего влияние на депонирование препарата в дыхательных путях [25]. Эффективность препаратов или устройств может снижаться вследствие неправильного использования ингалятора.

Yang и соавт. (2001) продемонстрировали, что порошковый ингалятор препарата Асманекс® Твистхейлер® доставляет одинаковые дозы МФ в широком диапазоне скоростей потока воздуха на вдохе во время ингаляции. Это минимизирует риск потенциальных проблем, связанных с недостаточной силой вдоха, что наблюдается при применении некоторых других сухопорошковых ингаляторов.

В 2012 г. были опубликованы результаты метаанализа 6 рандомизированных контролируемых исследований с участием 1 354 взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА, где сравнивали эффективность и безопасность МФ с другими ИГКС в эквивалентных дозах (будесонидом, беклометазоном, флутиказоном). Препараты назначались в эквивалентных дозах, продолжительность исследований составляла 4 нед и более. Результаты исследований показали превосходство МФ по сравнению с другими ИГКС в отношении следующих показателей функции внешнего дыхания: ОФВ₁; пиковая скорость выдоха (ПСВ); форсированная жизненная емкость легких (ЖЕЛ); мгновенная объемная скорость выдоха на уровне 25–75 %. МФ оказался эффективнее других ИГКС в отношении уменьшения потребления КДБА и частоты утренних симптомов БА. Частота нежелательных явлений, в том числе серьезных, была сопоставима во всех группах пациентов, в том числе лечившихся МФ [26].

Таким образом, стартовую терапию как персистирующей, так и легкой интермиттирующей БА следует начинать с монотерапии ИГКС, например, Асманекс® Твистхейлер® (МФ), MSD. При отсутствии эффекта от монотерапии ИГКС целесообразно увеличить дозу ГКС или добавить монтелукаст (Сингуляр®). Такой вариант может быть оптимальным у пациентов с сопутствующей патологией (курящие, пациенты с аллергическим ринитом). Добавление ДДБА показано в тех случаях, когда контроль БА не достигнут адекватными дозами ИГКС.

Асманекс® Твистхейлер® (МФ) продемонстрировал более высокую эффективность в лечении взрослых пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА по сравнению с другими ИГКС относительно улучшения показателей функции легких (ОФВ₁, ЖЕЛ, ПСВ) и контроля заболевания при сопоставимой частоте нежелательных явлений. Режим приема препаратов базисной терапии оказывает влияние на приверженность к лечению и, соответственно, ее эффективность. Кратность приема препарата Асманекс® Твистхейлер® – 1 раз в сутки – увеличивает приверженность пациентов к лечению на 60 % и приводит к улучшению контроля БА на 35 %.

Данный материал предназначен только для медицинских специалистов, распространения во время специализированных медицинских мероприятий и печати в специализированных медицинских журналах (изданиях). Эта информация предоставлена компанией в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация о любом продукте может не совпадать с инструкцией по применению препарата. Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения детальной информации или данных по продуктам,

которые рассматриваются в этой публикации, с их назначением.

©2016 ООО «Универсальное агентство «ПРО-ФАРМА». Все права защищены. Материал создан в апреле 2016 г., материал пригоден до апреля 2018 г. RESP-1179012-0004. 03038, г. Киев, ул. Амосова, 12, 3-й этаж, бизнес-центр «Горизонт Парк». Тел.: (044) 393-74-80.

В случае возникновения вопросов по препаратам MSD обращайтесь по электронному адресу: medinfo@merck.com, http://medical.msd.com.

Список литературы

1. Global Initiative for Asthma (GINA Report). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2014. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014.pdf
2. Barnes, P. J. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma // *J Allergy Clin Immunol.* – 1998. – 102 (4 pt 1). – P. 531–8.
3. Pauwels, R., Pedersen, S., Busse, W., et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1071–76.
4. Основные положения отчета группы экспертов EPR-2: ведущие направления в диагностике и лечении бронхиальной астмы. Национальный институт сердца, легких и крови. NIH publication N 97-4051A. Май 1997 / Пер. под ред. А. Н. Цой. – М., 1998.
5. Crocker, I. C., Church, M. K., Newton, S., Townley, R. G. Glucocorticoids inhibit proliferation and interleukin 4 and interleukin 5 secretion by aeroallergen-specific T-helper type 2 cell lines // *Ann Allergy Asthma Immunol.* – 1998. – Vol. 80. – P. 509–16.
6. Umland, S. P., Nahrebne, D. K., Razac, S., et al. The inhibitory effect of topically active glucocorticoids on IL4, IL5 and interferon gamma production by cultured primary CD4+ T cells // *J Allergy Clin Immunol.* – 1997. – Vol. 100. – P. 511–19.
7. Derendorf, H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // *Respir Med.* – 1997. – 91 (suppl. A). – P. 22–28.
8. Sharpe, M., Jarvis, B. Inhaled mometasone furoate. A review of its use in adults and adolescents with persistent asthma // *Drugs.* – 2001. – Vol. 61. – P. 1325–1350.
9. Chapman, R. W., Sehring, S. L., Gallisi, C. G. et al. Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice // *Arzneimittel Forschung.* – 1998. – Vol. 48. – P. 384–391.
10. Barnes, P. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids // *Eur Respir Rev.* – 2001. – Vol. 11. – P. 15–22.
11. Bartow, R. A., Brogden, R. N. Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma // *Drugs.* – 1998. – Vol. 55 (2). – P. 303–322.
12. Емельянов, А. В., Горячкина, Л. А. Эффективная фармакотерапия // *Аллергология и иммунология.* – 2012. – № 1 (1).
13. Barnes, P. J. // *J Biol Chem.* – 2011. – Vol. 286. № 38. – P. 32899.
14. Barnes, P. J. // *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 5th ed. – 2010. – P. 159–199.
15. Malmstrom, K. et al. // *Ann Intern Med.* – 1999. – Vol. 130. № 6. – P. 487.
16. Barnes, P. J. et al. // *Eur Respir J.* – 2005. – Vol. 25. № 3. – P. 552.
17. Selroos, O. et al. // *Respir Med.* – 2004. – Vol. 98. № 3. – P. 254.
18. Affrime, M. B. et al. // *J Clin Pharmacol.* – 2000. – Vol. 40. № 11. – P. 1227.
19. Seale, J. P., Harrison, L. I. // *Respir Med.* – 1998. – Vol. 92. Suppl. A. – P. 9.
20. Thorsson, L. et al. // *Eur Respir J.* – 1994.
21. Johnson, M. // *Respiratory Drug Delivery VI.* – 1998.
22. Kelly, W. H. // *Allergy Clin Immunol.* – 1998.
23. Derendorf, H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety // *Respir Med.* – 1997. – 91 (suppl. A). – P. 22–28.
24. Padden, J., Skoner, D., Hochhaus, G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids // *J of Asthma.* – 2008. – 45 (Suppl. 1). – P. 13–24.
25. Емельянов, А. В. Мометазон фуроат/формотерол новая фиксированная комбинация для лечения бронхиальной астмы // *Медицинский совет.* – 2013. – № 11. – С. 20–24.

References

1. Global Initiative for Asthma (GINA Report). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Update 2014. Available from: http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2014.pdf.
2. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;102(4 pt 1):531–8.
3. Pauwels R, Pedersen S, Busse W, et al. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomized, double-blind trial. *Lancet.* 2003;361:1071–76.
4. Tsoy AN. Osnovnye polozheniya otcheta gruppy ekspertov EPR-2: vedushchie napravleniya v diagnostike i lechenii bronkhial'noy astmy. *Natsional'nyy institut serdtsa, legkikh i krovi.* NIH publication N 97-4051A; 1997 May. Moscow; 1998.
5. Crocker IC, Church MK, Newton S, Townley RG. Glucocorticoids inhibit proliferation and interleukin 4 and interleukin 5 secretion by aeroallergen-specific T-helper type 2 cell lines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;80:509–16.
6. Umland SP, Nahrebne DK, Razac S, et al. The inhibitory effect of topically active glucocorticoids on IL4, IL5 and interferon gamma production by cultured primary CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 1997;100:511–19.
7. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med.* 1997;91(suppl. A):22–28.
8. Sharpe M, Jarvis B. Inhaled mometasone furoate. A review of its use in adults and adolescents with persistent asthma. *Drugs.* 2001;61:1325–1350.
9. Chapman RW, Sehring SL, Gallisi CG, et al. Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice. *Arzneimittel Forschung.* 1998;48:384–391.
10. Barnes P. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids. *Eur Respir Rev.* 2001;11:15–22.
11. Bartow RA, Brogden RN. Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma. *Drugs.* 1998;55(2):303–322.
12. Emel'yanov AV, Goryachkina LA. Effektivnaya farmakoterapiya. *Allergol immunol.* 2012;1.
13. Barnes PJ. *J Biol Chem.* 2011;(286)38:32899.
14. Barnes PJ. *Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine.* 5th ed. 2010:159–199.
15. Malmstrom K, et al. *Ann Intern Med.* 1999;(130)6:487.
16. Barnes PJ, et al. *Eur Respir J.* 2005;(25)3:552.
17. Selroos O, et al. *Respir Med.* 2004;(98)3:254.
18. Affrime MB, et al. *J Clin Pharmacol.* 2000;(40)11:1227
19. Seale JP, Harrison LI. *Respir Med.* 1998;(92 Suppl A):9.
20. Thorsson L, et al. *Eur Respir J.* 1994.
21. Johnson M. *Respiratory Drug Delivery VI.* 1998.
22. Kelly WH. *Allergy Clin Immunol.* 1998.
23. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med.* 1997;91(Suppl A):22–28.
24. Padden J, Skoner D, Hochhaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids. *Journal of Asthma.* 2008;45(Suppl 1):13–24.
25. Emel'yanov AV. Mometazon furoat/formoterol novaya fiksirovannaya kombinatsiya dlya lecheniya bronkhial'noy astmy (Mometasone furoate/formoterol: a new single-aerosol combination therapy for asthma treatment). *Meditinskiy sovet.* 2013;11:20–24.

26. Yang, D., Wang, J., Bunjhoo, H. et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis // Asian Pac J Allergy Immunol. – 2012. – Vol. 31. – P. 26–35.

27. Инструкция по медицинскому применению препарата Асманекс® Твистхейлер®.

26. Yang D, Wang J, Bunjhoo H, et al. Comparison of the efficacy and safety of mometasone furoate to other inhaled steroids for asthma: a meta-analysis. Asian Pac J Allergy Immunol. 2012;31:26–35.

27. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu po preparatu Asmaneks® Twistkheyler® (Instruction on Medical Application of the Medication of Asmanex® Twisthaler®).

ІНГАЛЯЦІЙНІ КОРТИКОСТЕРОЇДИ – ОСНОВА БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ. У ЦЕНТРІ УВАГИ – МОМЕТАЗОНУ ФУРОАТ

Л. В. Юдіна

На сьогодні інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС) вважаються основними протизапальними препаратами для контролю над бронхіальною астмою (БА). Нині в Україні зареєстровані наступні ІГКС: беклометазону дипропінат (БДП), будесонід (БУД), флутиказону пропінат (ФП) і мометазону фуруат (МФ).

МФ є новітнім у своєму класі, в Україні представлений оригінальним препаратом Асманекс® Твистхейлер® виробництва компанії MSD. Він має виражений протизапальний ефект, який *in vitro* аналогічний такому ФП і перевищує ефекти БУД, БДП, тріамцинолону ацетоніду.

Механізм протиалергічного і протизапального ефектів МФ полягає в його здатності пригнічувати вивільнення медіаторів запалення. Встановлено, що МФ має більшу спорідненість до ГКС-рецепторів, ніж ФП (у 1,5 раза), БУД (у 5 разів), тріамцинолону ацетонід (у 7 разів) і дексаметазон (у 12 разів). Стартову терапію як персистоючої, так і легкої інтермітуючої БА слід розпочинати з монотерапії ІГКС, наприклад, застосовуючи Асманекс® Твистхейлер® (МФ) компанії MSD. За відсутності ефекту від монотерапії ІГКС доцільно збільшити дозу ІГКС або додати антагоніст рецепторів лейкотрієну – монтелукаст (Сингулар). Такий варіант може бути оптимальним у пацієнтів із супутньою патологією (курці, пацієнти з алергічним ринітом). Кратність прийому препарату Асманекс® Твистхейлер® – 1 раз на добу – збільшує прихильність пацієнтів до лікування на 60 % і призводить до поліпшення контролю над БА на 35 %.

Ключові слова: інгаляційні кортикостероїди, бронхіальна астма, лікування, мометазону фуруат.

Науково-практичний журнал «Астма та алергія», 2016, № 1

Л. В. Юдіна

к.м.н., доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології
Національна медична академія післядипломної освіти

ім. П. Л. Шупика

вул. Дорогожицька, 9, м. Київ, Україна, 04112

тел.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18

e-mail: lv.yudina@mail.com

INHALED CORTICOSTEROIDS – BASIC THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA. FOCUS OF ATTENTION ON MOMETASONE FUROATE

L. V. Yudina

Today inhaled corticosteroids (ICS) are used like the main anti-inflammatory drugs in the long-term control of asthma. Now in Ukraine there are such ICS as: beclomethasone dipropionate (BDP), budesonide (BUD), fluticasone propionate (FP) and mometasone furoate (MF).

MF is a relatively new ICS agent. In Ukraine original product of MF is known like Asmanex® Twisthaler® (MSD). MF, like other corticosteroids, possesses anti-inflammatory properties, which *in vitro* demonstrates anti-inflammatory effect like FP and exceeds it in BUD, BDP and triamcinolone acetonide. MF inhibits the actions of the mediators of inflammation and has higher affinity for the glucocorticoid receptor, than FP (1,5 times), BUD (5 times), triamcinolone acetonide (10 times) and dexamethasone (12 times). ICS monotherapy should be explored as a start therapy of persistent and mild intermittent asthma, for example Asmanex® Twisthaler® – its use 1 time per day provides good compliance by 60 % and improves asthma control by 35 %. If effect from ICS monotherapy is poor, dose of ICS should be increased or montelukast (Singulair) should be added. Adding Montelukast to therapy is effective for managing symptoms of asthma and allergic rhinitis.

Key words: inhaled corticosteroids, bronchial asthma, treatment, mometasone furoate.

Theoretical and practical J. «Asthma and Allergy», 2016, 1

L. V. Yudina

PhD, (Associate Professor of Pulmonology Department)

National Medical Academy of Postgraduate Education

named after Shupik

Dorogzhitska str., 9, Kyiv, Ukraine, 04112

tel.: +38 (044) 275-04-02; +38 (044) 275-21-18,

e-mail: lv.yudina@mail.com

Ⓛ