

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ – КАК ВАЖНО ПРАВИЛЬНО СДЕЛАТЬ ПЕРВЫЙ ШАГ

Конец прошлого века характеризовался бурным ростом атопии во всем мире. Масштабные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей, сделанные на рубеже XX–XXI вв., зафиксировали, что бронхиальная астма является самой распространенной хронической патологией в детском возрасте. В последние 10 лет подобные работы не выполнялись, поэтому невозможно оценить динамические тенденции, но отдельные наблюдения показали, что в европейских странах частота симптомов бронхиальной астмы стабилизировалась или даже снизилась.

Ключевые слова: заболевания у детей, бронхиальная астма, ингаляционные глюкокортикостероиды, порошок ингалятор

Причины этих изменений многообразны, одним из факторов является, бесспорно, совершенствование технологии управления и профилактики заболевания. Но, несмотря на огромный прогресс в терапии, многие больные не удовлетворены результатами, качество жизни пациентов и членов их семей невысокое, заболевание ограничивает физическую активность и т. д. Поэтому важно своевременно ставить диагноз и правильно назначать стартовую терапию. Внедрение национальных руководств по диагностике и терапии бронхиальной астмы (БА) существенно влияет на качество медицинской помощи. В России с 1997 г. эта программа была пересмотрена уже 4 раза, что отражает как прогресс в управлении патологии, так и недостаточный уровень и необходимость совершенствования протоколов ведения пациентов [1, 17, 18].

Для базисной терапии в настоящее время используют разные группы препаратов: системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), кромоны, комбинированные ИГКС с пролонгированными β_2 -агонистами, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофилины, моноклональные антитела к иммуноглобулину E, аллергоспецифическую иммунотерапию [1, 17, 18].

Несмотря на имеющийся достаточный арсенал терапевтических средств, уровень контроля БА остается недостаточным. Одной из составляющих эффективности базисной терапии заболевания является приверженность пациентов проводимому лечению или комплаентность – выполнение пациентом тех или иных назначений врача [2]. На соблюдение рекомендаций влияют многие факторы: демографические, социальные, личностные особенности, схемы терапии (в т. ч. кратность применения), способ доставки лекарственного препарата [3].

Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» предлагает ступенчатый подход к терапии, который определяется в соответствии с тяжестью заболевания, уровнем контроля и получаемыми препаратами [1, 17, 18].

ИГКС в настоящее время являются препаратами первой линии в лечении пациентов с персистирующей БА [17, 18]. Это связано со способностью ИГКС ингибировать воспаление в дыхательных путях, снижать бронхиальную гиперреактивность, влиять на процессы ремоделирования стенки бронхов [1, 17, 18]. ИГКС предотвращают развитие симптомов и обострений БА, улучшают функциональные способности легких, снижают риск смерти от БА.

Начальная доза ИГКС должна назначаться в соответствии с тяжестью заболевания и при достижении контроля заболевания снижаться. В педиатрической практике преимущественно используются низкие и средние дозы ИГКС, позволяющие достаточно быстро снизить проявления БА и улучшить показатели легочной функции [1].

Недостаточный контроль заболевания требует увеличения объема терапии, при этом предпочтительным является добавление к ИГКС других классов контролирурующих препаратов: длительно действующих β_2 -агонистов (SABA), антилейкотриеновых препаратов (АЛТП) в сравнении с увеличением дозы ИГКС.

При достижении контроля заболевания коррекция терапии проводится каждые 3 месяца; короткодействующие SABA используются при любой степени тяжести, при отсутствии контроля заболевания важным моментом является необходимость оценки комплаентности, элиминации триггеров и рассмотрение альтернативных диагнозов до перехода на следующую ступень терапии.

При тяжелом течении БА потребность в высоких дозах ИГКС может сохраняться более 6–8 месяцев, но даже при достижении длительной ремиссии после отмены ИГКС возможно возобновление симптомов, т. к. ИГКС не модифициру-

ют течение болезни. При необходимости длительной терапии особенно актуальным является применение препаратов с высокой эффективностью и безопасностью при удобном режиме дозирования и легкости выполнения ингаляций.

Стартовая терапия БА у детей представлена низкими дозами ИГКС, альтернативой этому являются модификаторы лейкотриеновых рецепторов или АЛТП. АЛТП целесообразно использовать в качестве стартовой контролирующей терапии у детей с легкой астмой, которые не могут или не хотят использовать ИГКС. АЛТП особенно полезны для пациентов, которые имеют сопутствующий аллергический ринит, вирусиндуцированный вариант БА и астму физической нагрузки. В мировой практике продемонстрирована высокая эффективность терапии у детей начиная с 6-месячного возраста, изучается возможность применения этих препаратов при обострениях БА [4]. Определенным преимуществом могут обладать АЛТП у пациентов при сочетании БА с обструктивным апноэ сна (ОСА) и аденоидами: недавно было показано улучшение клинической симптоматики, уменьшение размера носоглоточных миндалин и показателей полисомнографии в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у детей с нетяжелым ОСА [5]. Но первой линией терапии БА во все возрастные периоды остаются ИГКС. Клиническая эффективность, системная безопасность и легкость использования являются отличительной чертой применения ИГКС при персистирующей БА у детей.

■ Для базисной терапии в настоящее время используют разные группы препаратов: системные и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), кромоны, комбинированные ИГКС с пролонгированными β_2 -агонистами, антагонисты лейкотриеновых рецепторов, теофиллины, моноклональные антитела к иммуноглобулину E, аллергоспецифическую иммунотерапию.

Исследования на взрослых пациентах показали, что кривая зависимости эффективности ИГКС от дозы образует плато при умеренных дозировках. Метаанализ с участием пациентов детского возраста (от 3 до 18 лет) с персистирующей БА, в который было включено 14 рандомизированных контролируемых исследований (1950–2009 гг.), оценивавших эффективность 5 ИГКС, показал малое, но статистически значимое увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) у детей с БА легкой и средней степени тяжести при применении средних доз ИГКС по сравнению с низкими (стандартизированная средняя разница 0,11 CI 95% – 0,001–0,21). Иных достоверных различий в эффективности и безопасности обнаружено не было. Авторы пришли к заключению, что средние и низкие дозы ИГКС могут не давать клинически значимых различий пациентам с БА легкой и средней степени тяжести в детском возрасте [6].

Для лечения БА наиболее часто применяемыми ИГКС являются флутиказона пропионат, будесонид, беклометазона дипропионат, флунизолид, триамцинолона ацетонид, циклесонид [7]. В настоящее время на российском рынке появился мометазона фуруат (МФ), выпускаемый под торговым названием Асманекс® Твистхейлер®. МФ является давно и успешно применяемым топическим стероидом для эндоназального применения и для лечения стероидочувствительных дерматозов.

МФ – это синтетический гетероциклический 17-членный глюкокортикостероид. В фармакокинетических исследованиях показана низкая системная биодоступность (< 1%) [8]. В исследованиях in vitro была показана возможность более высокой биодоступности в связи с образованием других метаболитов [9]. Связываемость с белками плазмы составляет 98%, что обеспечивает отсутствие системных эффектов. Липофильность молекул ИГКС обуславливает проникновение через клеточные мембраны и связывание с глюкокортикоидными рецепторами (ГКР). Липофильность молекулы МФ в 2 раза выше, чем у будесонида, но в 2 раза меньше, чем у циклесонида [10]. Связь ИГКС с ГКР обеспечивает фармакологические эффекты препарата. Молекула МФ является самой высокоаффинной к ГКР, что гарантирует его высокую эффективность [11]. Метаболизм МФ осуществляется при первом прохождении через печень при участии ферментов системы CYP3A4 с образованием неактивного метаболита, который в последующем не определяется в плазме после многократных ингаляций МФ, и не влияет на гидроксирование других препаратов, метаболизируемых данным цитохромом [12].

Асманекс® Твистхейлер® является мультидозированным порошковым ингалятором МФ, активируемым вдохом. Твистхейлер® содержит 60 доз, имеет счетчик доз, что позволяет контролировать прием препарата. Он выпускается в двух дозах – 200 и 400 мкг МФ. Доставленная доза МФ не зависит от силы вдоха и имеет высокую воспроизводимость при повторных ингаляциях [13]. Активация ингалятора происходит при скорости вдоха 20–60 л/мин.

Уникальным является устройство доставки порошкового ингалятора Твистхейлер®: оно, с одной стороны, очень простое в использовании для пациента, с другой – имеет очень высокую точность доставленной дозы при максимально стандартизированном размере частиц. Сначала из резервуара отмеренная доза поступает в отверстие для пропуска дозы над воздуховодами 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 препарата Асманекс® Твистхейлер® является деагломерация отмеренной дозы во время вдоха в частицы с соответствующим размером для вдыхания. При быстром и глубоком вдохе частицы препарата бомбардируют стенки вихревой камеры, вызывая деагломерацию с оптимальным размером, достаточным для попадания через периферические дыхательные пути в более мелкие проводящие бронхиолы. Команда разработчиков компании Schering-Plough

была удостоена золотой награды DuPont за инновации в области разработки непищевой упаковки для ингалятора Твистхейлер®. Частицы размером > 6 мкр осаждаются в ротоглотке, от 2 до 6 мкр осаждаются в центральных дыхательных путях, < 2 мкр имеют тенденцию осажаться в периферических дыхательных путях. Частицы размером < 1 мкр будут выдохнуты или захвачены остаточным воздухом. Большинство из имеющихся в настоящий момент аэрозолей являются гетеродисперсией (состоят из целого ряда частиц с разным размером). МФ 220 мкг имеет средний показатель масс-медианного аэродинамического диаметра (ММАД) частиц 2,2 мкр, а МФ 110 мкг имеет среднее значение ММАД частиц, равное 2,0 мкр.

У взрослых пациентов и подростков (возраст ≥ 12 лет; n = 57) с различной степенью тяжести БА среднее значение пиковой объемной скорости вдоха через устройство составило 69 л/мин (диапазон 54–77 л/мин). У детей (возраст 5–12 лет) с диагностированной БА среднее значение пиковой объемной скорости вдоха через устройство в подгруппе от 5 до 8 лет (n = 26) составило > 50 л/мин (минимум 46 л/мин), а в подгруппе от 9 до 12 лет (n = 29) составило > 60 л/мин (минимум 48 л/мин), что подтверждает возможность использования препарата в этих возрастных группах.

Асманекс® Твистхейлер® удобен для использования. Во-первых, его можно принимать 1 раз в день. Для пациентов в возрасте 12 лет и старше, использовавших ранее бронхолитические препараты в качестве монотерапии или ИГКС, суточная доза 440 мкг может быть принята в виде 2 ингаляций 1 раз в день или 1 ингаляции 2 раза в день. Пациенты в возрасте 12 лет и старше, принимавшие ранее пероральные кортикостероиды, будут нуждаться в приеме дозы 2 раза в день. Во-вторых, нет необходимости координации вдоха и движений рук. В-третьих, ингалятор готов к использованию с первой дозы – не требуется приема возбуждающей дозы. В-четвертых, имеется счетчик доз с блокировочным механизмом и однократным снижением числа доз после приема каждой дозы. Счетчик отображает количество оставшихся доз. Когда счетчик показывает нуль, устройство блокируется и ингалятор не поставляет последующие дозы. Счетчик доз Асманекс® Твистхейлер® отсчитывает дозы по одной в обратном порядке.

Эффективность и безопасность Асманекса Твистхейлера изучались в многоцентровых клинических исследованиях, проводившихся в странах Европы, Латинской Америки, Канаде, США и Мексике. В них приняло участие более 4 000 больных в возрасте от 4 до 83 лет с легкой, среднетяжелой и тяжелой БА, из которых более 3 400 человек получали Асманекс® Твистхейлер® в течение 3–12 месяцев в дозах 200–1 600 мкг/сут. Положительное влияние МФ на клинические симптомы и выраженность бронхиальной обструкции отмечалось в течение 1-й недели; средняя концентрация кортизола в плазме крови в течение 24 часов у больных, получавших Асманекс® Твистхейлер® в дозе 400 мкг 2 раза в день (800 мкг/сут), существенно не отличалась от таковой в группе пациентов, принимавших плацебо на 28-й день лечения. Снижение уровня кортизола крови в среднем на 21% по срав-

нению с плацебо отмечалось только у больных, получавших МФ в дозе 800 мкг 2 раза в день (общая доза 1 600 мкг/сут) [14].

Эффективность и безопасность МФ сравнивались с плацебо, другими ИГКС (беклометазона дипропионатом, будесонидом, флутиказона пропионатом), в т. ч. у пациентов, которые ранее получали ИГКС [15].

■ **Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» предлагает ступенчатый подход к терапии, который определяется в соответствии с тяжестью заболевания, уровнем контроля и получаемыми препаратами.**

К 2010 г. мометазона фураат дозированный порошковый ингалятор (МФ-ДПИ) оценили в 21 рандомизированном двойном слепом активном и плацебо-контролируемом исследовании у взрослых с БА. Использование МФ-ДПИ у пациентов, предварительно лечившихся САВА, другими ИГКС, оральными кортикостероидами, доказало эффективность МФ-ДПИ у этих больных. Результаты объединенного анализа 10 клинических исследований и 3 долговременных исследований по безопасности показали, что МФ-ДПИ хорошо переносится с минимальными побочными эффектами. Шесть клинических исследований, законченных у детей с рекомендованными дозами МФ-ДПИ, показали, что пациенты, предварительно получавшие дважды в день лечение другими ИГКС, имели лучшие показатели легочной функции, качества жизни, обусловленного здоровьем, и меньшую потребность в использовании других медикаментов. Одновременно было зафиксировано отсутствие влияния на скорость роста и на состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС). И у детей, и у взрослых однократное в день использование МФ-ДПИ продемонстрировало эффективность по отношению к двукратному приему [16].

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. Долгосрочные исследования не зарегистрировали изменения скорости роста детей с БА при лечении этим препаратом [12, 13].

В настоящее время активно изучается безопасность МФ у детей, т. к. в США препарат разрешен с 4-летнего возраста. Для оценки долговременного эффекта МФ-ДПИ на скорость роста и ГНС 187 детей в возрасте от 4 до 9 лет были рандомизированы в группы, получавшие МФ-ДПИ 100 мкг 1 раз в день утром, 100 мкг дважды в день, 200 мкг 1 раз в сутки или плацебо 52 недели с последующим 3-месячным периодом наблюдения. В группе, принимавшей МФ-ДПИ 100 мкг 1 раз в сутки, лечение несущественно влияло на рост сравнительно с плацебо (-0,10 ± 0,31 см/год, p = 0,76). У пациентов, прини-

мавших МФ-ДПИ 100 мкг дважды в день, в сравнении с больными, получавшими плацебо, не было достоверных различий ($-0,64 \pm 0,39$ см/год, $p = 0,10$), хотя в третьей группе влияние было статистически значимым ($-0,70 \pm 0,29$ см/год, $p = 0,02$). Эффект всех рассматриваемых доз МФ-ДПИ на среднее содержание кортизола был аналогичным плацебо, что предполагает отсутствие лекарственно-обусловленного влияния. По содержанию кортизола в моче не было разницы между группами. Различия в скорости роста и отсутствие лекарственно-обусловленного кортизолового эффекта свидетельствуют о безопасности длительной терапии при использовании общей суточной дозы 100 мкг МФ-ДПИ у детей 4–9 лет с легкой персистирующей БА [19]. В другом исследовании, в котором принимали участие 50 детей (6–11 лет) с легкой БА продолжительностью более 6 месяцев, было показано, что три разных режима дозирования МФ-ДПИ (100, 200, 400 мкг дважды в день) в течение 29 дней хорошо переносились [20]. В дозе до 200 мкг дважды в день у детей с легкой БА препарат не имел существенного эффекта на уровень кортизола в плазме и моче, в т. ч. при стимуляции косинтропином.

В последнее время МФ-ДПИ 110 мкг 1 раз в день вечером (доставляемая доза 100 мкг) одобрен FDA в США для поддерживающего лечения БА у детей 4–11 лет. Данными клинических исследований для МФ-ДПИ была установлена эффективность, долговременная безопасность и отсутствие системных эффектов для одобренных доз у детей с легкой и средней тяжелой персистирующей БА. Эти находки показали, что введение препарата 1 раз в день у детей 4–11 лет существенно улучшает легочную функцию и здоровьем обусловленное качество жизни, поскольку снижается использование медикаментов и число обострений, несмотря на предшествующую терапию другими ИГКС. МФ-ДПИ хорошо переносился детьми. Рекомендованные дозы не оказывают влияния на ско-

рость роста или ГНС. Эти результаты продолжают клиническую эволюцию программ терапии взрослых. Однократное введение, установленная безопасность, легкость использования помогают улучшить управление астмой и комплаентность [21].

■ **Команда разработчиков компании Schering-Plough была удостоена золотой награды DuPont за инновации в области разработки непищевой упаковки для ингалятора Твистхейлер®.**

Таким образом, МФ рекомендован для использования 1 или 2 раза в день в поддерживающем лечении БА (у пациентов, ранее получавших ИГКС или бронходилататоры). Возможность применения 1 раз в сутки повышает приверженность больных к терапии. Низкая системная биодоступность и высокая связывающая аффинность для глюкокортикоидных рецепторов обеспечивают высокую эффективность и профиль толерантности у пациентов с легкой, средней и тяжелой персистирующей БА. МФ недавно одобрен в США для использования у детей 4–11 лет. Дальнейшее развитие этой стратегии включает комбинацию МФ с длительно действующими бронходилататорами – формотеролом, индакатеролом, что может обеспечить лучший контроль заболевания [22]. В настоящее время МФ применяется для терапии БА у взрослых и детей более чем в 40 странах [23]. Применение Асманекса Твистхейлера обеспечивает высокую эффективность в лечении при минимальной вероятности развития побочных эффектов. МФ – эффективный, хорошо переносимый стероид, показанный для базисного лечения взрослых и подростков 12 и более лет с персистирующей БА.



ЛИТЕРАТУРА

1. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 4-е изд., испр. и доп. М., 2012. 184 с.
2. Cochrane G.M. Compliance and outcomes in patients with asthma. *Drugs* 1996; 52 (Suppl. 6): 12S–19S.
3. Howell G. Nonadherence to medical therapy in asthma: risk factors, barriers, and strategies for improving // *J. Asthma*. 2008. Vol. 45. 9. P. 723–729.
4. Dumitru C., Chan S.M., Turcanu V. Role of leukotriene receptor antagonists in the management of pediatric asthma: an update / *Paediatr Drugs*. 2012 Oct 1;14(5): 317–30.
5. Goldbart A.D., Greenberg-Dotan S., Tal A. Montelukast for children with obstructive sleep apnea: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics*. 2012 Sep; 130(3): e575–80.
6. Zhang L., Axelsson I., Chung M. et al. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. *Pediatrics*. 2011 Jan; 127(1): 129–38.
7. National asthma education and prevention program / Expert panel report 3. Guidelines for the diagnosis and management of asthma: NIH Publication N 08-5846, October 2007. 61 p.
8. Tan R.A., Corren J. Mometasone furoate in the management of asthma: a review // *et. Clin. Risk Manag*. 2008. Vol. 4. 6. P. 1201–1208.
9. 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.
10. Miller-Larsson A., Axelsson B.-O., Brattsand R. et al. Relative lipophilicity of budesonide, fluticasone propionate, mometasone furoate, and ciclesonide. Preference of variable lipophilicity in airways versus systemic compartment // *Am. J. Respir. Crit Care Med*. 2003. Vol. 167. Suppl. 7. Abstract A773.
11. Derendorf H., Nave R., Drollman A. et al. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma // *Eur. Respir. J*. 2006. Vol. 28. 5. P. 1042–1050.

Полный список литературы вы можете запросить в редакции.