

А.В. ЕМЕЛЬЯНОВ, д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

МОМЕТАЗОН ФУРОАТ/ФОРМОТЕРОЛ – НОВАЯ ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Высокая медико-социальная значимость бронхиальной астмы (БА) обусловлена ее широкой (5–10%) распространенностью, существенным снижением качества жизни пациентов и высокой стоимостью лечения. Тяжелые обострения астмы могут явиться причиной смерти больных разного возраста. Исследования, выполненные в разных странах мира, свидетельствуют о недостаточном контроле астмы в реальной клинической практике [1, 2]. Так, в России 56% больных, наблюдаемых специалистами и терапевтами, имеют неконтролируемое течение заболевания [3]. Эти данные определяют необходимость совершенствования терапии БА.

Ключевые слова: бронхиальная астма, фиксированная комбинация мометазона фууроат/формотерол

Одним из наиболее широко используемых в практической работе и активно изучаемых в клинических исследованиях вариантов лечения являются ингаляционные глюкокортикоиды в сочетании с β_2 -адреномиметиками длительного действия. Настоящая статья посвящена их новой фиксированной комбинации, содержащей мометазон фууроат и формотерол (Зенхейл). Она зарегистрирована для лечения пациентов 12 лет и старше в виде дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ, 50/5, 100/5 и 200/5 мкг) со счетчиком доз.

■ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА. ФАРМАКОДИНАМИКА

Мометазон фууроат (МФ) – это синтетический гетероциклический 17-членный глюкокортикоид, содержащий в положении 17 эстер фууроата, а в 9 и 21 положениях атомы хлора. В исследованиях *in vitro* установлено, что он 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 (ФП) и превышает эффекты будесонида (БУД), беклометазона дипропионат (БДП), триамцинолона ацетонид [4]. При выполнении ингаляционного провокационного теста на мышцах показано, что МФ достоверно по сравнению с плацебо снижает синтез интерлейкина 4, 5, а также число Т-хелперов в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [5].

Установлено, что МФ имеет более высокое сродство к глюкокортикоидным рецепторам, чем флутиказона пропионат (в 1,5 раза), будесонид (в 5 раз), триамцинолон ацетонид (в 7 раз) и дексаметазон (в 12 раз) [6]. Полученные данные свидетельствуют о высокой противовоспалительной активности МФ, что имеет важное значение при лечении БА.

В нескольких исследованиях показано, что МФ в дозах ≤ 1 200 мкг/сут (в форме порошкового ингалятора) обладает минимальным действием на функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, оцениваемой по суточной продукции кортизола крови [7].

Формотерол фууроат является производным фенилэтианоламина и относится к селективным β_2 -адреномиметикам. Он обладает быстрым (начало через 2–3 мин) дозозависимым бронхорасширяющим эффектом, продолжающимся до 12 ч. Его максимально разрешенная доза для лечения астмы составляет 54 мкг/сут. Формотерол (Ф), как и другие β_2 -адреноагонисты, представляет собой рацемическую смесь (50:50) двух оптических изомеров- R (-) и S (+) энантиомеров. Фармакологическая активность R-изомеров в 40–100 раз выше таковой S-энантиомеров, при этом последний не препятствует воздействию (R)- энантиомера на гладкие мышцы трахеи [8].

Комбинация мометазон фууроат/формотерол (МФ/Ф) в форме ДАИ (100/10, 200/10 и 400/10 мкг 2 раза в день в течение 2 нед.) дозозависимо снижала концентрацию NO выдыхаемого воздуха и уровень эозинофилов в индуцированной мокроте, являющихся маркерами воспаления дыхательных путей у больных БА [9]. Выраженность и скорость бронхолитического эффекта МФ/Ф в дозе 400/10 мкг, оцениваемая по изменению объема форсированного выдоха за 1 сек (ОФВ₁) в течение 12 ч после ингаляции, была аналогична таковой у Ф в дозе 10 мкг [7].

Не выявлено влияния терапевтических и высоких доз (400/10, 400/20 и 400/40 мкг) препарата на частоту сердечного ритма, уровень глюкозы и калия сыворотки крови у здоровых и пациентов с астмой [9].

■ ФАРМАКОКИНЕТИКА

Абсолютная биодоступность МФ при ингаляции у больных астмой составляет 5–7%. Она складывается из проглоченной (<1%) и легочной (1–11%) фракции. 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 главным образом с желчью через кишечник и в меньшей степени с мочой. Эффективный период полувыведения МФ составляет 25 ч [11, 12].

Важной особенностью МФ является его высокая степень связывания с белками плазмы – 99% (для сравнения: у будесонида связывание с белками составляет 85%, у БДП – 87%, у флутиказона пропионата – 90%), что уменьшает вероятность развития системных эффектов при его использовании у больных [13].

Большая часть Ф при ингаляционном введении проглатывается и всасывается в желудке и кишечнике. Связывание препарата с белками плазмы составляет 61–64%. В организме больных формотерол образует конъюгаты с глюкуроновой кислотой (напрямую или после О-метилирования с участием изоферментов цитохрома P450). Их выделение осуществляется с мочой (70%) и калом (30%) [8].

Фармакокинетика МФ и Ф при сочетанном использовании сходная с таковой при их раздельном использовании. Между препаратами не обнаружено фармакокинетического взаимодействия. Не требуется изменения дозы при использовании МФ/Ф у подростков (12–17 лет) и пожилых (> 65 лет) [8].

■ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МФ/Ф. ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Эффективность и безопасность новой комбинации МФ/Ф изучалась в трех многоцентровых международных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы продолжительностью от 12 до 26 нед, в которых принимали участие и российские центры. В исследованиях участвовали пациенты с персистирующей астмой в возрасте 12 лет и старше, у которых контроль заболевания не был достигнут при назначении низких (n = 746), средних (n = 781) и высоких (n = 728) доз ИГКС. Дозы МФ/Ф (в форме ДАИ) в исследованиях составляли 100/10, 200/10 и 400/10 мкг 2 раза в день. В качестве групп сравнения применялись монотерапия эквивалентными дозами МФ, Ф или плацебо [14–16]. Первичными критериями эффективности в этих исследованиях являлись: время тяжелого обострения (МФ/Ф против Ф для оценки роли МФ в комбинации), прирост ОФВ₁ в течение 12 ч после назначения утренней дозы препарата в конце лечения (МФ/Ф против МФ для изучения значения Ф в комбинированном препарате). Вторичные критерии эффективности: изменения качества жизни, контроля астмы, выраженности клинических симптомов, утренних показателей функции легких (ОФВ₁, пиковая скорость выдоха), частота использования β₂-адреномиметиков короткого действия.

У пациентов, получавших до включения в исследование низкие дозы МФ (100 мкг 2 раза в день), комбинация МФ/Ф (100/10 мкг 2 раза в день) по сравнению с Ф (10 мкг 2 раза в день) и МФ (100 мкг 2 раза в день) достоверно увеличивала время до первого тяжелого обострения астмы и обеспечива-

ла значимый прирост функции легких через 26 нед. лечения. В группе, получавшей МФ/Ф, отмечалось существенное улучшение качества жизни и контроля астмы по сравнению с Ф и плацебо [14].

У больных, которые не достигали контроля астмы при лечении средними дозами МФ (400 мкг/день), назначение МФ/Ф (200/10 мкг 2 раза в день) в течение 26 нед. достоверно удлиняло время до первого тяжелого обострения, сокращало частоту таких эпизодов и улучшало качество жизни по сравнению с Ф (10 мкг) и плацебо [15]. МФ/Ф в большей степени, чем МФ (200 мкг 2 раза в день), Ф и плацебо вызывал улучшение функции легких и контроль астмы. Прирост ОФВ₁ отмечался в течение 5 мин после ингаляции МФ/Ф, был максимальным через 2–3 ч и сохранялся в течение 12 ч.

■ Результаты исследований свидетельствуют о том, что между МФ и Ф имеется аддитивное взаимодействие. Оба компонента комбинации МФ/Ф способствуют проявлению ее клинической эффективности

В третьем исследовании участвовали пациенты, у которых контроль астмы не достигался при лечении высокими дозами МФ (800 мкг/сут). Больные получали МФ/Ф в дозах 200/10 мкг и 400/10 мкг 2 раза в день, а также монотерапию МФ (400 мкг 2 раза в день) в течение 12 нед. Обе дозы МФ/Ф с первого дня назначения вызывали больший прирост ОФВ₁ (первичный критерий эффективности), улучшение контроля астмы и снижение частоты ее обострений, чем МФ.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что между МФ и Ф имеется аддитивное взаимодействие. Оба компонента комбинации МФ/Ф способствуют проявлению ее клинической эффективности.

В открытом многоцентровом 12-недельном исследовании МФ/Ф (200/10 мкг 2 раза в сутки, n = 371 чел.) сравнивался с комбинацией флутиказона пропионат/сальметерола (ФП/Салм, 250/50 мкг 1 инг 2 раза в день в виде порошкового ингалятора, n = 352 чел.) [17]. Оба препарата вызывали одинаковый прирост легочной функции (первичный критерий эффективности). Скорость прироста ОФВ₁ в первый день исследования (вторичный критерий эффективности) через 5 мин после ингаляции МФ/Ф была большей (200 мл), чем ФП/Салм (90 мл), что отражает быстроту бронхолитического эффекта Ф по сравнению с Салм. В обеих группах отмечалось в равной степени улучшение контроля астмы, качества жизни больных и уменьшение выраженности симптомов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что по клинической эффективности МФ/Ф не уступает ФП/Салм, превосходя последний по скорости наступления бронхолитического эффекта.

■ БЕЗОПАСНОСТЬ

Безопасность МФ/Ф в дозах 100/10, 200/10 400/10 мкг 2 раза в день изучалась в 5 многоцентровых международных рандомизированных клинических исследованиях III фазы длительностью от 12 до 52 нед., включавших более 3 000 пациентов с астмой в возрасте 12 лет и старше [14–19]. Основанием для назначения фиксированной комбинации было отсутствие контроля БА при использовании монотерапии низкими, средними и высокими дозами ИГКС.

Профиль побочных эффектов МФ/Ф соответствовал таковому при лечении отдельными монокомпонентами препарата и ФП/Салм. У пациентов не отмечалось клинически значимых изменений в анализах крови и ЭКГ.

Зарегистрированные нежелательные явления приведены в *таблице 1* в зависимости от частоты их возникновения: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100, < 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000, < 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000, < 1/1000$).

Определялось как изменение ≥ 1 балла по системе классификации помутнения хрусталика, версия III (LOCS III). Ни одного случая развития задней субкапсулярной катаракты зарегистрировано не было.

Вероятность подавления функции надпочечников при применении МФ/Ф существует, особенно в случае применения доз препарата, превышающих рекомендованные. Особое внимание на подавление функции надпочечников следует обратить в стрессовых ситуациях или перед плановыми операциями. Вместе с тем в ходе проведения клинических иссле-

дований не было выявлено клинически значимого влияния препарата (в дозе мометазона фумарата до 800 мкг/день) на уровень кортизола плазмы крови [18, 20].

■ В ходе проведения клинических исследований не было выявлено клинически значимого влияния препарата (в дозе мометазона фумарата до 800 мкг/день) на уровень кортизола плазмы крови

В открытом многоцентровом 4-недельном исследовании изучалась удовлетворенность 297 пациентов (возраст от 12 до 92 лет, средний возраст 47 лет,) астмой (92%) и ХОБЛ (18%) ДАИ, содержащим МФ/Ф. Оценивалась простота использования, качество ингалятора и встроенного счетчика доз. Хотя большая часть пациентов (52%) оказалась довольной ингаляционным устройством, использованным прежде, около 30% сообщили о том, что удовлетворены новым ДАИ. Более 90% участников сообщили, что счетчик доз для них полезен и ингалятор легко использовать [21].

■ ДОЗЫ И НАЗНАЧЕНИЕ

В соответствии с инструкцией по клиническому применению фиксированная комбинация МФ/Ф (Зенхейл) применя-

ется в виде ингаляции по две дозы два раза в день (утром и вечером). Подбор оптимальной дозы препарата основывается на дозах ранее применявшихся ИГКС (*табл. 2*).

Для пациентов, ранее не получавших ингаляционные глюкокортикостероиды, но тяжесть состояния которых требует назначения двухкомпонентной терапии, стартовая доза препарата зависит от тяжести бронхиальной астмы и может составлять 50 мкг + 5 мкг/доза, 100 мкг + 5 мкг/доза или 200 мкг + 5 мкг/доза, по две ингаляции два раза в день.

Для пациентов в возрасте 12 лет и старше максимальная рекомендованная суточная доза составляет 2 ингаляции препарата 200 мкг + 5 мкг/доза 2 раза в день. При возникновении симптомов бронхиальной астмы между приемами препарата следует использовать ингаляционный β_2 -адреномиметик короткого действия для немедленного облегчения симптомов.

После достижения оптимального контроля бронхиальной астмы (не ранее чем через 3 мес.) рекомендуется титровать дозу препарата до минимально эффективной.

Таблица 1. Нежелательные явления, наблюдаемые у больных астмой, в клинических исследованиях фиксированной комбинации МФ/Ф [20]

Класс система/орган	Побочный эффект	Частота
Инфекционные и паразитарные заболевания	кандидоз ротовой полости фарингит	Часто ($\leq 1,5\%$) нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы	реакции гиперчувствительности со следующими проявлениями: бронхоспазм атопический дерматит крапивница	редко редко нечасто
Нарушения психики	бессонница нервозность	нечасто редко
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль тремор, головокружение	часто нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	поражения хрусталика* повышение внутриглазного давления	нечасто редко
Нарушения со стороны сердца	тахикардия, ощущение сердцебиения	нечасто
Нарушения со стороны сосудов	повышение артериального давления	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	дисфония боли в ротоглотке, раздражение глотки	Часто (4–5%) нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	тошнота, сухость во рту	нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	мышечные спазмы	нечасто
Лабораторные и инструментальные данные	удлинение интервала QT	редко

Таблица 2. Рекомендованные дозы комбинации МФ/Ф у пациентов с астмой [20]

Ранее применявшаяся терапия	Рекомендованная доза	Максимальная суточная доза
Низкие дозы ИГКС	50 мкг + 5 мкг/доза Две ингаляции два раза в день	200 мкг + 20 мкг
Средние дозы ИГКС	100 мкг + 5 мкг/доза Две ингаляции два раза в день	400 мкг + 20 мкг
Высокие дозы ИГКС	200 мкг + 5 мкг/доза Две ингаляции два раза в день	800 мкг + 20 мкг

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая фиксированная комбинация МФ/Ф (Зенхейл в виде дозированного ингалятора со счетчиком доз) содержит хорошо известные компоненты и предназначена для лечения астмы у пациентов 12 лет и старше при недостаточной эффективности монотерапии ИГКС. В отдельных случаях (низкие показатели функции легких, отсутствие контроля заболевания, частое использование β_2 -адреномиметиков короткого действия) она может назначаться для стартовой терапии.

Клинические исследования показали, что МФ/Ф обладает быстрым действием, уменьшает частоту обострений астмы, улучшает качество жизни пациентов и контроль заболевания. Препарат удобен для применения и характеризуется оптимальным соотношением эффективности/безопасность.



ЛИТЕРАТУРА

1. Rabe K.F, Vermeire P.A., Soriano J.B., Maier W.C. // Eur. Respir. J. 2000. №16. P. 802–807.
2. Partridge M.R., van der Molen T., Myrseth S.E., Busse W.W. // BMC. Pulm. Med. 2006. №6. P. 13.
3. Емельянов А.В., Горячкина Л.А., Астафьева Н.Г. и соавт. Аллергический ринит и бронхиальная астма в реальной клинической практике: результаты Российского многоцентрового исследования // Российский аллергологический журнал. 2012. №1. С. 29–33.
4. Sharpe M., Jarvis B. Inhaled mometasone furoate. A review of its use in adults and adolescents with persistent asthma // Drugs. 2001. №61. P. 1325–1350.
5. Chapman R.W., Sehring S.L., Gallisi C.G. et al. Anti-inflammatory activity of inhaled mometasone furoate in allergic mice // Arzneimittel Forschung. 1998. №48. P. 384–391.
6. Barnes P. Optimizing the anti-inflammatory effects of corticosteroids // Eur. Respir. Rev. 2001. №11. P. 15–22.
7. Bartow R.A., Brogden R.N. Formoterol. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of asthma // Drugs. 1998. №55 (2). P. 303–322.
8. Frampton J.E. Mometasone/Formoterol Inhalation Aerosol In Asthma Uncontrolled on Medium- or High-Dose Inhaled Corticosteroids // Drugs. 2012. №72(9). P. 1229–1241.
9. 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. Mar. 9. pii: S0954-6111(13)00059-0 [E-pub ahead print]
10. Berger W.E. Mometasone furoate/formoterol in the treatment of persistent asthma // Expert Rev. Respir. Med. 2011. №5(6). P. 739–746.
11. Affrime M.B., Cuss F., Padhi D. et al. Bioavailability and metabolism of mometasone furoate following administration by metered-dose and dry-powder inhalers in healthy volunteers // J. Clin. Pharm. 2000. V. 40. P. 1227–1236.
12. Affrime M.B., Kosoglou T. The pharmacokinetics of mometasone furoate administered by dry powder inhaler following single and multiple dosing in patients with mild and moderate persistent asthma // J. Allergy Clin. Immunol. 2001. V. 107. P. S104.
13. Padden J., Skoner D. and Hochhaus G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled glucocorticoids // Journal of Asthma. 2008. №45 (Suppl. 1). P. 13–24.
14. Meltzer E.O., Kuna P., Nolte H. et al. Mometasone furoate/formoterol reduces asthma deteriorations and improves lung function // Eur. Respir. J. Epub. 2011. Aug. 4.
15. Nathan R.A., Nolte H., Pearlman D.S. Twenty-six-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 mg combination treatment in patients with persistent asthma previously receiving medium-dose inhaled corticosteroids // Allergy Asthma Proc. 2010. №31 (4). P. 269–279.
16. Weinstein S.F., Corren J., Murphy K. et al. Twelve-week efficacy and safety study of mometasone furoate/formoterol 200/10 mg and 400/10 mg combination treatments in patients with persistent asthma previously receiving high-dose inhaled corticosteroids // Allergy Asthma Proc. 2010. №31 (4). P. 280–289.
17. Bernstein D., 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 & Clinical Immunology. 2011. №7. P. 21.
18. Maspero J.F., Nolte H., Cherrez-Ojeda I. et al. Long-term safety of mometasone furoate/formoterol combination for treatment of patients with persistent asthma // J. Asthma. 2010. №47. P. 1106–1115.
19. Westergaard C., Porsbjerg C., Backer V. A review of mometasone furoate/formoterol in the treatment of asthma // Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2013. №14 (3). P. 339–346.
20. Зенхейл. Инструкция по медицинскому применению, 2012.
21. 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. №105. P. 979–988.