

А. П. Гришило**ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИННОВАЦИОННОЙ СТРУКТУРЫ ФЛУТИКАЗОНА ПРОПИОНАТА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ***ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф. Г. Яновского НАМН Украины»*

Достижение контроля над течением хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) у каждого пациента является основной целью его терапии [2, 3]. При этом именно ингаляционная терапия является наиболее важным аспектом терапевтической программы для пациентов с ХОЗЛ [4, 5]. К достоинствам ингаляционной терапии традиционно относят возможность создания достаточной концентрации лекарственного вещества (бронхолитик, глюкокортикостероид, муколитик) в органе-мишени, отсутствие биотрансформации препарата в органе-мишени, снижения системного действия лекарственного вещества, возможность снижения его терапевтической дозы. Кроме того, всегда необходимо учитывать, что эффективность ингаляционной терапии пациентов с ХОЗЛ зависит не только от механизма действия (бронхолитический, противовоспалительный, муколитический), но и от полноты его доставки к органу-мишени. В этой ситуации к важнейшим факторам, обеспечивающим эффективность лечения соответствующей категории больных, относятся не только выбор молекулярной формулы лекарственного вещества, но и способ его доставки в дыхательные пути, размер частиц аэрозоля, правильность использования больными доставочных устройств, приверженность пациента лечению и пр.

В лечении больных ХОЗЛ используется большое количество различных модификаций доставочных устройств (дозированные аэрозольные ингаляторы, включая те, которые комплектуются спейсером и лицевой маской, а также активируемые вдохом, дозированные жидкостные ингаляторы, порошковые ингаляторы, небулайзеры, включая активируемые вдохом), что позволяет обеспечить терапевтическую концентрацию лекарственного средства в разных отделах респираторного тракта в зависимости от той или иной локализации патологического процесса. Производители доставочных ингаляционных устройств совершенствовали их на протяжении длительного времени с целью создания «идеального ингалятора», основными критериями которого являются легкость в использовании (портативность, многодозовость, отсутствие необходимости в координации вдоха с нажатием на баллончик, что существенно снижает число часто регистрирующихся случаев неправильного применения доставочных устройств, возможность контроля за использованием доз лекарственного вещества), эффективность (оптимальная доставка в нижние дыхательные пути, возможность использовать в периоде ремиссии и при обострениях заболевания, когда у пациента снижается объемная скорость выдоха), безопасность (минимальное оседание частиц препарата на слизистой ротоглотки), экономическая доступность. Кроме того, важнейшим критерием эффективности препарата для ингаляционного применения является размер частиц его аэрозоля.

Общеизвестно, что любая ингаляционная техника предназначена для доставки лекарственного препарата в дыха-

тельные пути. При этом одним из главных параметров эффективности любого ингаляционного устройства является депозиция (отложение) лекарственного препарата в дыхательных путях, которая может при использовании различных систем доставки колебаться от 4 до 60 % (в среднем 15–40 %) от проингаляционной дозы. К основным механизмам, обеспечивающим депозицию лекарственного вещества, относятся инерционное столкновение, седиментация (оседание) и диффузия [21]. Депозиция аэрозоля путем инерционного столкновения происходит в том случае, когда инерция частицы не в состоянии обеспечить ее дальнейшее движение с потоком воздуха при изменении направления потока. Подобный механизм реализуется на уровне верхних дыхательных путей, глотки, гортани и в области бифуркации дыхательных путей. Седиментация (оседание) ответственна за депозицию тех частиц аэрозоля, которые не подверглись столкновению при вхождении в легкие. Седиментация частиц лекарственного вещества увеличивается при задержке дыхания, а также при медленном, спокойном дыхании. Броуновская диффузия является важнейшим механизмом, ответственным за депозицию в легких частиц размерами менее 0,5 мкм. Она имеет место в дистальных, газообменных отделах легких и составляет очень малую долю общей легочной депозиции терапевтического аэрозоля.

Размер частиц аэрозоля является основным фактором, определяющим депозицию лекарственных частиц в дыхательных путях. При этом принято выделять: 1) срединный массовый аэродинамический диаметр частиц (mass median aerodynamic diameter: MMAD), который определяется тем, что половина массы аэрозоля содержится в частицах большего диаметра, а другая половина — в частицах меньшего диаметра; 2) респирабельные частицы с аэродинамическим диаметром < 5 мкм; 3) респирабельную фракцию — долю респирабельных частиц в аэрозоле, выраженную в процентах. В зависимости же от размера распределение частиц аэрозоля в дыхательных путях можно представить следующим образом: 1) 5–10 мкм — с осаждением в ротоглотке, гортани и трахее; 2) 2–5 мкм — с осаждением в нижних дыхательных путях; 3) 0,5–2 мкм — с осаждением в альвеолах; 4) менее 0,5 мкм — без осаждения в легких [22].

Как указывалось выше, наиболее важными факторами, обеспечивающими эффективность лечения пациентов с ХОЗЛ и достижение контроля над этим заболеванием, являются выбор молекулярной формулы лекарственного вещества, способ его доставки в дыхательные пути, размер частиц аэрозоля и пр. Недооценка данных факторов приводит к снижению доставки препарата в дыхательные пути, что обуславливает: 1) увеличение числа ингаляций и возрастание риска передозировки препарата; 2) увеличение частоты побочных реакций при его использовании; 3) снижение эффективности терапии пациентов; 4) ухудшение контроля над течением заболевания. Особенно это актуально для ингаляционного пути введения глюкокортикостероидов (ГКС), которые в последние годы

чаще применяются в схемах лечения пациентов с ХОЗЛ, хотя в целом их эффективность при ХОЗЛ ниже, чем при бронхиальной астме. Так, применение ингаляционных ГКС (ИГКС) у больных ХОЗЛ довольно длительное время оставалось предметом дискуссии, так как многочисленные клинические исследования эффективности длительной терапии ИГКС при этом заболевании демонстрировали неоднозначные результаты — от значительного улучшения показателей спирометрии до полного отсутствия лечебного действия ИГКС. К ингаляционным ИГКС относятся беклометазон, триамцинолон, будесонид, флутиказон, мометазон. В отличие от системных, ИГКС обладают высокой аффинностью к ГКС-рецепторам, достаточной терапевтической эффективностью в минимальных дозах, выраженным местным противовоспалительным действием, низкой системной биодоступностью, быстрой инактивацией и коротким периодом полувыведения из крови. При этом ИГКС угнетают все фазы воспаления в бронхах и снижают их гиперреактивность, что позволяет считать их базисными препаратами для лечения пациентов с бронхиальной астмой, а также с ХОЗЛ среднетяжелого и тяжелого течения [8, 11]. Кроме того, у больных ХОЗЛ важное значение приобретает способность ИГКС снижать бронхиальную секрецию, потенцировать действие бета-2-агонистов, уменьшать потребность в системных ГКС. В настоящее время ИГКС выпускаются в виде дозированных аэрозольных ингаляторов, дозированных порошковых ингаляторов и растворов для небулизации, что позволяет использовать их при стабильном течении ХОЗЛ, а также при обострениях заболевания.

Опираясь на данные рандомизированных клинических исследований [18, 23], эксперты GOLD [1] рекомендуют назначение ИГКС только для больных групп С (немного симптомов, высокий риск обострений, $ОФВ_1 < 50\%$ от должного) и D (много симптомов, высокий риск обострений, $ОФВ_1 < 50\%$ от должного). Регулярный прием ИГКС у большинства пациентов уменьшает выраженность симптомов, улучшает функцию легких и качество жизни, снижает частоту обострений ХОЗЛ и риск смерти пациентов [14]. Косвенным подтверждением эффективности ИГКС у больных ХОЗЛ является ухудшение бронхиальной проходимости и качества жизни пациентов наряду с увеличением частоты обострений заболевания после отмены данной группы лекарственных средств. Так, данные многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований в 13 странах [15] свидетельствуют об эффективности применения ИГКС (флутиказона пропионат в дозе 500 мг/сут до 6 месяцев) у больных ХОЗЛ в возрасте 50–75 лет. В результате вышеуказанной терапии у пациентов отмечено достоверное повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение показателей бронхиальной проходимости (пиковая скорость выдоха, $ОФВ_1$), снижение частоты обострений. Большую эффективность ИГКС у больных ХОЗЛ следует ожидать в случаях значительного бронхолитического эффекта бета-2-агонистов, наличия эозинофилов в мокроте, признаках сопутствующей атопии. В более позднем и длительном плацебо-контролируемом исследовании ISOLDE [6] были показаны преимущества флутиказона пропионата 1000 мкг в течение 3 лет (улучшение показателей $ОФВ_1$, уменьшение числа обострений ХОЗЛ, сохранение качества жизни пациентов). При этом флутиказон пропионат оказывал минимальное влияние на темпы снижения показателей $ОФВ_1$ на протяжении всего периода наблюдения за пациентами. Кроме того, приме-

нение флутиказона пропионата у больных ХОЗЛ уменьшало темпы ухудшения качества жизни, что было обусловлено, по-видимому, снижением частоты обострений заболевания. Улучшение качества жизни у больных ХОЗЛ наряду с уменьшением частоты обострений заболевания было продемонстрировано и при применении в качестве ИГКС триамцинолона. Однако он не оказал существенного влияния на динамику бронхиальной проходимости. В другом исследовании — EUROSCOP сравнивалась эффективность будесонида (400 мг дважды в сутки) и плацебо у 1277 больных ХОЗЛ, наблюдавшихся на протяжении 3 лет. В течение первых 6 месяцев у пациентов, получавших будесонид, отмечалось улучшение показателей $ОФВ_1$ по сравнению с группой плацебо, но в последующем различия в темпах улучшения бронхиальной проходимости у больных, получавших будесонид и плацебо, исчезали.

В настоящее время в лечении пациентов с ХОЗЛ оправданно используются комбинации ИГКС и бета-2-агонистов пролонгированного действия. Так, крупное двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование (TRISTAN) эффективности комбинации флутиказона (500 мкг) и сальметерола (50 мкг) у больных ХОЗЛ показало преимущество комбинированного препарата по сравнению с его компонентами (флутиказон 500 мкг и сальметерол 50 мкг) [7, 10, 16]. У больных, получавших комбинацию флутиказона и сальметерола, отмечалось достоверное увеличение показателей $ОФВ_1$, уменьшение выраженности симптомов, снижение потребности в короткодействующих бронхолитиках, снижение частоты обострений ХОЗЛ, а главное — значительное улучшение качества жизни по данным опросника госпиталя Святого Георга. В одном из исследований показано, что комбинированная терапия ХОЗЛ с использованием будесонида и формотерола оказывала более благоприятный эффект, чем использование каждого из этих компонентов в виде монотерапии. Примечательно, что в проведенном исследовании было продемонстрировано уменьшение темпов снижения показателей $ОФВ_1$, в то время как на частоту обострений ХОЗЛ и качество жизни больных препарат не оказывал существенного влияния. По данным результатов одного мета-анализа, удалось продемонстрировать незначительное замедление скорости падения $ОФВ_1$ на величину около 10 мл/год среди получавших ИГКС при средних значениях этого показателя у больных ХОЗЛ 60–100 мл/год [20]. Наряду с высокой эффективностью ингаляционные препараты с фиксированными комбинациями ГКС и бета-2-агонистов длительного действия являются более удобными для использования, что имеет важное значение для обеспечения комплайенса у пациентов. Однако при этом раздельное применение ИГКС и бета-2-агонистов обеспечивает более гибкое дозирование лекарственных средств в процессе терапии пациентов.

При проведении терапии ГКС всегда остро стоит вопрос об их возможных побочных эффектах, которые могут иметь местный и системный характер. Местные побочные эффекты ИГКС, особенно при длительном применении, заключаются в развитии ротоглоточного кандидоза (у 5–25 % больных), реже — кандидоза пищевода, дисфонии (у 30–58 % больных), рефлексорного кашля и бронхоспазма [17]. Данные явления, как правило, минимально выражены, не ведут к прекращению лечения и проходят самостоятельно либо после отмены препарата. На выраженность местных побочных эффектов влияет

правильная техника ингаляции, использование спейсера или ингалятора более совершенной конструкции. Полоскание рта и ротоглотки непосредственно после ингаляции ИГКС позволяет уменьшить вероятность развития орофарингеального кандидоза, а также системных эффектов терапии. При правильном выборе системы и техники ингаляции системные побочные эффекты ИГКС незначительны из-за низкой биодоступности и быстрой метаболической активации этих препаратов в печени. Вероятность развития системного действия ИГКС зависит от выбора препарата, эффективности его доставки и возрастает с увеличением сроков терапии. Так, прием флунизолида с системной биодоступностью около 20 %, сопряжен с большей вероятностью развития системных побочных эффектов, чем прием флутиказона пропионата, имеющего низкую (менее 1%) системную биодоступность. При доставке ИГКС с помощью дозированного аэрозольного ингалятора риск развития системных побочных эффектов выше, чем при использовании этого же типа ингалятора, но со спейсером. По данным различных исследований [9, 13], длительная высокодозовая терапия ИГКС способствует возрастанию риска развития подкожных гематом и снижению плотности костной ткани. Кроме того, терапия ИГКС ассоциируется с высоким риском развития пневмоний, хотя этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении. Все это позволяет заключить, что для оптимизации терапии пациентов с ХОЗЛ следует применять ИГКС с достаточным противовоспалительным эффектом при минимальной дозировке действующего вещества.

Таким образом, ИГКС способствуют снижению частоты обострений ХОЗЛ и в наибольшей степени этот эффект выражен у пациентов с тяжелым ХОЗЛ (группы больных С и D с показателем ОФВ₁ < 50 % от должного). При оправданном их назначении больным ХОЗЛ ИГКС способствуют уменьшению выраженности симптомов, улучшению функции легких и качества жизни пациентов, снижению частоты обострений ХОЗЛ и риска смерти больных. Основные направления оптимизации лечения больных ХОЗЛ с использованием ИГКС, а также снижения риска их побочного действия заключаются в разработке новых молекул ИГКС или их модификации, совершенствовании средств доставки лекарственного аэрозоля.

Именно по этому направлению пошла фармацевтическая компания «Адамед» (Польша) при разработке препарата Флутиксон. В основу данного лекарственного средства была положена идея создания инновационной структуры флутиказона пропионата, доставляемого в дыхательные пути при помощи Циклохалера нового поколения Fantasmino, что позволило бы при введении только половинной его дозы получить терапевтический эффект, эквивалентный традиционной форме выпуска (многодозовый порошок ингалятор Дискус) указанного ИГКС. Выбор молекулы этого ИГКС был обусловлен тем, что флутиказона пропионат относится к последнему третьему поколению ИГКС, имеет в 2 раза ниже эквивалентные дозы по сравнению с беклометазона пропионатом и будесонидом, а высокая терапевтическая эффективность и хороший профиль безопасности флутиказона пропионата ранее были продемонстрированы в ряде исследований с хорошей доказательной базой [6, 11, 15, 23]. При этом капсула для сухопорошкового дозированного ингалятора, которая содержала 125 мкг инновационного флутиказона пропионата, оказалась эквивалентна 250 мкг стандартного флутиказона пропионата, чего удалось достичь при помощи значительного повышения в составе препарата Флутиксон мелких частиц

действующего вещества размерами от 2 до 5 мкм. Сравнительные исследования размера частиц инновационной структуры флутиказона пропионата (Циклохалер нового поколения Fantasmino с капсулами по 125 мкг и 250 мкг) и традиционной формы его выпуска (многодозовый порошок ингалятор Дискус в дозах 250 мкг и 500 мкг) при помощи каскадного импактора, который является высокоспециализированным прибором для распределения частиц аэрозоля по их размеру или аэродинамическому диаметру, были осуществлены в Варшавском технологическом университете Томашем Сосновским [19]. В результате проведенных исследований автором была продемонстрирована (рис.), что возможность уменьшения в 2 раза терапевтической дозы флутиказона пропионата в препарате Флутиксон по сравнению с референтным препаратом связана с тем, что доза мелких частиц в них одинакова, что обуславливает более высокую легочную депозицию в легких частиц действующего вещества размерами 2–5 мкм и создает условия для снижения вдвое его содержания в препарате Флутиксон. При этом также уменьшается фракция препарата, которая остается в ротовой полости после ингаляции. Следовательно, в перспективе у инновационной формы выпуска флутиказона пропионата по сравнению с традиционной появляется существенное преимущество: при сохранении терапевтической эффективности повышается безопасность (снижение частоты возможных местных и системных побочных эффектов) ИГКС-терапии, поскольку общая суточная доза флутиказона пропионата уменьшается вдвое. Необходимо отметить, что равная терапевтическая эффективность инновационной формы флутиказона пропионата (Циклохалер нового поколения Fantasmino с капсулами по 125 мкг и 250 мкг) и традиционной формы его выпуска (многодозовый порошок ингалятор Дискус в дозах 250 мкг и 500 мкг) была продемонстрирована в 12-недельном курсе терапии больных бронхиальной астмой [12].

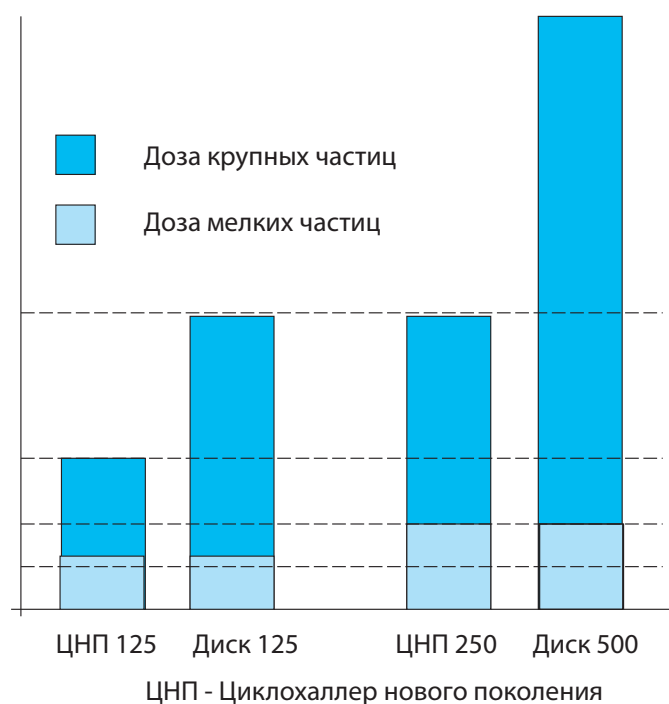


Рис. Результаты сравнительного анализа содержания крупных и мелких частиц в инновационной и традиционной формах выпуска флутиказона пропионата.

Таким образом, появление инновационной формы флутиказона пропионата будет способствовать достижению клинических эффектов терапии пациентов при использовании мень-

ших доз, снижению риска развития побочных явлений при длительном применении ИГКС, повышению комплаентности пациентов и улучшению качества их жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.) / пер. с англ. под ред. Белевского А. С. — Москва: Российское респираторное общество, 2012.
2. Фещенко, Ю. И. Хроническое обструктивное заболевание легких — актуальная медико-социальная проблема [Текст] / Ю. И. Фещенко // Украинський пульмонологічний журнал. — 2011. — №2. — С. 6.
3. Фещенко, Ю. И. Новая редакция глобальной инициативы по ХОЗЛ [Текст] / Ю. И. Фещенко // Украинський пульмонологічний журнал. — 2012. — №2. — С. 6–8.
4. Яшина, Л. А. Контроль над воспалительным процессом при ХОЗЛ [Текст] / Л. А. Яшина // Украинський пульмонологічний журнал. — 2011. — №2. — С. 23–24.
5. Яшина, Л. А. Базисная терапия ХОЗЛ [Текст] / Л. А. Яшина // Украинський пульмонологічний журнал. — 2012. — №2. — С. 9–11.
6. Burge, P. S. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial [Text] / P. S. Burge, P. M. Calverley, P.W. Jones et al. // Br Med J. — 2000.
7. Calverley, P. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [Text] / P. Calverley, R. Pauwels, J. Vestbo et al. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 449–456.
8. Gizycki, M. J. Effects of fluticasone propionate on inflammatory cells in COPD: an ultrastructural examination of endobronchial biopsy tissue [Text] / M. J. Gizycki, K. L. Hattotuwa, N. Barnes et al. // Thorax. — 2002. — Vol. 57. — P. 799–803.
9. Goldstein, M. F. Chronic glucocorticoid therapy-induced osteoporosis in patients with obstructive lung disease [Text] / M. F. Goldstein, J. J. Fallon, R. Harning // Chest. — 1999. — Vol. 116. — P. 1733–1749.
10. Hanani, N. A. The efficacy and safety of fluticasone propionate (250 mcg)/salmeterol (50 mcg) combined in the Diskus inhaler for the treatment of COPD [Text] / N. A. Hanani, P. Darken, D. Horstman et al. // Chest. — 2003. — Vol. 124. — P. 834–843.
11. Hattotuwa, K. L. The effects of inhaled fluticasone on airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled biopsy study [Text] / K. L. Hattotuwa, M. J. Gizycki, T. W. Ansari et al. // Am J Respir Crit Care Med. — 2002. — Vol. 165. — P. 1592–1596.
12. Kupryś-Lipińska, I. Efficacy and safety of a 12-week course of therapy with a new formulation of fluticasone propionate at doses of 125 and 250 µg administered through a new generation cyclohaler twice... [Text] / I. Kupryś-Lipińska, Tworek D., Vanderbist F. et al. // Pneumonol. Alergol. Pol. — 2013. — N81. — S. 2–10.
13. Lee, T. A. Fracture risk associated with inhaled corticosteroid use in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / T. A. Lee, K. B. Weiss // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2004. — Vol. 169. — P. 855–859.
14. Macie, C. Inhaled Corticosteroids and Mortality in COPD [Text] / C. Macie, K. Wooldrage, J. Manfrea, N. R. Anthonisen // Chest. September. — 2006. — Vol. 130. — P. 640–646.
15. Paggiaro, L. P. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with COPD [Text] / L. P. Paggiaro // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 773–780.
16. Pauwels, R. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial [Text] / R. Pauwels, J. Vestbo, P. Jones et al. // Lancet. — 2003. — Vol. 361. — P. 449–456.
17. Selroos, O. Local side effects during 4-year treatment with inhaled corticosteroids; A comparison between pressurized metered-dose inhalers and Turbuhaler [Text] / O. Selroos, R. Backman, A. B. Forsen et al. // Allerg. — 1994. — Vol. 49. — P. 888.
18. Sin, D. D. Inhaled corticosteroids and the risk of mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease [Text] / D. D. Sin, J. V. Tu // Am J Respir Crit Care Med. — 2001. — Vol. 164(4): — P. 580–584.
19. Sosnowski, T. R. Ocena nowej formuacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu [Text] / T. R. Sosnowski // Alergia. — 2010. — № 3/45. — S. 2–7.
20. Sutherland, E. R. Inhaled corticosteroids reduce the progression of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis [Text] / E. R. Sutherland, H. Allmers, N. T. Ayas et al. // Thorax. — 2003. — Vol. 58. — P. 937.
21. Swift, D. L. Aerosol characteristics and generation. In: Moren F, Dolovich MB, Newhouse MT, et al., eds. Aerosols in medicine; principles, diagnosis and therapy. Elsevier Science (Biomedical Division) [Text] / D. L. Swift. — New York, 1985. — P. 53–76.
22. Task Group on Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory flow tract [Text] / Health Physics. — 1966. — Vol. 12. — P. 173–208.
23. Thompson, W. H. Controlled trial of inhaled fluticasone propionate in moderate to severe COPD [Text] / W. H. Thompson, P. Carvalho, J. P. Souza et al. // Lung. — 2002. — Vol. 180. — P. 191–201.