

# Изменение легочной депозиции ингаляционного препарата при заболеваниях с различной обструкцией дыхательных путей

При ингаляционной терапии важно, чтобы частицы лекарства доставлялись во все пораженные отделы дыхательных путей, включая периферические. В исследовании De Backer W. et al. оценивали депонирование и распределение в легких комбинации беклометазона дипропионата (БДП) и формотерола, которую ингалировали с помощью дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с пропеллентом гидрофторалканом (ГФА). Исследование проводили у здоровых добровольцев, пациентов с бронхиальной астмой (БА) и с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), чтобы оценить, как изменяется доставка препарата в легкие при заболеваниях с различной обструкцией дыхательных путей.

## Материал и методы

**Дизайн исследования.** Исследование было открытым нерандомизированным и состояло из однократного приема четырех доз БДП/формотерола (100/6 мкг) через ГФА-содержащий ДАИ (суммарно 400 мкг БДП и 24 мкг формотерола). Основным исследуемым показателем было внутрилегочное депонирование БДП/формотерола (в процентах от номинальной дозы). Другими изучаемыми показателями были внелегочное депонирование препарата, его количество в выдыхаемом воздухе и доля, остающаяся в ингаляторе (все показатели в процентах от номинальной дозы), соотношение центрального и периферического распределения, а также вариабельность легочной депозиции у разных участников. Кроме того, изучали легочную функцию, фармакокинетические параметры и нежелательные эффекты.

**Отбор пациентов.** В исследование включали взрослых людей, способных правильно использовать ДАИ. Здоровые добровольцы и пациенты со среднетяжелой или тяжелой персистирующей БА должны были находиться в возрасте 21–70 лет и быть некурящими (или прекратившими курить не менее 1 года назад при стаже курения <5 пачек-лет). Больные БА имели обратимую обструкцию: объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>)

30–80% от должного и прирост ОФВ<sub>1</sub> ≥12% (или ≥200 мл) от исходного через 30 мин после ингаляции 200 мкг салбутамола. Критериями отбора больных стабильной ХОБЛ были возраст от 40 до 70 лет, стаж курения ≥10 пачек-лет, ОФВ<sub>1</sub> 30–50% от должного, отношение ОФВ<sub>1</sub> к форсированной жизненной емкости легких ≤0,7 и отсутствие обратимости обструкции (прирост ОФВ<sub>1</sub> в пробе с салбутамолом <12%).

Исключали пациентов с клинически значимыми отклонениями в лабораторных анализах, серьезными и неконтролируемыми заболеваниями внутренних органов, неврологическими и психическими нарушениями. Больные БА и ХОБЛ не включались в исследование, если у них в течение 4 нед до скрининга изменялся режим терапии или наблюдалось обострение заболевания.

Перед ингаляцией изучаемого препарата не разрешалось использовать ингаляционные глюкокортикостероиды, β-блокаторы, теофиллины, антихолинэргические препараты и β<sub>2</sub>-агонисты в течение периода, соответствующего длительности их действия.

**Радиометки.** ГФА-содержащая комбинация БДП/формотерол была помечена <sup>99m</sup>Tc, также исследовали не меченный радиоизотопом лекарственный препарат. Определяли масс-медианный аэродинамический диаметр (ММАД) частиц аэрозоля, геометрическое стандартное отклонение, фракцию мелкодисперсных частиц (диаметром <4,7 мкм) и доставляемую дозу (в процентах от номинальной дозы).

**Ингаляция изучаемого препарата.** После обучения правильному использованию ДАИ пациенты ингалировали 4 дозы БДП/формотерола (100/6 мкг). Плоскостное изображение распределения препарата в легких у пациента получали с помощью гамма-камеры.

**Спирометрия** проводилась при скрининге, а также до назначения препарата и после ингаляции: через 15 и 30 мин, а затем через 1, 2, 4, 6, 8 и 24 ч.

**Фармакокинетические измерения.** В пробах крови, забиравшихся до ингаляции и на протяжении 24 ч после ингаляции препарата, определяли формотерол, БДП и его метаболит беклометазона 17-монопропионат (17-БМП). На основании этих данных рассчитывали максимальную концентрацию (C<sub>max</sub>) препаратов в плазме и время ее достижения, а также площадь под фармакокинетической кривой за первые 30 мин и за 24 ч.

Подготовила к.м.н. С.Ю. Чикина по материалам: De Backer W., Devolder A., Poli G. et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients // J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv. 2010. [Epub ahead of print].

## Результаты

**Пациенты.** В исследование было включено 25 человек (21 мужчина и 4 женщины): 8 здоровых людей (средний возраст  $46 \pm 13$  лет), 8 пациентов с БА (средний возраст  $51 \pm 16$  лет) и 9 с ХОБЛ (средний возраст  $61 \pm 7$  лет).

**Радиометки.** Содержание частиц разных размеров, ММАД, геометрическое стандартное отклонение, фракция мелкодисперсных частиц и доставляемая доза оказались сходными в меченой и немеченой комбинациях БДП/формотерол. Доставляемая доза в немеченой и меченой комбинациях составила

для формотерола  $4,86 \pm 0,28$  и  $5,01 \pm 0,16$  мкг, для БДП –  $82,6 \pm \pm 6,79$  и  $84,8 \pm 3,48$  мкг соответственно. ММАД в меченой и немеченой комбинациях для формотерола был одинаковым ( $1,3 \pm 0,1$  мкм), для БДП –  $1,3 \pm \pm 0,1$  и  $1,37 \pm 0,06$  мкм в немеченой и меченой комбинациях соответственно.

**Депонирование.** Среднее депонирование ГФА-содержащей комбинации БДП/формотерол в легких составило  $34,1 \pm 9,3\%$  от номинальной дозы у здоровых людей,  $30,9 \pm 8,9\%$  у больных БА и  $33,1 \pm 8,9\%$  у больных ХОБЛ; среднее внелегочное депонирование равнялось  $53,5 \pm 9,0\%$  от номинальной дозы у здоровых,  $55,0 \pm 7,0\%$  у больных ХОБЛ и  $57,6 \pm 9,9\%$  у больных БА (все различия недостоверны). Отношение центрального и периферического депонирования было достоверно выше у больных БА ( $1,96 \pm 0,43$ ) по сравнению со здоровыми людьми ( $1,42 \pm 0,32$ ;  $p = 0,046$ ) и достоверно не отличалось у здоровых и больных ХОБЛ ( $1,94 \pm 0,69$ ;  $p = 0,051$ ). Депонирование препарата в легких оказалось более гетерогенным у больных, чем у здоровых. Количество выдыхаемого БДП/формотерола и количество препарата, оставшееся в ингаляторе, не различались существенно между группами. Не обнаружено достоверных корреляций между исходным ОФВ<sub>1</sub> и депонированием препарата в легких, внелегочным депонированием или отношением центрального и периферического депонирования.

**Легочная функция.** Ингаляция БДП/формотерола привела к увеличению ОФВ<sub>1</sub> во всех группах: у здоровых лиц в среднем на

# ФОСТЕР

Беклометазон+Формотерол

## Первая экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы



- ▶ Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях<sup>1,2</sup>
- ▶ Эффективное улучшение ФВД\* и контроля над симптомами бронхиальной астмы<sup>1</sup>
- ▶ Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией салметерол/флутиказон<sup>3</sup>

\* ФВД – функция внешнего дыхания

1 Paggiaro et al, Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2(2):161-166

2 Mariotti et al, Poster presented at AIPO 2007

3 Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al, Allergy 2007; 62 (10):1182-1188

**Chiesi**  
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези фармасьютикалс» 127055, Москва, ул. Бутырский Вал, д. 68/70, стр. 1, тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11, www.chiesi.ru

реклама

5% (200 мл) через 6 ч после ингаляции, у больных БА и ХОБЛ на 25,6% (300 мл) и 12,5% (180 мл) через 2 ч после ингаляции.

**Фармакокинетика.** В течение 24 ч после ингаляции регистрировались сходные профили плазменной концентрации формотерола, БДП и 17-БМП. Средняя  $C_{max}$  для 17-БМП составила  $929,0 \pm 309,7$  пг/мл у здоровых,  $1047,3 \pm 221,9$  пг/мл у больных БА и  $1016,4 \pm 265,6$  пг/мл у больных ХОБЛ; время ее достижения составило 0,5 ч у здоровых и больных БА и 0,37 ч у больных ХОБЛ.  $C_{max}$  для формотерола у здоровых ( $34,6 \pm 11,5$  пг/мл) и больных БА ( $31,2 \pm 11,1$  пг/мл) была сходной, тогда как у больных ХОБЛ – несколько ниже ( $23,9 \pm 5,2$  пг/мл); время ее достижения составило 0,25 ч у здоровых и пациентов с БА и 0,75 ч у больных ХОБЛ. Системная биодоступность формотерола и 17-БМП через 30 мин после ингаляции была одинаковой во всех исследуемых группах.

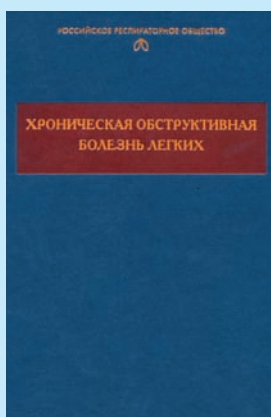
**Безопасность и переносимость.** Всего наблюдали 12 случаев нежелательных эффектов, все они были легкими или среднетяжелыми: головная боль, отклонения лабораторных показателей, кашель, одышка, простуда, инфекции мочевых путей, флебит, дрожание рук/вертиго. Три случая нежелательных эффектов расценены как связанные с изучаемым препаратом, но ни один из них не был серьезным.

## Выводы

Исследование De Backer W. et al. стало первой работой, в которой изучался профиль депонирования в легких фиксированной комбинации ингаляционного глюкокортикоидного и  $\beta_2$ -агониста длительного действия, а также связи между паттерном депонирования и легочной функцией у больных с различными обструктивными заболеваниями легких. Отсутствие достоверных корреляций между степенью бронхиальной обструкции и депонированием препарата в легких доказывает, что улучшение ингаляционной доставки препарата за счет ГФА-содержащей лекарственной формы не зависит от легочной функции пациента, а является следствием малого размера частиц аэрозоля. Фиксированная ГФА-содержащая комбинация БДП/формотерол (в России препарат доступен под названием Фостер) хорошо переносится.

Таким образом, экстрамелкодисперсная форма БДП/формотерола эффективно доставляется в легкие, обеспечивает стабильно высокое внутрилегочное депонирование и гомогенное распределение на всем протяжении бронхиального дерева независимо от легочной функции. Оба компонента препарата хорошо распределяются во всех отделах дыхательных путей, в том числе периферических, что повышает потенциал для их синергического взаимодействия. ●

## Книги Издательского холдинга “АТМОСФЕРА”



### **Хроническая обструктивная болезнь легких: Монография / Под ред. Чучалина А.Г. (Серия монографий Российского респираторного общества; Гл. ред. серии Чучалин А.Г.)**

В первой монографии фундаментальной серии Российского респираторного общества обобщен накопленный мировой и отечественный опыт по всему кругу проблем, связанных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Исчерпывающе представлены такие разделы, как эпидемиология, факторы риска, молекулярные основы развития заболевания, его системные эффекты, биологические маркеры, клинические проявления болезни, диагностика и дифференциальная диагностика, исследование респираторной функции и визуализация, эмфизема легких, легочная гипертензия, обострения, качество жизни, лечение, вакцинация, реабилитация и др. Впервые освещаются

ранее не исследованные вопросы, касающиеся фенотипов заболевания, а также сопутствующих заболеваний, которые наиболее часто встречаются у больных ХОБЛ, в частности сочетание ХОБЛ с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом второго типа. Особого внимания заслуживают те разделы монографии, которые посвящены современным лечебным программам, изложенным с позиции медицины доказательств, а также предоперационной подготовке больных ХОБЛ, страдающих многочисленными сопутствующими заболеваниями. 568 с., ил.

*Для пульмонологов, терапевтов, врачей общей практики, патофизиологов, клиницистов.*

Всю дополнительную информацию можно получить на сайте [www.atmosphere-ph.ru](http://www.atmosphere-ph.ru)