

Особенности перехода на бесфреоновые формы ингаляционных глюкокортикостероидов

Н.А. Вознесенский

Ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) – основные препараты для базисной терапии бронхиальной астмы (БА). Среди ингаляционных средств доставки по-прежнему лидирующие позиции занимают дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ). Эти ингаляторы известны простотой и надежностью конструкции, компактностью, а также малой стоимостью по сравнению с другими ингаляционными устройствами – порошковыми ингаляторами и небулайзерами. Обратной стороной этих преимуществ стали проблемы с техникой ингаляции из ДАИ, характерные для подавляющего большинства пациентов и существенно снижающие эффективность лечения [1].

В ДАИ под давлением содержится суспензия или раствор лекарственного вещества в вытесняющем газе (пропелленте), которым вплоть до последнего времени служил фреон (хлорофторуглерод по своей химической структуре). Однако фреон оказался причиной антропогенного разрушения озонового слоя атмосферы, защищающего поверхность Земли от избыточной ультрафиолетовой радиации. Для противодействия этому опасному процессу был создан основополагающий международный документ – Монреальский протокол (1987 г.), запрещающий производство и использование веществ, разрушающих озоновый

слой атмосферы (в развитых странах – с 1996 г.) [2]. Для фреонсодержащих ДАИ как жизненно важных препаратов была предусмотрена отсрочка – до создания доступной альтернативы и постепенного перехода на новый, экологически безопасный пропеллент. Пока продолжающееся производство фреонсодержащих ДАИ должно быть полностью прекращено во всем мире к 2010 г.

Особенности бесфреоновых форм ИГКС

Экологически безопасной заменой фреону в ДАИ стали гидрофторалканы (ГФА), которые не только не снизили эффективности препаратов, применяемых с помощью ДАИ, но даже придали им определенные преимущества перед фреонсодержащими формами.

Особенно радикально изменились с переходом на пропеллент ГФА препараты беклометазона дипропионата (БДП) – родоначальника класса ИГКС, наиболее широко используемого при БА. Дело в том, что препараты флутиказона пропионата, триамцинолона ацетонида и мометазона фуората с ГФА – это суспензии (как и их фреонсодержащие предшественники), а препараты беклометазона и флунизолида с ГФА существуют также в виде раствора [3]. Результатом перехода от суспензии лекарства в пропелленте к раствору стало уменьшение частиц образующегося при распылении аэрозоля. Средний аэродинамический диаметр частиц у фреонсодержащего ДАИ беклометазона (БДП-Ф) состав-

ляет 3,5–4 мкм, а у бесфреонового ДАИ беклометазона (БДП-ГФА) – 0,9–1,1 мкм [4, 5].

Это послужило основанием для введения по отношению к бесфреоновому ДАИ, содержащему БДП-ГФА в виде раствора и обеспечивающему образование аэрозольных частиц меньшего диаметра, нового термина – “extrafine aerosol” (ультрадисперсный аэрозоль). По сути, это другой препарат, нежели фреонсодержащий ДАИ или бесфреоновый ДАИ с обычным размером частиц. Ультрадисперсный аэрозоль БДП-ГФА был впервые выпущен под названием QVAR компанией 3M Pharmaceuticals, а в России эта субстанция представлена препаратами Беклазон Эко (стандартный ДАИ) и Беклазон Эко Легкое дыхание (ДАИ, активируемый вдохом). Далее речь пойдет именно об ультрадисперсном аэрозоле БДП-ГФА.

Как известно, при ингаляции в бронхиальное дерево способны проникать только частицы размером менее 5 мкм (респираторная фракция аэрозоля), причем чем меньше размер частиц, тем дистальнее они могут проникнуть в дыхательные пути [6]. Исследования с радиоактивной меткой [4, 5] показали, что у БДП-ГФА респираторная фракция достигает 53–60% от номинальной дозы, тогда как у БДП-Ф – только 4–7%, причем БДП-Ф распределялся преимущественно в крупных бронхах, а БДП-ГФА – достаточно равномерно, в том числе и в мелких бронхах. Депозиция в ротоглотке составила у бесфреонового ДАИ беклометазона 29–30%, а у фреонсодержащего – 82–94% [5].

Николай Арнольдович Вознесенский – канд. мед. наук, зав. лабораторией неинвазивных методов диагностики НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва.

Подтверждением того факта, что ультрадисперсный аэрозоль БДП-ГФА лучше проникает в мелкие дыхательные пути, стали также результаты исследования [7], в котором у больных БА сравнивалось влияние БДП-ГФА и БДП-Ф на феномен “воздушных ловушек” по данным функциональной (до и после теста с метахолином) компьютерной томографии легких высокого разрешения. Через 4 нед лечения уменьшение локальной гипервоздушности было сильнее выражено в группе БДП-ГФА: как исходно, так и после теста с метахолином. Следует отметить, что по обычным параметрам (симптомам, показателям спирометрии и гиперреактивности бронхов) группы не различались между собой. Авторы заключают, что БДП-ГФА более эффективно действует на периферические дыхательные пути.

Помимо меньшего размера частиц, есть и другие объяснения лучшему проникновению БДП-ГФА в легкие. Для фреонсодержащих ДАИ характерна высокая скорость (до 30 м/с) струи аэрозоля на выходе из баллончика, что в сочетании с низкой температурой фреона (до -30°C) может вызывать рефлекторную остановку вдоха (“эффект холодного фреона”) и приводит к оседанию до 80–90% дозы в ротоглотке. Это повышает риск нежелательных эффектов – орофарингеального кандидоза и дисфонии (в случае ИГКС), а также увеличивает системную биодоступность препарата. Бесфреоновые ДАИ генерируют аэрозольное облако, обладающее меньшей скоростью и более высокой температурой (около 3°C), что уменьшает долю препарата, оседающего в ротоглотке, и увеличивает респираторную фракцию [6].

Кроме того, ультрадисперсный аэрозоль бесфреонового БДП доступен в виде ДАИ, активируемого вдохом (Беклазон Эко Легкое дыхание). Активируемый вдохом ДАИ обеспечивает лучшее проникновение препарата в легкие, чем обычный ДАИ даже при самом точном выполнении ингаляционного маневра, исключая проблему дискоординации между нажа-

тием на баллончик и вдохом [8, 9]. В результате респираторная фракция составляет не менее 30%, оставаясь стабильной в широком диапазоне скорости вдоха (26–137 л/мин) [10].

Клиническая эффективность и безопасность ультрадисперсного аэрозоля БДП-ГФА

В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) сравнивалась эффективность бесфреонового и фреонсодержащего ДАИ беклометазона при среднетяжелой БА [11]. В исследование было включено 233 больных, у которых БА не контролировалась БДП-Ф в дозе 400–800 мкг/сут. После вводного периода пациентам назначали БДП-Ф в дозе 1500 мкг/сут или БДП-ГФА в гораздо меньшей дозе – 800 мкг/сут на срок 12 нед. За время лечебного периода динамика функциональных и клинических показателей была одинаковой в обеих группах. По частоте и спектру клинических нежелательных эффектов группы не отличались, но при лечении БДП-ГФА у меньшего числа больных наблюдалось уменьшение уровня кортизола плазмы ниже нормы – 5,1% против 17,3%.

Аналогичные результаты получены в сходном по своему дизайну РКИ ($n = 347$), сравнивавшем эффективность БДП-ГФА в дозе 400 мкг/сут и БДП-Ф в дозе 800 мкг/сут [12]. В этом исследовании также бесфреоновый беклометазон во вдвое меньшей суточной дозе оказался равным по эффективности фреонсодержащему препарату, превосходя его по профилю безопасности.

Способность БДП с пропеллентом ГФА вызывать острые побочные эффекты в виде кашля или бронхоспазма после ингаляции специально оценивалась в исследовании [13]. Частота подобных нежелательных эффектов не различалась между группами, получавшими ингаляции БДП-ГФА, БДП-Ф или только пропеллентов (ГФА или фреона) без активного вещества.

Авторы РКИ [14] использовали математический подход для вычисления

эквивалентных доз БДП-ГФА и БДП-Ф, в одинаковой степени улучшающих функцию дыхания у больных БА ($n = 323$). Пациентам, у которых после отмены ИГКС произошло ухудшение состояния, назначали БДП-ГФА или БДП-Ф в дозе 100, 400 или 800 мкг/сут на срок 6 нед. Увеличение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) к концу лечебного периода было дозозависимым, причем кривая доза–ответ при лечении БДП-ГФА была сдвинута влево по сравнению с БДП-Ф. Авторы вычислили, что для равного увеличения ОФВ₁ необходима суточная доза БДП-Ф в 2,6 раза больше, чем БДП-ГФА (95% доверительный интервал для этого показателя 1,1–11,6).

Близким по дизайну к реальной клинической практике было открытое многоцентровое исследование [15], изучавшее возможность перехода с фреонсодержащего БДП на бесфреоновый. Больным БА ($n = 473$), у которых контроль заболевания был достигнут на дозе БДП-Ф 400–1600 мкг/сут, назначали лечение БДП-ГФА, уменьшая дозу в 2 раза, или продолжали прежнюю терапию. В течение 8 нед группы не отличались по показателям пиковой скорости выдоха (ПСВ), симптомам и частоте обострений.

Сходным по целям было испытание, проведенное в России [16], в котором дозу БДП-Ф (Беклазон Легкое дыхание) при переходе на бесфреоновый беклометазон (Беклазон Эко Легкое дыхание) уменьшали в 1,5 раза – от 1500 до 1000 мкг/сут. Авторы также показали сохранение в течение 3 мес клинического и функционального контроля БА при переходе на меньшую дозу БДП-ГФА.

Задачей многоцентрового РКИ [17] ($n = 150$) было изучение не только клинических и функциональных параметров контроля БА, но также маркеров воспаления и бронхиальной гиперреактивности в процессе перехода от БДП-Ф к БДП-ГФА с уменьшением дозы в 2,5 раза (от 1000 до 400 мкг/сут). Группы через 10 нед лечения значительно не отличались по показателям спирометрии, бронхиальной гиперреактив-

ности, числу эозинофилов крови и уровню эозинофильного катионного протеина плазмы.

Положительная динамика отдельных объективных показателей не всегда совпадает с оценкой пациентом своего состояния. Поэтому важным интегральным параметром является качество жизни. Оценка качества жизни при лечении БДП-Ф (800 мкг/сут), БДП-ГФА (400 мкг/сут) или плацебо в течение 12 нед была проведена у 347 взрослых больных среднетяжелой БА [18]. Качество жизни (по опроснику Asthma Quality of Life Questionnaire – AQLQ) в группах БДП-Ф и БДП-ГФА достоверно не отличалось, сохраняясь стабильным на протяжении исследования, тогда как в группе плацебо оно значительно ухудшилось.

В обсуждавшихся выше работах срок терапии не превышал 3 мес. Долговременная эффективность и безопасность бесфреоновых БДП изучена в 2 исследованиях [19, 20]. Открытое многоцентровое исследование [19] (n = 473) длилось 12 мес. Треть пациентов продолжала принимать дозу БДП-Ф, контролировавшую симптомы БА (400–1600 мкг/сут), а 2/3 переводились на терапию БДП-ГФА с уменьшением дозы в 2 раза. Группы за время наблюдения не различались по ПСВ, ОФВ₁, симптомам и потребности в β₂-агонистах. Число дней месяца, свободных от симптомов, увеличилось к 12-му месяцу на 11,5% в группе БДП-ГФА и на 4,6% – в группе БДП-Ф. Частота побочных эффектов, включая изменения уровня остеокальцина и кортизола плазмы, была сопоставимой.

Другое исследование [20] было двойным слепым, длилось 6 мес и включало пациентов (n = 141) с тяжелой БА (исходная терапия – БДП-Ф 1000–2000 мкг/сут). Сравнимые дозы БДП-Ф и БДП-ГФА были больше (1500 и 800 мкг/сут). Уровень кортизола мочи снизился в группе БДП-ГФА и БДП-Ф у 15 и 25% пациентов (p = 0,35). Частота орофарингеального кандидоза была низкой в обеих группах, а уровень внутриглазного давления не изменялся. Отмечена тенденция (недо-

стоверная) к более раннему развитию первого обострения в группе БДП-Ф.

Сравнительная эффективность ультрадисперсного аэрозоля БДП-ГФА

В ряде исследований бесфреоновый беклометазон сравнивался по эффективности с другими ИГКС в соотношении доз, уменьшенном по сравнению с фреонсодержащим БДП.

В уже упоминавшемся исследовании с радиоактивной меткой [5] показано, что респираторная фракция у БДП-ГФА достигает 53% от номинальной дозы, а у фреонсодержащего флутиказона пропионата (ФП) – 12–13%. Депозиция лекарств в ротоглотке оказалась равной 29 и 72–78% соответственно.

Бесфреоновые (ГФА) ингаляторы беклометазона и флутиказона изучались в открытом 8-недельном исследовании [21] (n = 198). Пациентов, у которых на фоне лечения БДП-Ф (500–1000 мкг/сут) сохранялись симптомы БА, переводили на лечение ГФА-препаратами БДП (800 мкг/сут) или ФП (1000 мкг/сут). Через 8 нед в обеих группах произошло сопоставимое улучшение ПСВ, также за время наблюдения группы значительно не различались по ОФВ₁, симптомам, потребности в β₂-агонистах и числу дней, свободных от симптомов. Однако в группе БДП-ГФА достоверно сильнее снизилось содержание эозинофилов в крови (через 3 и 8 нед) и уровни эозинофильного катионного протеина плазмы (через 8 нед). Оба режима терапии хорошо переносились, не отличаясь по влиянию на концентрацию кортизола в моче. Авторы заключают, что бесфреоновый беклометазон в дозе 800 мкг/сут по крайней мере не уступает по эффективности и безопасности ФП в дозе 1000 мкг/сут.

В двух открытых РКИ сопоставляли БДП-ГФА (ДАИ, активируемый вдохом) с будесонидом (Турбухалер – порошковый ингалятор, активируемый вдохом) [22, 23] при соотношении доз 1 : 2. Больным БА, у которых не достигался контроль заболевания при ис-

пользовании будесонида в дозе 400 мкг/сут [22] (а в исследовании [23] – 500–1000 мкг/сут), назначали, соответственно, будесонид в дозе 800 (или 1600) мкг/сут или БДП-ГФА в дозе 400 (или 800) мкг/сут. БДП-ГФА во вдвое меньшей дозе оказался эквивалентным по клинико-функциональной эффективности и безопасности будесониду, а у более тяжелых больных [23] даже превосходил его по способности уменьшать симптомы БА и достоверно меньше угнетал секрецию эндогенного кортизола.

Крупное (n = 716) многоцентровое открытое РКИ [24] изучало возможность перевода на меньшие дозы БДП-ГФА (не более 800 мкг/сут) пациентов, получающих БДП-Ф (до 2000 мкг/сут), будесонид (до 1600 мкг/сут), флутиказон (до 1000 мкг/сут) или флунизолид (до 2000 мкг/сут). Лечение редуцированными дозами БДП-ГФА в течение 24 нед позволило не только сохранить функциональный контроль БА (по данным ПСВ), но и достоверно уменьшить частоту дневных и ночных симптомов и потребность в β₂-агонистах, а также улучшить качество жизни пациентов.

Ультрадисперсный аэрозоль БДП-ГФА в педиатрической практике

Эффективность и безопасность ультрадисперсного бесфреоновых беклометазона была показана позже, чем у взрослых, – в многоцентровом двойном слепом РКИ [25], продолжавшемся 12 нед. Оно включало 353 ребенка в возрасте 5–12 лет со среднетяжелой БА. После вводного периода назначался БДП-ГФА в дозе 80 или 160 мкг/сут или плацебо. При использовании БДП-ГФА в обеих дозировках наблюдалось значимое улучшение клинических и функциональных (ОФВ₁) показателей, достоверное по сравнению с плацебо. Напротив, по частоте нежелательных эффектов (включая уменьшение секреции эндогенного кортизола или ответа на стимуляцию адренокортикотропным гормоном) лечебные группы не отличались от группы плацебо.

Безопасность БДП-ГФА (включая влияние на линейный рост) оценивалась в длительном (12 мес) многоцентровом открытом РКИ [26]. Детей (n = 300) в возрасте 5–11 лет с БА, контролировавшейся фреонсодержащим БДП в дозе 200–400 мкг/сут, оставляли на прежней терапии или переводили на лечение БДП-ГФА в дозе в 2 раза меньше (100–200 мкг/сут). БДП-Ф использовали в виде обычного ДАИ со спейсером, а БДП-ГФА – в виде ДАИ, активируемого вдохом. Бесфреоновый БДП в половинной дозе позволил так же поддерживать контроль БА, как фреонсодержащий БДП. Не было выявлено достоверных различий между группами БДП-ГФА и БДП-Ф по скорости линейного роста (5,27 против 5,71 см в год), маркерам костного метаболизма и функции надпочечников.

Доставка ингаляционных препаратов в легкие у маленьких детей затруднена: вдох происходит через нос, дыхательный паттерн нерегулярный, а дыхательные пути узкие. Интересные данные были получены на анатомически корректной модели верхних дыхательных путей 9-месячного ребенка, присоединенной к спейсеру малого объема и симулятору дыхания [27]. Сравнивались дозы (в процентах от введенной в спейсер номинальной дозы 100 мкг) БДП-ГФА и БДП-Ф, проходящие через модель при различных дыхательных объемах (50, 100 и 200 мл). Эти “легочные дозы” для БДП-ГФА оказались равными 25,4; 26,5 и 30,7%, а для БДП-Ф – только 6,8; 4,8 и 2,1%. Доля частиц размером <2,1 мкм составляла в случае БДП-ГФА 23–28%, а у БДП-Ф – 0,6–0,8%. Таким образом, ультрадис-

персный аэрозоль бесфреонового беклометазона может иметь существенные преимущества у маленьких детей благодаря потенциально высокой легочной депозиции, не зависящей от дыхательного паттерна.

Заключение

Данные экспериментальных и масштабных клинических исследований свидетельствуют, что ультрадисперсный аэрозоль бесфреонового беклометазона с гидрофторалканом в качестве пропеллента (в частности, Беклазон Эко) может использоваться при БА в уменьшенной дозе без снижения эффективности и безопасности. Использование ДАИ, активируемых вдохом (Беклазон Эко Легкое дыхание), дополнительно улучшает легочную депозицию БДП-ГФА и комплайнс.

Немаловажно, что переход на бесфреоновый беклометазон выгоден и с позиций фармакоэкономики. Так, в США было показано, что лечение БДП-ГФА в половинной дозе по сравнению с БДП-Ф обеспечивает большее число дней, свободных от симптомов, уменьшая при этом общие затраты в течение года (668 и 977 долл. США) [28].

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2002 г. / Пер. с англ. под ред. Чу-чаина А.Г. М., 2002.
2. Montreal protocol on substances that deplete ozone layer // www.unep.org/ozone/Montreal-Protocol/Montreal-Protocol2000.shtml
3. Zeidler M., Corren J. // Treat. Respir. Med. 2004. V. 3. № 1. P. 35.
4. Leach C.L. // Respir. Med. 1998. V. 92. Suppl. A. P. 3.

5. Leach C.L. et al. // Chest. 2002. V. 122. № 2. P. 510.
6. Шмелев Е.И. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2003. № 1 (8). С. 14.
7. Goldin J.G. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. № 6. S. 258.
8. Vanden Burgt J.A. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 2000. V. 106. № 6. P. 1209.
9. Donnell D. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2001. V. 5. № 1. P. 7.
10. Leach C.L. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. № 6. S. 250.
11. Davies R.J. et al. // Respir. Med. 1998. V. 92. Suppl. A. P. 23.
12. Gross G. et al. // Chest. 1999. V. 115. № 2. P. 343.
13. Ayres J.G. // Respir. Med. 1999. V. 93. № 1. P. 27.
14. Busse W.W. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1999. V. 104. № 6. P. 1215.
15. Demedts M. et al. // Int. J. Clin. Pract. 1999. V. 53. № 5. P. 331.
16. Овчаренко С.И. и др. // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2004. № 2 (13). С. 43.
17. Magnussen H. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. № 6. P. 549.
18. Juniper E.F., Buist A.S. // Chest. 1999. V. 116. № 5. P. 1297.
19. Fireman P. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2001. V. 86. № 5. P. 557.
20. Boulet L.P. // Can. Respir. J. 2004. V. 11. № 2. P. 123.
21. Aubier M. et al. // Respir. Med. 2001. V. 95. № 3. P. 212.
22. Reichel W. et al. // Int. J. Clin. Pract. 2001. V. 55. № 2. P. 100.
23. Worth H. et al. // Respiration. 2001. V. 68. № 5. P. 517.
24. Ederle K. et al. // Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2003. V. 7. № 2. P. 45.
25. Nayak A. et al. // Chest. 2002. V. 122. № 6. P. 1956S.
26. Pedersen S. et al. // Pediatrics. 2002. V. 109. № 6. P. 92.
27. Janssens H.M. et al. // Chest. 2003. V. 123. № 6. P. 2083.
28. Malone D.C., Luskin A.T. // Respir. Med. 2003. V. 97. № 12. P. 1269.

Книги издательства “АТМОСФЕРА”



Хроническая обструктивная болезнь легких в таблицах и схемах (автор С.Н. Авдеев). 24 с.

В сжатой форме излагаются основные сведения о ХОБЛ и принципах ее диагностики, профилактики и лечения.

Для врачей-пульмонологов и терапевтов.