

С.Ю. Чикина

Фармакодинамические эффекты фиксированной комбинации беклометазона дипропионата и формотерола

ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, к. 4

S.U. Chikina

Pharmacodynamic effects of fixed combination of beclomethasone dipropionate and formoterol

По материалам статьи: Bousquet J. Systemic exposure and implications for lung deposition with an extra-fine hydrofluoroalkane beclomethasone dipropionate / formoterol fixed combination. *Clin. Pharmacokinet.* 2009; 48 (6): 347–358.

Ключевые слова: Модулит, экстрамелкодисперсные частицы, беклометазона дипропионат, формотерол, фиксированная комбинация, астма, депонирование в легких, фармакокинетика, переносимость.

Key words: Modulit, ultra-fine particles, fixed combination, beclomethasone dipropionate, formoterol, asthma, lung deposition, pharmacokinetics, tolerability.

Согласно международным клиническим рекомендациям "Глобальная стратегия по ведению и профилактике астмы" (GINA), в случаях, когда монотерапии ингаляционными кортикостероидами (иГКС) недостаточно для достижения контроля над бронхиальной астмой (БА), следует назначать комбинированное лечение иГКС и длительно действующими β_2 -агонистами (ДДБА).

В соответствии с Монреальским протоколом, запрещающим использование хлорфторуглерода (ХФУ), компания *Chiesi Farmaceutici SpA* (Италия) разработала дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) с гидрофторалканом-134а (ГФА) в качестве пропеллента с применением технологии Модулит®. Эта технология позволила создать лекарственную форму с экстрамелкодисперсными частицами (средний массовый аэродинамический диаметр (СМАД) ~1,5 мкм), которые равномерно распределяются в легких и обеспечивают там высокую концентрацию вещества.

На основе этой технологии выпущены 2 препарата: беклометазона дипропионат (Кленил; 250 мкг в одной ингаляционной дозе), — единственная ингаляционная форма этого лекарственного средства в виде ДАИ на основе ГФА, который без изменения дозировок может использоваться вместо ХФУ-содержащего беклометазона дипропионата (250 мкг в одной ингаляционной дозе), и Фостер — экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация беклометазона дипропионата / формотерола (100 / 6 мкг в 1 ингаляционной дозе). Сегодня Фостер является единственной в Европе экстрамелкодисперсной фиксированной комбинацией иГКС и ДДБА в виде ДАИ.

Сравнительные исследования показали, что у больных со среднетяжелой и тяжелой БА ГФА-содержащий ДАИ беклометазона дипропионата / формотерола обладает более высокой эффективностью в пересчете на 1 мкг стероида, по сравнению с другими фиксированными комбинациями. Экстрамелкодисперсный беклометазона дипропионат в дозе 100 мкг в составе фиксированной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола эквивалентен 250 мкг беклометазона дипропионата в неэкстрамелкодисперсном ХФУ-содержащем ДАИ. Доказано, что у взрослых пациентов с БА, в т. ч. пожилых, при одинаковом контроле над заболеванием необходимая доза экстрамелкодисперсного беклометазона дипропионата в 2,5 раза ниже, чем ХФУ-содержащего.

Для изучения фармакокинетических и фармакодинамических характеристик экстрамелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола в виде ГФА-содержащего ДАИ и возможных корреляций их с параметрами депонирования в легких было проведено фармакокинетическое и фармакодинамическое исследование с участием здоровых добровольцев. Его целью было сравнение системного воздействия беклометазона дипропионата, его активного метаболита беклометазона-17-монопропионата (Б-17-МП) и формотерола при использовании ГФА-содержащего ДАИ беклометазона дипропионата / формотерола или отдельных ингаляторов ХФУ-содержащего беклометазона дипропионата и ГФА-содержащего формотерола. Также оценивали системные фармакодинамические эффекты и их взаимосвязь с фармакокинетическими показателями.

Материалы и методы

Аэродинамические характеристики препарата

СМАД, геометрическое стандартное отклонение и долю экстрамелкодисперсных частиц (респирабельную дозу, или фракцию частиц $< 4,7$ мкм) беклометазона дипропионата измеряли с помощью каскадного импактора Андерсена. Депонирование препарата в легких оценивали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с ультрафиолетовым детектированием.

Пациенты и дизайн исследования

Исследование было открытым, рандомизированным, плацебо-контролируемым, перекрестным, 3-сторонним, клинико-фармакологическим с 1-кратным приемом препарата. Оно состояло из 3 лечебных периодов с 1-недельными "отмывочными" интервалами между ними.

В исследовании участвовали здоровые добровольцы — мужчины в возрасте от 18 до 55 лет с индексом массы тела 18–28 кг/м². Участники не курили, имели хорошее физическое и психическое состояние, нормальные артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиографические (ЭКГ) и лабораторные показатели.

Критериями исключения были сердечно-сосудистые, респираторные, эндокринологические, почечные, желудочно-кишечные, неврологические заболевания в настоящем или прошлом, способные повлиять на абсорбцию, метаболизм, распределение или элиминацию исследуемых препаратов, а также наркомания, алкоголизм, аллергия на исследуемые препараты или пропелленты либо клинически значимые аллергические реакции любого генеза в анамнезе, язва желудка, глаукома или герпетическое поражение глаз в анамнезе, недавно перенесенные инфекционные заболевания, прием любых лекарств в течение 14 дней или ферментосодержащих лекарств в течение 2 мес. до 1-го назначения исследуемых препаратов, участие в других клинических исследованиях, наличие ВИЧ, вирусов гепатита В и С, нарушения легочной функции.

Во время скринингового визита участников обучили ингаляционной технике при использовании ХФУ- и ГФА-содержащих ДАИ. В день приема препаратов пациенты получали либо плацебо, либо 4 ингаляции по 100 / 6 мкг беклометазона дипропионата / формотерола в виде ГФА-содержащего ДАИ (общая доза — 400 / 24 мкг), либо 4-кратно по 1 ингаляции (250 мкг) ХФУ-содержащего беклометазона дипропионата (Бекотид™, Glaxo) и 1 ингаляции (6 мкг) ГФА-содержащего формотерола (Атимос®, Chiesi Farmaceutici) до получения общей дозы в 1 000 мкг беклометазона дипропионата и 24 мкг формотерола.

В течение каждого лечебного периода до и через 10, 20, 30 и 45 мин, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 и 24 ч после ингаляций брали пробы венозной крови.

Биохимические анализы

Концентрацию беклометазона дипропионата, Б-17-МП и формотерола в плазме определяли с помощью tandemной масс-спектрометрии и жидкостной хроматографии.

Фармакокинетические показатели

Фармакокинетические показатели включали в себя максимальную концентрацию препарата в плазме (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (t_{max}), площадь под кривой концентрация—время от нулевого отсчета до времени последнего обнаружения препарата в плазме крови (AUC_t), AUC от 0 до 30 мин ($AUC_{30 \text{ мин}}$), AUC от нуля до бесконечности (AUC_{∞}) и окончательное время полужизни ($t_{1/2\beta}$).

Эти параметры рассчитывали по логарифмической трансформации данных.

Фармакодинамические показатели

Концентрации кортизола и калия в сыворотке крови оценивали через разные интервалы времени после приема лекарств, рассчитывали минимальную концентрацию в плазме (C_{min}), время ее достижения (t_{min}) и площадь под кривой от 0 до 24 ч (AUC_{24}).

Кортизол определяли в крови и суточной моче с помощью радиоиммунного анализа.

До и через 12 ч после приема препаратов измеряли пиковую скорость выдоха (ПСВ), до и через 24 ч после приема препаратов регистрировали ЭКГ, ЧСС и АД.

Статистика

Непрерывные показатели, относящиеся к беклометазона дипропионату, Б-17-МП, формотеролу, кортизолу и калию, анализировали с помощью 1-вариантной модели ANOVA, для t_{min} и t_{max} — непараметрического анализа ANOVA по Фридману. Сравнивали фармакодинамические параметры, рассчитанные для сердечно-сосудистых эффектов, и ПСВ при разных видах лечения, используя ту же модель ANOVA, что и для беклометазона дипропионата, Б-17-МП и формотерола.

Переносимость оценивали по терминологии нежелательных реакций Всемирной организации здравоохранения (WHO-ART) и анализировали с помощью описательной статистики.

Результаты

В исследовании участвовали 12 человек.

Аэродинамические характеристики

Респирабельная доза для 100 мкг беклометазона дипропионата при применении экстрамелкодисперсного ГФА-содержащего ДАИ беклометазона дипропионата / формотерола была сравнима с таковой для 250 мкг беклометазона дипропионата в виде ХФУ-содержащего ДАИ (36,1 мкг и 45,1 мкг соответственно).

ФОСТЕР

Беклометазон+Формотерол

Первая экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы



- ▶ Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях¹⁻²
- ▶ Эффективное улучшение ФВД* и контроля над симптомами бронхиальной астмы¹
- ▶ Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией Салметерол/Флутиказон³

* ФВД – функция внешнего дыхания

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

2 Marzilli et al. *Poster presented at APO 2007*

3 Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al. *Allergy* 2007;

62 (10):1182-1188

ООО «Къези фармасьютикалс»

Chiesi
Люди, идеи, инновации

тэл. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11,

www.chiesi.ru

Фармакокинетические характеристики

Беклометазона дипропионат. У большинства пациентов беклометазона дипропионат в плазме определялся в течение 45 мин после ингаляции, у всех больных максимальная концентрация соответствовала времени взятия 1-го образца крови. Средняя концентрация в 1-м после приема препаратов образце крови ($1\ 120 \pm 369$ и 872 ± 540 пг/мл) и AUC_t (231 ± 71 и 187 ± 119 пг \times ч/мл) были достоверно выше при фиксированной комбинации, чем при отдельных препаратах. 90%-ный доверительный интервал (ДИ) соотношения C_{max} беклометазона дипропионата / формотерола ГФА к C_{max} беклометазона дипропионата ХФУ и AUC_t для беклометазона дипропионата показали высокую интраиндивидуальную вариабельность (от 0,94 до 2,41 и от 0,93 до 2,43 соответственно). Таким образом, различия в C_{max} и AUC_t при разных лечебных режимах не достигли статистической достоверности.

Б-17-МП. После ингаляции фиксированной комбинации C_{max} для Б-17-МП была на 19 % ниже ($1\ 000 \pm 357$ по сравнению с $1\ 240 \pm 289$ пг/мл), системное воздействие Б-17-МП (AUC_{∞}) на 35 % меньше ($5\ 280 \pm 619$ по сравнению с $8\ 120 \pm 2\ 070$ пг \times ч/мл), но $AUC_{30\ min}$ была на 80 % больше (353 по сравнению с 190 пг \times ч/мл), чем после отдельных ингаляций препаратов (в 2 последних случаях различия достоверны). Время t_{max} варьировалось от 10 мин до 1 ч (медиана – 30 мин) для фиксированной комбинации и от 45 мин до 3 ч (медиана – 2 ч) для отдельных ингаляций препаратов, $t_{1/2\beta}$ составляло в среднем 3,6 и 4,3 ч соответственно.

90%-ный ДИ для C_{max} беклометазона дипропионата / формотерола ГФА, C_{max} беклометазона дипропионата ХФУ и AUC_{∞} для Б-17-МП составляли от 0,63 до 0,97 и от 0,57 до 0,78 соответственно; $t_{1/2\beta}$ не различалось достоверно между лечебными режимами.

Формотерол. Средняя C_{max} для формотерола была одинаковой как после ингаляции фиксированной комбинации, так и после ингаляций отдельных препаратов ($38,5 \pm 13,3$ и $38,2 \pm 12,8$ пг/мл соответственно). Время t_{max} у всех пациентов было достигнуто к моменту 1-го после ингаляций забора крови (10–12 мин) независимо от вида лечения (у 1 пациента – через 20 мин после отдельных ингаляций препаратов). Средняя AUC_{24} была достоверно выше после назначения фиксированной комбинации, по сравнению с ингаляциями отдельных препаратов (159 ± 34 и 151 ± 36 пг \times ч/мл соответственно). Фаза элиминации для формотерола отсутствовала, поэтому $t_{1/2\beta}$ и AUC_{∞} не определены. 90%-ный ДИ для C_{max} беклометазона дипропионата / формотерола ГФА, C_{max} формотерола ГФА и AUC_{24} для формотерола составил от 0,82 до 1,26 и от 0,84 до 1,37 соответственно, с клинически незначимой разницей.

Кортизол. C_{min} кортизола была значительно ниже в группах с активным лечением, по сравнению с плацебо ($25,0 \pm 15,4$ нг/мл в группе беклометазона дипропионата / формотерола, $17,2 \pm 10,2$ нг/мл при

ингаляциях отдельных препаратов и $38,8 \pm 15,3$ нг/мл в группе плацебо). После назначения фиксированной комбинации подавление секреции кортизола было гораздо менее выраженным, чем после отдельных ингаляций (C_{min} – 25,0 и 17,2 нг/мл, AUC_{24} – 2,26 и 1,90 мкг \times ч/мл соответственно). В группах активного лечения концентрация кортизола в течение 4 ч после ингаляций снижалась быстрее, чем в группе плацебо, и сохранялась на более низком уровне до 12 ч; позже различия между группами исчезали. Минимальная концентрация кортизола наблюдалась в период 12–20 ч после ингаляции активных препаратов.

Экскреция кортизола с мочой, нормализованная по креатинину, также была достоверно выше в группе плацебо ($61,7 \pm 11,1$ мкг/г), чем при активном лечении, но в группах фиксированной комбинации и отдельных препаратов она не отличалась ($48,8 \pm 35,4$ мкг/г и $46,4 \pm 16,5$ мкг/г соответственно).

Калий. Средняя концентрация калия была одинаковой во всех группах: C_{min} – 3,88–3,89 мЭкв/л, t_{min} – 0–12 ч после ингаляций, AUC_{24} – 102–103 мЭкв \times ч/л.

Сердечно-сосудистые и спирометрические показатели. По сравнению с группой плацебо, диастолическое давление снизилось в среднем на 2,7 мм рт. ст. после ингаляции фиксированной комбинации и на 1,3 мм рт. ст. после отдельных ингаляций препаратов, ЧСС повысилась в среднем на 2,2 и 3,6 мин⁻¹ соответственно. Систолическое АД и скорректированный интервал QT достоверно не различались между группами с разными видами лечения. ЭКГ была сходной во всех группах.

ПСВ достоверно различалась между группами плацебо и активного лечения, но была сходной в обеих лечебных группах.

Переносимость

За время исследования у 7 пациентов обнаружены 10 нежелательных эффектов, связанных с лечением (12 эпизодов), все маловыраженные. Лабораторные показатели были одинаковыми в группах плацебо и активного лечения. Все нежелательные явления исчезли после прекращения лечения. Оба вида активного лечения переносились хорошо.

Серьезных побочных эффектов не выявлено.

Выводы и обсуждение

Данное исследование показало, что применение экстрамелкодисперсной фиксированной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола даже в меньших дозах приводит к большему депонированию в легких и меньшим системным воздействиям, чем ХФУ-содержащий беклометазона дипропионат. Недостовверное повышение концентрации беклометазона дипропионата в плазме крови после ингаляции препарата может свидетельствовать об улучшении депонирования его в легких, т. к. биодоступность беклометазона дипропионата при пероральном пути введения ничтожна. Об уменьшении системных эффектов экстрамелкодисперсной фик-

сированной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола свидетельствует и менее выраженное снижение сывороточного кортизола, что в клинической практике означает снижение риска развития отдаленных побочных эффектов.

Возможным недостатком данного исследования может быть то, что оно проведено среди здоровых добровольцев, однако, согласно современным данным, распределение в легких и фармакокинетика фиксированной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола у здоровых лиц и пациентов с БА и хронической обструктивной болезнью легких не имеют существенных различий.

Фармакокинетические особенности данного препарата приводят к тому, что при неадекватном конт-

роле БА монотерапией иГКС и показаниях к комбинированной терапии иГКС и ДДБА ступенькой вверх при переходе от неэкстремелкодисперсного или ХФУ-содержащего беклометазона дипропионата к экстремелкодисперсной комбинации беклометазона дипропионата / формотерола будет снижение дозы беклометазона дипропионата в 2,5 раза.

Влияние формотерола в составе фиксированной комбинации было аналогичным таковому в виде ГФА-содержащего отдельного препарата.

Информация об авторе

Чикина Светлана Юрьевна – к. м. н., старший научный сотрудник ФГУ НИИ пульмонологии ФМБА России; тел.: (495) 903-89-91; e-mail: svch@list.ru.

Поступила 11.09.09
УДК 615.234.015.4