

А.С.Соколов, Л.В.Кисляк, А.Г.Чучалин

ПРОПЕЛЛЕНТЫ, НЕ СОДЕРЖАЩИЕ ХЛОР: НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИНГАЛЯЦИОННОЙ ТЕРАПИИ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

NON-CHLOROFLUOROCARBONS CONTAINING PROPELLANT — THE NEW ASPECT OF INHALATION TREATMENT

A.S.Sokolov, L.V.Kislyak, A.G.Chuchalin

Summary

This multi-centre, randomised, double-blind, parallel group 12-week 'switch' study have compared the tolerability and efficacy of 200 mcg salbutamol/propellants 11/12 qds and 200 mcg salbutamol/GR106642X qds in adult patients with reversible airway obstruction. A total of 547 patients were randomised to treatment; 277 patients received salbutamol/GR106642X and 270 patients — salbutamol/propellants 11/12. Nineteen patients were withdrawn from the 12-week treatment period. There were no changes in heart rate over the treatment period (mean change from the baseline was 0 beats per minute). Statistical analysis showed that there was no difference between the two formulations. The findings of this primary tolerability variable were supported by the analysis of the secondary efficacy variables. The frequency and variants of adverse events was similar in patients received salbutamol/GR106642X (32%) and patients received salbutamol/propellants 11/12 (36%) and in control group and there was a small difference in the frequency of individual adverse events. There was a low frequency of the pharmacologically predictable events such as headache, tremors, palpitations and tachycardia in both groups. There were no reports of paradoxical bronchospasm, muscle cramps or hypokaliemia. Eight patients experienced serious adverse events during the treatment period including six persons from the salbutamol/GR106642X group. Two patients received salbutamol/GR106642X and 3 patients received salbutamol/propellants 11/12 were withdrawn because of adverse events. This study have demonstrated clinical equivalence in tolerability and efficacy of 200 mcg salbutamol/propellants 11/12 qds and 200 mcg salbutamol/GR106642X qds.

Резюме

С целью изучения эффективности и безопасности нового пропеллента на основе гидрофторалакана, не содержащего хлор в аэрозольных лекарственных формах, GlaxoWellcome организовала международные мультицентровые испытания, в которых приняла участие Россия. В России было проведено мультицентровое двойное слепое рандомизированное параллельное сравнительное изучение эффективности и переносимости аэрозоля сальбутамола в дозе 200 мкг 4 раза в день на основе смеси пропеллентов P11/12, содержащих хлорфторуглерод, и аэрозоля сальбутамола в дозе 200 мкг 4 раза в день на основе пропеллента из класса гидрофторалаканов (GR106642X). В исследовании приняли участие 547 пациентов, страдающих бронхиальной астмой, в возрасте от 18 до 73 лет. Из них 27 пациентов получали сальбутамол с пропеллентом GR106642X и 270 пациентов — сальбутамол со смесью пропеллентов P11/12. 19 пациентов были исключены из лечебного периода, длившегося 12 недель. Не было отмечено изменения частоты сердечных сокращений после лечебного периода (среднее отклонение от базального значения составило 10 ударов в минуту). Статистический анализ показал, что по эффективности и безопасности не было различий между двумя изучаемыми лекарственными формами сальбутамола. Спектр и частота побочных эффектов были похожими в контрольной группе и в группе сравнения. Отмечалась низкая частота фармакологически обусловленных и ожидаемых побочных эффектов, характерных для сальбутамола: головная боль, тремор, сердцебиение, тахикардия в обеих группах. Не были выявлены такие опасные для жизни симптомы, как парадоксальный бронхоспазм, мышечный спазм и гипокалиемия. У 8 пациентов во время лечебного периода отмечены выраженные побочные реакции, в том числе у 6 пациентов, пользующихся сальбутамолом/GR106642X. Два пациента, получавшие сальбутамол/GR106642X, и 3 пациента, получавшие сальбутамол/P11/12, были исключены из исследования в связи с выраженными побочными реакциями. Проведенные испытания продемонстрировали клиническую эквивалентность эффективности и переносимости 200 мкг аэрозоля сальбутамола на основе смеси пропеллентов P11/12 и 200 мкг аэрозоля сальбутамола на основе пропеллента GR106642X, ингалируемых 4 раза в день.

Ингаляционный путь введения лекарственных препаратов является наиболее эффективным в терапии бронхолегочных заболеваний. Среди существующих на сегодняшний день трех видов ингаляционных устройств (дозированные аэрозоли, ингаляторы сухого порошка, ингаляторы, активируемые дыханием) дозированные аэрозоли обладают рядом преимуществ, что обуславливает их более широкое применение в клинической практике. С 1956 года дозированные аэрозоли успешно используются для ингаляционного введения лекарственных препаратов самых различных фармакологических групп (бронходилататоры, глюкокортикостероиды, мембраностабилизаторы, антибиотики и другие) непосредственно к органу-мишени [5,6]. Около 340 миллионов дозированных аэрозолей ежегодно используется в мире. В этих лекарственных формах в качестве пропеллента для образования аэрозолей применяются соединения класса хлорфторуглеродов (ХФУ), не обладающие токсичностью, химически инертные, не воспламеняющиеся, лишённые неприятного вкуса и запаха [1,2]. ХФУ впервые стали использоваться в 30-е годы нашего столетия в холодильной технике, системах кондиционирования воздуха, а также в качестве средства, способствующего образованию аэрозолей для промышленных, бытовых и медицинских целей. После выделения из любого источника ХФУ поднимаются в верхние слои атмосферы и через 6—24 месяца достигают стратосферы, где они разлагаются под действием солнечного излучения с освобождением хлора, молекула которого чрезвычайно химически агрессивна и может разрушать озоновый слой атмосферы, играющий роль защитного экрана поверхности Земли от солнечной радиации. Разрушение озонового слоя может привести к повышению уровня опасной ультрафиолетовой радиации, достигающей поверхности Земли [3,4].

В 1987 г. тема разрушения озонового слоя стала предметом обсуждения на международной конференции в рамках программы ООН по защите окружающей среды. Несмотря на то, что вклад ХФУ в повреждение озонового слоя составляет 1% по сравнению с другими аналогичными агентами, протокол конвенции по веществам, разрушающим озоновый слой, названный "Монреальским Протоколом", призвал подписавшие его страны прекратить производство и использование ХФУ. Первоначальная дата прекращения использования ХФУ была запланирована на 2000 г., но впоследствии сроки использования ХФУ были сокращены. Ряд стран, в том числе и члены Европейского Союза, приняли решение прекратить использование пропеллентов на основе ХФУ к 1 января 1995 г. [1,7].

Английская фармацевтическая компания *GlaxoWellcome* приняла решение использовать в качестве пропеллента для образования аэрозолей вещества, не содержащие хлорфторуглеродистых соединений. Эти изменения в составе лекарственной формы продиктованы прежде всего необходимостью охраны окружающей среды и отнюдь не целью повышения эффективности или безопасности препарата. В соответствии с требованиями Монреальского Протокола компания

GlaxoWellcome изменила состав пропеллентов в ингаляционных лекарственных формах сальбутамола и флютиказона пропионата. Также в настоящее время проводится изменение состава аэрозолей сальматерола и беклометазона дипропионата. В результате огромной работы по поиску достойной альтернативы хлорсодержащим пропеллентам было создано вещество ГФА134а (химическое соединение класса гидрофторалаканов). Гидрофторалаканы являются инертными веществами, не взаимодействующими с компонентами аэрозольных лекарственных форм и имеющими нулевой озонразрушающий потенциал. В результате международных клинических испытаний установлено, что дозированные аэрозоли на основе ГФА134а обладают требуемыми техническими характеристиками: дисперсностью и воспроизводимостью дозы, доставкой лекарственного средства к органу-мишени, распределением размеров частиц при каждой ингаляции, которые остаются неизменными на протяжении всего времени использования ингалятора. Введение нового пропеллента не повлияло на показатели стабильности препарата. В результате изучения токсичности ГФА134а установлено, что по профилю безопасности он аналогичен пропеллентам на основе ХФУ:

1. у ГФА134а не обнаружено онкогенное действие,
2. ГФА134а не обладает раздражающим действием на глаза и кожу, имеет низкий потенциал контактной сенсibilизации,
3. у ГФА134а не выявлено мутагенное действие,
4. у ГФА134а не обнаружены тератогенный эффект и влияние на репродуктивную функцию [6,7].

С целью изучения эффективности и безопасности нового пропеллента на основе ГФА134а в аэрозольных лекарственных формах *GlaxoWellcome* организовала международные испытания в 42 центрах в Болгарии, Хорватии, Чешской республике, Венгрии, Польше, Словакии, Словении и России.

С 9 июня по 16 марта 1995 г. было проведено мультицентровое двойное слепое рандомизированное параллельное сравнительное изучение эффективности и переносимости аэрозоля сальбутамола в дозе 200 мкг 4 раза в день на основе смеси пропеллентов P11 и P12 (химическая формула пропеллента P11 — CFCL₃, химическая формула пропеллента P12 — CF₂CL₂), содержащих ХФУ, и аэрозоля сальбутамола в дозе 200 мкг 4 раза в день на основе пропеллента GR106642X, содержащего ГФА134а (т.е. без хлора). Исследование состояло из трех этапов: *Run-in* периода (3 визита за 4 недели), предшествующего лечебному периоду, собственно лечебного периода (3 визита в течение 12 недель) и *Run-out* периода (2 визита в течение 4 недель) после окончания этапа лечения. В исследовании приняли участие 547 пациентов с обратимой обструкцией дыхательных путей, страдающие бронхиальной астмой. Среди обследованных были мужчины (223) и женщины (324) в возрасте от 18 до 73 лет, у которых обратимость бронхиальной обструкции подтверждалась приростом FEV₁ (объем форсированного выдоха за первую секунду) не менее 15% после

ингаляции β_2 -агониста, что имело место в течение 12 месяцев, предшествующих началу испытаний, или приростом FEV₁ после ингаляции 200—400 мкг аэрозоля сальбутамола или 400—800 мкг сальбутамола в виде пудры. Рост пациентов 168±9 см, масса тела 72,3±13,6 кг, веломатик использовали 96 человек. 403 человека никогда не курили, 116 человек курили в прошлом, 27 пациентов курили во время обследования. Пациенты были проинформированы об исследовании и дали письменное согласие на участие в нем.

Во время периодов *Run-in* и *Run-out* пациенты получали вместо базисной бронходилатирующей терапии аэрозоль сальбутамола на основе смеси пропеллентов P11/12 (фирмы *GlaxoWellcome*) по 200 мкг 4 раза в сутки. В течение лечебного периода из 547 обследованных пациентов 277 получали сальбутамол с пропеллентом GR106642X и 270 сальбутамол со смесью пропеллентов P11/12. Во время всех трех периодов исследования пациентам разрешалось использовать сальбутамол с пропеллентом P11/12 для быстрого купирования внезапно развившегося удушья "по требованию".

Критериями включения больных в исследование была регулярная неменяющаяся в течение месяца до начала периода *Run-in* базисная терапия бронхиальной астмы ингаляционными или оральными глюкокортикостероидами, мембраностабилизаторами, метилксантинами, кетотифеном или ингаляционными антихолинергическими препаратами. Пациент должен был регулярно употреблять β_2 -агонисты короткого действия для контроля симптомов бронхиальной обструкции, по крайней мере в течение 4 недель, предшествующих началу периода *Run-in*. На фоне исключения β_2 -агонистов короткого действия за 4 часа до первого визита величина FEV₁ должна была составить менее 100% и более 50% от должной величины в соответствии со стандартами Европейского Сообщества Угля и Стали.

Критериями исключения являлся прием пролонгированных или оральных β_2 -агонистов адренергических рецепторов в последние 2 недели до 1-го визита в клинику, прием глюкокортикостероидов per os в суточной дозе более 20 мг преднизолона или его эквивалента, прием глюкокортикостероидов парентерально в течение 4 недель до 1-го визита, прием депоглюкокортикостероидов в течение 3 месяцев до 1-го визита, алкогольная или любая лекарственная зависимость, беременность и лактация, гиперчувствительность к β_2 -агонистам адренергических рецепторов, выраженная органная недостаточность, курение 20 сигарет в день в течение 20 лет или 40 сигарет в день в течение 10 лет, постоянный прием β -блокаторов. К дополнительным критериям исключения относился прием более 4 ингаляций в сутки аэрозоля сальбутамола "по требованию" в течение двух последних недель периода *Run-in*, подтверждение неконтролируемого системного заболевания по данным клинического и биохимического анализов крови.

Анализ эффективности лечения проводился по дневникам самонаблюдения больного, в которых ежедневно

отмечалось количество доз аэрозоля сальбутамола, используемого "по требованию", велась оценка дневных (по 6-балльной шкале) и ночных (по 5-балльной шкале) симптомов астмы, фиксировалась величина утреннего и вечернего пикового экспираторного потока (PEF). В клинике во время визита (3 раза в течение периода *Run-in*, 3 раза во время лечебного периода и 2 раза во время периода *Run-out*) проводилось исследование функции внешнего дыхания (ФВД) с использованием портативного спирометра "MicroLab 3000" (*SensorMedics Corp.*) и пикфлоуметра. Исследование выполнялось в утренние часы — 9—11 часов, чтобы избежать влияния циркадных ритмов, через 2 часа после легкого завтрака или натошак в комфортной одежде и обуви, в хорошо проветренном помещении при температуре воздуха 20—22°C. Утром в день исследования за 4 часа до визита отменялись бронхолитические препараты. Маневры дыхания проводились в сидячем положении. Пациенты тщательно инструктировались о порядке проведения исследования, обучались выполнению дыхательных маневров. Для оценки ФВД использовались следующие спирометрические параметры: объем форсированного выдоха за первую секунду и пиковый экспираторный поток. Каждому больному выдавался индивидуальный пикфлоуметр для пикфлоуметрии в домашних условиях.

Действие изучаемого препарата с альтернативным пропеллентом на сердечно-сосудистую систему оценивалось по изменению частоты сердечных сокращений (ЧСС), измеренной во время 3го визита (конец периода *Run-in*) и через неделю после окончания лечебного периода. Безопасность препарата оценивалась по мониторингу побочных эффектов, отмеченных самостоятельно пациентом или активно выявленных врачом, данным физикального осмотра пациента врачом, анализу мочи, общему и биохимическому анализу крови, динамике электрокардиограммы (ЭКГ), артериального давления и массы тела пациента. Лабораторные анализы выполнялись до начала периода *Run-in* и в конце 4-й недели лечебного периода. В биохимическом анализе крови по стандартным методикам контролировались следующие параметры: натрий, калий, кальций, общий белок, альбумин, мочевины, креатинин, билирубин, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, γ -ГТ. В общем анализе крови оценивался гемоглобин, количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов и лейкоцитарная формула. В анализе мочи экспресс-методом с помощью тест-полосок, предоставленных фирмой *Glaxo Wellcome*, контролировалось наличие эритроцитов, глюкозы и белка.

Среднее значение утреннего PEF было сравнимо в обеих группах пациентов, хотя каждую неделю лечебного периода отмечалось отклонение среднего значения от базального уровня (значение PEF, измеренное в конце периода *Run-in*). В 90% случаев отклонение доверительного интервала лежало в пределах 15 л/мин, демонстрируя эквивалентную эффективность изучаемых препаратов в каждой из 3 отправных точек (сравнение показателей на последней неделе периода *Run-in* и на первой неделе лечебного периода, срав-

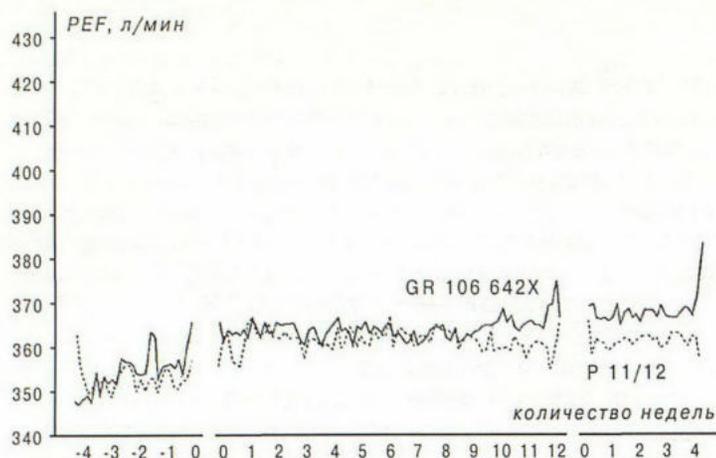


Рис.1. Среднее значение PEFв утренние часы.

нение показателей последней недели периода *Run-in* и первой недели периода *Run-out*, сравнение величины PEF на последней неделе лечебного периода и первой неделе периода *Run-out*). Анализ PEF, измеренного в другие дни исследования, оценка симптомов астмы по дневникам самонаблюдения больного и использование сальбутамола "по требованию" также доказало эквивалентную эффективность 2 лекарственных форм сальбутамола (рис.1,2).

Первичная оценка переносимости препарата с новым пропеллентом по анализу ЧСС не выявила существенных отличий между основной и контрольной группой пациентов, доверительный интервал колебался в пределах ± 10 уд/мин (рис.3). Вторичная оценка переносимости изучаемого препарата по динамике артериального давления (АД) и массы тела пациентов также не выявила существенных различий между группами.

Побочные эффекты были отмечены у 32% пациентов, получавших сальбутамола/GR106642X, и у 36% пациентов, ингалировавших сальбутамола/P11/12. Спектр и частота большинства побочных эффектов были аналогичными в обеих группах. Частота побочных реакций, характерных для сальбутамола, а также обусловленных самой ингаляцией лекарственного препарата, в обеих группах была низкой и похожей, в большинстве случаев пациенты отмечали привкус после ингаляции (у 4% больных в группе сальбутамола/GR106642X и у 1% в группе сравнения). У 21 больного были выявлены выраженные побочные эффекты, в 8 случаях это имело место во время лечебного периода (табл.1—3). У 43 (16%) пациентов группы сальбутамола/GR106642X отмечены пороговые значения лабораторных показателей в начале лечебного периода, что было сравнимо с данными, полученными в параллельной группе (36 пациентов, что составило 14%). В основном эти изменения были зафиксированы в общем анализе крови. Ни у одного пациента не выявлены клинически значимые отклонения лабораторных показателей.

Целью проведенного исследования являлось сравнение двух лекарственных форм сальбутамола на основе нового пропеллента, не содержащего хлор, так называемого GR106642X, и сальбутамола на основе

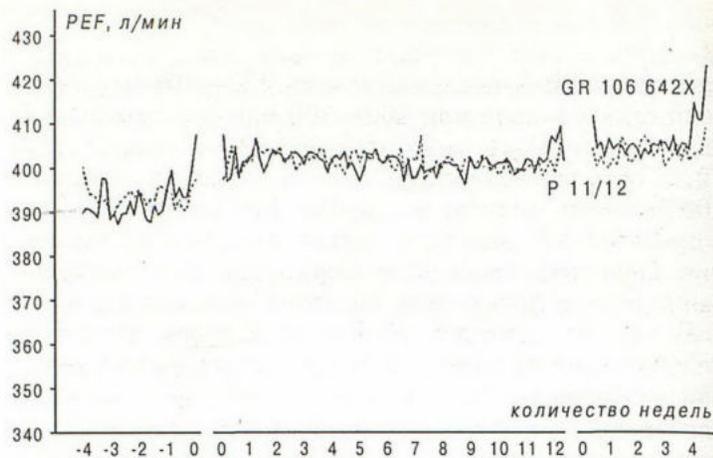


Рис.2. Среднее значение PEFв вечерние часы.

смеси пропеллентов P11/12, содержащих хлор, по переносимости и эффективности в течение лечебного периода длительностью 12 недель у больных с обратимой обструкцией дыхательных путей.

В процессе лечения у больных было 2 "перехода" с одного препарата на другой: сначала с сальбутамола/P11/12 на сальбутамола/GR106642X, а затем с сальбутамола/GR106642X на сальбутамола/P11/12. Такие переходы были необходимы для того, чтобы понять, возможно ли в будущем большое число пациентов, принимающих сальбутамола/P11/12, без ущерба для их здоровья и каких-либо неприятных ощущений, а также без снижения эффективности новой лекарственной формы перевести на прием сальбутамола/GR106642X. Для первичной оценки эффективности проводимой терапии была выбрана ЧСС. Пациентам рекомендовали прием высоких доз сальбутамола (800 мкг в сутки в течение всего исследования) для того, чтобы недостаточную бронходилатацию нельзя было бы объяснить низкой дозой сальбутамола.

Хорошо известно, что высокие дозы β_2 -агонистов адренергических рецепторов ведут к увеличению ЧСС, поэтому контроль данного параметра был выбран для первичной оценки эффективности новой лекарственной формы. Анализ динамики ЧСС показал, что через 12 недель лечебного периода на фоне сальбутамола/GR106642X ЧСС увеличилась на 2 уд/мин, а на фоне

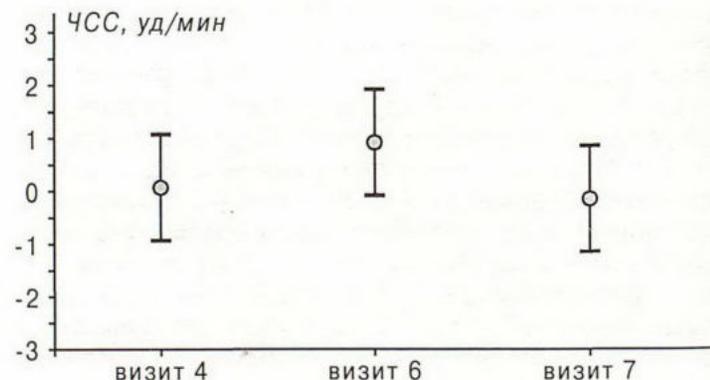


Рис.3. ЧСС — отклонение от базального уровня на фоне GR106642X, P11/12.

Таблица 1

Побочные эффекты, отмеченные в течение периода *Run-in*

Показатели	Сальбутамол/ GR106642X	Сальбутамол/ P11/12
Число пациентов	277	270
Число пациентов с побочными эффектами	40 (14%)	38 (14%)
Кардиоваскулярные симптомы	3 (1%)	2 (<1%)
ЛОР-симптомы	11(4%)	12 (4%)
Глазные симптомы	1 (<1%)	0
Гастроинтестинальные симптомы	1 (<1%)	2 (<1%)
Разные симптомы	4 (1%)	1 (<1%)
Мышечные симптомы	0	2 (1%)
Неврологические симптомы	14 (5%)	17 (6%)
Респираторные симптомы	11 (4%)	14 (5%)
Кожные симптомы	1 (<1%)	1 (<1%)

приема сальбутамола/P11/12 — 1 уд/мин. Статистический анализ показал, что в обеих группах отклонение от среднего значения не превышало ± 10 уд/мин, подтверждая тем самым клиническую эквивалентность двух лекарственных форм сальбутамола. У пациентов, использующих спейсер для ингаляции сальбутамола/GR106642X, отмечено увеличение ЧСС через 12 недель лечения, но оно было клинически незначимо. Ни у одного из пациентов не выявлено превышение порогового значения ЧСС во время всего периода исследования. Из этого можно сделать вывод, что обе лекарственные формы сальбутамола эквивалентны по клиническому эффекту, и период перехода от одной формы к другой не имеет клинически значимых неблагоприятных последствий для больного.

Таблица 2

Побочные эффекты в течение лечебного периода

Показатели	Сальбутамол/ GR106642X	Сальбутамол/ P11/12
Число пациентов	277	270
Число пациентов с побочными эффектами	89 (32%)	98 (36%)
Кардиоваскулярные симптомы	8 (3%)	7 (3%)
ЛОР-симптомы	28 (10%)	45 (17%)
Глазные симптомы	1 (<1%)	0
Гастроинтестинальные симптомы	8 (3%)	9 (3%)
Гематологические симптомы	1 (<1%)	1 (<1%)
Разные симптомы	13 (5%)	15 (6%)
Болезни ротовой полости и зубов	14 (5%)	7 (3%)
Мышечные симптомы	10 (4%)	4 (1%)
Неврологические симптомы	21 (8%)	15 (6%)
Респираторные симптомы	47 (17%)	48 (18%)
Кожные симптомы	7 (3%)	0
Урогенитальные симптомы	3 (1%)	0

Таблица 3

Побочные эффекты в течение периода *Run-out*

Показатели	Сальбутамол/ GR106642X	Сальбутамол/ P11/12
Число пациентов	273	267
Число пациентов с побочными эффектами	43 (16%)	33 (12%)
Кардиоваскулярные симптомы	3 (1%)	3 (1%)
ЛОР-симптомы	14 (5%)	9 (3%)
Гастроинтестинальные симптомы	2 (<1%)	1 (<1%)
Разные симптомы	7 (3%)	4 (1%)
Болезни ротовой полости и зубов	2 (<1%)	0
Мышечные симптомы	1 (<1%)	1 (<1%)
Неврологические симптомы	6 (2%)	4 (1%)
Респираторные симптомы	19 (7%)	17 (6%)

Вторичный анализ эффективности был проведен по результатам ФВД. Не выявлено увеличения среднего значения утреннего PEF. Отклонение PEF через неделю лечебного периода от базального значения составило 9 л/мин при приеме сальбутамола/GR106642X и 8 л/мин на фоне сальбутамола/P11/12, а через неделю после окончания лечебного периода — 16 л/мин и 10 л/мин соответственно. Это увеличение частично может быть объяснено повышением комплайнса во время лечебного периода за счет так называемого “ ”. Анализ динамики FEV₁ (табл.4), дневников самонаблюдения больных также показал эквивалентность эффективности двух лекарственных форм сальбутамола (вечерний PEF, ежедневная динамика PEF, оценка дневных и ночных симптомов астмы по шкале, частота использования симпатомиметиков “по требованию”). Однако измерение PEF, выполненное в клинике, выявило отсутствие эквивалентности сальбутамола/GR106642X и сальбутамола/P11/12 при сравнении базального значения PEF с величиной PEF, измеренного через одну неделю периода, доверительный интервал составил — 16,2 л/мин, а разница была в пользу сальбутамола/P11/12.

Важное значение в этом исследовании имел анализ PEF после ингаляции первой дозы изучаемого препарата. При использовании дозированных ингаляторов возможно развитие парадоксального бронхоспазма, признаком которого является быстрое падение PEF в течение 5 минут после ингаляции препарата. В проведенном исследовании характер изменений PEF после первой дозы сальбутамола/GR106642X во время 3-го визита в клинику (т.е. “Switch-on”) и во время 6-го визита (т.е. “Switch-off”) был аналогичным в обеих группах пациентов. В момент “Switch-on” у 9% пациентов в обеих группах отмечено падение PEF от 0 до 40% и более (аналогично у 8% всех пациентов такое падение отмечено в момент “Switch-off”), однако ни один пациент не отметил парадоксальный бронхоспазм как побочный эффект. Анализ частоты обострения

Таблица 4

Динамика FEV₁ на фоне приема салбутамола/GR106642X и салбутамола/P11/12

Визит в клинику	Неделя	Салбутамол/ GR106642X	Салбутамол/ P11/12
Лечебный период			
3	0	2,51±0,78	2,44±0,78
6	12	2,49±0,86	2,47±0,79
Период Run-out			
7	1	2,54±0,88	2,49±0,82
8	4	2,56±0,84	2,51±0,83

астмы в течение всего периода исследования показал, что у всех пациентов обострение астмы отмечалось редко, большинство из них находились в ремиссии на протяжении всех трех этапов исследования.

Профиль побочных эффектов был аналогичным в обеих группах пациентов, доказывая тем самым отсутствие взаимодействия между салбутамолом и изучаемым пропеллентом, который не снижал эффективность и безопасность лекарственной формы. Большинство отмеченных нежелательных эффектов во время лечебного периода было связано с бронхиальной астмой или влиянием на ЛОР-органы. Число побочных эффектов, обусловленных самой лекарственной формой, было мало, в основном имели место побочные эффекты, характерные для салбутамола (например, головная боль, тремор, тахикардия). 12 пациентов из группы салбутамола/GR106642X и 4 пациента группы салбутамола/P11/12 сообщили о вкусовых ощущениях после ингаляции. Однако следует отметить, что только у больных группы салбутамола/GR106642X был переход от использования одного ингалятора к другому, пациенты группы салбутамола/P11/12 получали один и тот же препарат без изменения на протяжении трех этапов исследования, поэтому неудивительно, что вкусовые отличия были замечены преимущественно в группе, получавшей салбутамол с новым пропеллентом. В этой группе ни один пациент не прекратил прием препарата из-за возникших вкусовых ощущений.

В лабораторных анализах не было клинически значимых изменений, особенно важно, что отсутствовало нарушение функции печени на фоне проводимого лечения. Увеличение количества эозинофилов крови выше порогового уровня отмечено в группе салбутамола/GR106642X. Однако большинство пациентов с такими данными до включения в исследование имели эозинофилию, характерную для бронхиальной астмы. В сыворотке крови был проанализирован уровень калия, так как гипокалиемия характерна для β₂-агонистов адренергических рецепторов. Незначительное снижение уровня калия, отмеченное в обеих группах пациентов, не было клинически значимым. Анализ других параметров безопасности (АД, масса тела пациента, ЭКГ) не выявил отличий между группами.

Результаты проведенного исследования доказали, что салбутамол/GR106642X в максимальной суточной дозе не уступает по эффекту и переносимости широко известному салбутамолу/P11/12. Дизайн исследования, предполагающий переход с ингаляции салбутамола/P11/12 на салбутамол/GR106642X, не выявил разницы между двумя лекарственными формами салбутамола. Некоторые пациенты отметили вкусовые отличия изучаемых препаратов, однако это вряд ли может служить основанием для прекращения ингаляции.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало отсутствие вредных эффектов, связанных с переходом от приема салбутамола/P11/12 на ингаляцию салбутамола/GR106642X (или от салбутамола/GR106642X к салбутамолу/P11/12). Некоторые пациенты отметили незначительное изменение вкуса при смене ингаляторов. В результате проведенных мультицентровых клинических испытаний, охвативших 547 человек, была убедительно доказана эквивалентная эффективность и переносимость двух лекарственных форм аэрозоля салбутамола — на основе хорошо известного пропеллента с хлором, способного разрушать озоновый слой атмосферы, и салбутамола с альтернативным пропеллентом, не содержащим хлор.

Таким образом, полученные результаты позволяют рекомендовать использование нового пропеллента для производства лекарственных форм препаратов самых различных фармакологических групп, что не должно повлечь за собой снижение эффективности аэрозоля и будет способствовать сохранению экологической чистоты окружающей среды.

Проведенное в России исследование позволит в ближайшее время провести регистрацию препаратов, в которых осуществлена замена хлорсодержащих пропеллентов на альтернативный. Следует отметить, что больные могут обратить внимание на изменение упаковки, связанное с указанием на новый носитель, а также на несущественные отличия в ощущениях и вкусовых признаках новой лекарственной формы, что связано с введением новых технологических процессов. Однако, несмотря на некоторые различия в лекарственных формах, количество препарата в одной дозе остается прежним.

ЛИТЕРАТУРА

1. Montreal Protocol on Substances that Deplete the Ozone Layer. (Sept.16, 1987.— 26: ILM 1541) — Montreal, 1987.
2. United Nations Environment Programme, Report of the Aerosol Products, Sterilants, Miscellaneous Uses and Carbon Tetrachloride Technical Options Committee. December 1991.— P.43.
3. United Nations Environment Programme, Report of the Technology and Economic Assessment Panel. December 1991.— Chapter 2.— Sect.2.1.
4. Ventresca G.P. Clinical pharmacology of HFA134a // J. Aerosol Med.— 1995.— Vol.8, Suppl.1.— P.35—39.
5. Price A.H., Clissold S.P. Salbutamol in the 1980s- a reappraisal of its clinical history // Drug.— 1989.— Vol.38, № 1.— P.77—122.

6. *Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G. et al.* Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma // *Lancet*.— 1990.— Vol.336.— P.1391—1396.
7. *Taggart S.C.O., Custovic A., Richards D.H., Woodcock A.* GR106642X: a new non-ozone depleting propellant for inhalers // *Br. Med. J.*— 1995.— Vol.310.— P.1639—1640.
8. *Grady J., Stahl E., Davis S., Liddle R.* A comparison of albuterol MDI in CFC propellant (P11/12), albuterol MDI in non-CFC propellant (HFA134a), and placebo (HFA134a propellant alone) in

- asthmatic subjects // *Am. J. Respir. Crit Care Med.*— 1996.— Vol.153, № 4.— Pt 2.— P.A62.
9. *Baumgarten C., Kettner J., Sykes A.P.* Safety and efficacy of salbutamol 100 ug prn via a pressurised inhaler formulated with a new CFC-free propellant GR106642X // *Eur. Respir. J.*— 1995.— Vol.8, Suppl.19.—P.157.

Поступила 27.07.98.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1998

УДК 616.248-085.234

А.В.Черняк, Г.М.Сахарова, А.Г.Чучалин

ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЕКЛОМЕТАЗОНА ДИПРОПИОНАТА ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИМЕНЕНИИ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

НИИ пульмонологии МЗ РФ, Москва

THE EFFICIENCY OF CHRONIC TREATMENT WITH BECLOMETASONE DIPROPIONATE IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

A.V.Cherniak, G.M.Sakharova, A.G.Chuchalin

Summary

The efficiency of chronic treatment with beclometasone dipropionate was assessed in 10 asthmatic subjects aged 20—45 years in stable condition. Beclometasone dipropionate — Becotide (GlaxoWellcome, England) was inhaled in a dose of 400 mcg daily during 11 weeks.

Regular treatment with beclometasone dipropionate in asthmatic patients showed the significant benefit of lung function parameters and reduced airway responsiveness (log PC₂₀ to histamine increased by 1.96 mg×ml⁻¹, beclometasone dipropionate caused a mean 49-fold increase in PC₂₀ to histamine).

Chronic treatment with beclometasone dipropionate in asthmatic patients is highly effective in clinical practice.

Резюме

Эффективность беклометазона дипропионата оценивали у 10 больных бронхиальной астмой в возрасте от 20 до 45 лет. Пациенты ингалировали аэрозоль беклометазона дипропионата — бекотида (*Glaxo Wellcome*, Великобритания) по 2 дозы 4 раза в день (400 мкг/сут) в течение 11 недель.

На основании проведенного исследования выявлено, что у больных бронхиальной астмой после лечения беклометазона дипропионатом достоверно улучшаются показатели ФВД и снижается степень гиперреактивности дыхательных путей (увеличение логарифма ПК₂₀ к гистамину на 1,96 мг/мл, что соответствует увеличению ПК₂₀ в среднем в 49 раз).

Таким образом, беклометазона дипропионат является высокоэффективным средством при длительном лечении больных бронхиальной астмой.

Многочисленными исследованиями последних десятилетий в области патофизиологии, морфологии и молекулярной биологии было выявлено, что в основе патогенеза бронхиальной астмы лежит воспаление, одним из проявлений которого является гиперреактивность дыхательных путей (*airway hyperresponsiveness*) [1]. Поскольку воспаление оказывает значительное влияние на клинические проявления астмы, подавление воспалительной реакции является существенной частью

терапии. Базисными противовоспалительными средствами являются кортикостероиды. Современная генерация ингаляционных форм кортикостероидов (будесонид, беклометазона дипропионат) оказывает мощное противовоспалительное действие непосредственно в бронхиальной системе. В национальных и международных рекомендациях указывается тенденция к более широкому применению ингаляционных кортикостероидов на начальных стадиях заболевания и для дли-