

Izabela Kupryś-Lipińska¹, Damian Tworek¹, Francis Vanderbist², Małgorzata Bocheńska-Marciniak¹, Piotr Kuna¹

¹Медицинский университет в г. Лодзь, Польша

²Лаборатории SMB, г. Брюссель, Бельгия

Эффективность и безопасность 12-недельного курса терапии новой лекарственной формой флутиказона пропионата в дозировке 125 и 250 мкг дважды в сутки с использованием Циклохалера нового поколения

Ключевые слова: бронхиальная астма, флутиказон, Циклохалер нового поколения, сравнительное исследование.

В настоящее время бронхиальная астма (БА) является одним из наиболее частых хронических заболеваний респираторной системы. В Польше около 4 млн людей страдают БА [1]. Основной причиной заболевания является хроническое воспаление слизистой оболочки дыхательных путей, что обуславливает гиперреактивность бронхов и основные симптомы астмы. Поэтому основной терапией являются ингаляционные глюкокортикостероиды (иГКС), так как они обладают наиболее выраженным противовоспалительным действием и рекомендованы для лечения всех форм БА независимо от этиологии и контролируемости [2].

Флутиказон, в отличие от других иГКС, характеризуется высокой аффинностью к внутриклеточным глюкокортикостероидным рецепторам (в 18 раз более выраженной, чем у дексаметазона) и значительной липофильностью, поэтому оказывает более выраженное и длительное действие на слизистую оболочку бронхов. В то же время, флутиказон характеризуется низкой биодоступностью из ротовой полости и пищевого канала (<1 %), быстро и в значительной степени связывается с белками плазмы крови, характеризуется эффектом первого прохождения через печень, что существенно уменьшает риск системных побочных явлений [3].

Целью данного исследования было установить эффективность и безопасность новой формы флутиказона пропионата в дозе 125 мкг и 250 мкг при приеме дважды в сутки в сравнении с оригинальным препаратом флутиказона 500 мкг в форме сухого порошка у пациентов с хронической БА средней степени тяжести.

Материалы и методы исследования

Данное исследование представляет собой многоцентровое (23 центра: 16 — в Польше, 7 — в Украине) рандомизированное открытое клиническое испытание

III фазы с участием параллельных групп и положительным контролем. Участвующие центры получили разрешение на проведение исследований от местных этических комиссий.

Исследуемые группы

При отборе участников исследования учитывались следующие критерии включения:

- пациенты обоих полов в возрасте от 18 до 70 лет;
- БА средней степени тяжести, диагностированная минимум за 3 месяца до первого визита к врачу;
- обратимость обструкции дыхательных путей при первом визите (увеличение $ОФВ_1$ не менее чем на 12 % после приема сальбутамола 400 мкг);
- ожидаемое значение $ОФВ_1$ в диапазоне 50–85 % при первом и любом последующем визите;
- обучаемость пациента, включая его способность использовать ингалятор, пикфлоуметр и проводить спирометрию;
- отказ от приема β_2 -агонистов короткого действия минимум за 2 часа до визита в центр;
- сознательное согласие пациента на участие в исследовании;

• использование эффективных методов контрацепции женщинами репродуктивного возраста и отрицательный результат теста на беременность. При первом визите маркеры беременности определялись в крови, при последующих визитах — в моче.

Критерии исключения:

- крайне тяжелая, угрожающая жизни БА или госпитализация по причине обострения астмы в течение последних 3 месяцев;
- наличие неконтролируемых или нелеченных клинически значимых иммунологических, гормональных, гематологических, психических или неврологических

расстройств, патологии печени, нейропатии, заболеваний пищеварительной системы или новообразований;

- наличие аритмий и заболеваний сердечно-сосудистой системы на момент осмотра и в анамнезе, включая ишемическую болезнь сердца, сердечно-сосудистую недостаточность и неконтролируемую артериальную гипертензию (диастолическое артериальное давление > 95 мм рт. ст.);
- перенесенные в течение последних 8 недель респираторные инфекции, требующие применения антибиотикотерапии;
- прочие существенные заболевания дыхательной системы;
- курение более 10 пачек сигарет в год или более 10 сигарет в день;
- сезонная астма или наличие сезонных обострений в анамнезе;
- употребление запрещенных веществ;
- участие в прочих клинических исследованиях в последние 3 месяца;
- другие заболевания или факторы, которые, по мнению исследователя, являются помехой для участия в исследовании;
- гиперчувствительность или аллергия на препараты, применяемые в исследовании;
- сахарный диабет;
- нерегулярные пикфлоуметрия и прием исследуемого препарата (пропущено более 20 % исследований или не принято более 20 % доз исследуемого препарата);
- прием системных стероидных препаратов за 8 недель до первого визита.

Модель исследования

Модель исследования представлена на рисунке 1.

Активный период исследования продолжался 12 недель. Ему предшествовал двухнедельный период скрининга, в течение которого пациенты принимали плацебо (слепое исследование со стороны пациентов). В первый день активного периода пациенты случайным образом были разделены на три группы:

- первая группа – флутиказон 125 мкг дважды в сутки с применением Циклоалера нового поколения;
- вторая группа – флутиказон 250 мкг дважды в сутки с помощью Циклоалера нового поколения;
- третья группа – флутиказон 500 мкг дважды в сутки с помощью многодозового порошкового ингалятора (Дискус).

Исследования, проводимые с использованием Циклоалера нового поколения, были двойными слепыми. За весь период исследования каждый пациент был осмотрен 6 раз в плановом порядке.

Препараты, применяемые во время исследования

Во время начального периода пациенты ингаляционно принимали плацебо при помощи Циклоалера нового поколения Fantasmino.

Во время активного периода исследования флутиказон вводился с помощью Циклоалера нового поколения Fantasmino в дозах 125 мкг (Флутиксон 125 мкг) или 250 мкг (Флутиксон 250 мкг).

Препаратом сравнения был Флутиказон Дискус 500 мкг (GlaxoSmithKline).

В качестве препарата неотложной помощи использовался вентолин 100 мкг (GlaxoSmithKline).

Способ применения и дозы

Каждый препарат принимался дважды в сутки (утром и вечером). При каждом визите регистрировалось количество использованных капсул исследуемого флутиказона и контролировались дозы референтного препарата. Полученные данные фиксировались в документации. Для продолжения участия в исследовании принятая доза препаратов должна была составлять не менее 80 %.

Определение эффективности

Целью данного исследования было установить клиническую эффективность новой формы флутиказона в дозе 125 мкг и 250 мкг при приеме дважды в сутки в сравнении с оригинальным препаратом флутиказона 500 мкг в форме многодозового порошкового ингалятора (Дискус). Нашей целью было продемонстрировать, что



Рис. 1. Модель исследования

эффективность новой формы препарата в исследуемых дозах сравнима с эффективностью препарата сравнения в стандартной дозе.

Основным показателем эффективности было изменение среднего значения пиковой скорости выдоха (ПСВ) в течение 12 недель терапии (начальное значение – T_0 , значение в конце 12-й недели – T_{12}). Начальный показатель ПСВ представлял собой среднее значение данного показателя за весь 14-дневный скрининговый период. Конечное среднее значение ПСВ вычислялось во время 6-го визита, исходя из данных, собранных в период между 5-м и 6-м посещениями.

Второстепенными показателями были:

- среднее значение вечернего показателя ПСВ (T_0 ; T_{12});
- среднее значение ОФВ₁ (T_0 ; T_{12});
- средние показатели динамики симптомов астмы (T_0 ; T_{12}). Исследовались следующие симптомы: свистящие хрипы, кашель и одышка по шкале: 0 – отсутствие симптомов, 3 – выраженные симптомы;
- нарушения сна по причине астмы (T_0 ; T_{12});
- применение препаратов неотложной помощи (T_0 ; T_{12}).

Профиль безопасности

Целью исследования также было установить безопасность новой формы флутиказона в назначенных дозах в сравнении с референтным препаратом.

Безопасность препарата была установлена на основании анализа частоты и характера побочных эффектов, частоты и причин прекращения участия отдельных пациентов в исследовании, показателей жизненных функций, отклонений показателей лабораторных и клинических исследований. В подгруппе, состоящей из 45 пациентов (по 15 пациентов из каждой терапевтической группы), определялся уровень утреннего кортизола в плазме крови и уровень его в суточной моче.

Статистический анализ

Статистически значимыми считались значения с показателем $p < 0,05$. Для оценки клинической эффективности, учитывая ее исходную вариабельность, применялся метод ANOVA. Критерием не меньшей эффективности флутиказона в дозе 125 мкг и 250 мкг в сравнении с референтным препаратом был принят показатель колебания утренних значений ПСВ в различных группах более 15 л/мин, для которого выполнялся двусторонний 95 % доверительный интервал в обоих протоколах исследования.

Второстепенные показатели – изменения вечерней ПСВ – оценивались подобно утренним показателям, в то время как остальные параметры были проанализированы с применением метода ANOVA: оценивались изменения определенного параметра, его исходные и конечные значения.

Частота исключения пациентов из исследования в разных группах оценивалась с помощью анализа Каплана–Мейера.

Анализ побочных эффектов проводился с помощью методов описательной статистики и методов анализа качественных данных.

В подгруппах, в которых контролировался уровень кортизола в моче и в крови, проводился дополнительный анализ данных с помощью метода ANOVA.

Размер исследуемых групп

Было подсчитано, что данные, полученные от 100 пациентов из каждой терапевтической группы, представляющие стандартные отклонения от утреннего среднего показателя ПСВ 50 л/мин, позволяют установить значение колебаний ПСВ 15 л/мин как статистически значимое различие в изменении данного показателя с 80 % силой корреляции и 5 % степенью значимости для парных сравнений.

Результаты исследования

Характеристика исследуемых групп

В исследовании принимали участие 457 пациентов. Из них 356 пациентов входили в РР-группу исследования «в соответствии с фактически полученной терапией» (per protocol, РР). Группа «по назначенной терапии» (intention-to-treat, ИТТ) состояла из 376 рандомизированных пациентов, которые получили не менее одной дозы исследуемого препарата. Описание пациентов каждой терапевтической группы представлено в таблице 1. Рандомизация пациентов представлена на рисунке 2. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получили более 80 % назначенной дозы препарата и соответствующее количество исследований ПСВ.

Определение эффективности

Основной показатель эффективности – среднее значение утреннего показателя ПСВ после 12 недель терапии.

При анализах РР и ИТТ изменение среднего значения утреннего показателя ПСВ в конце периода лечения в сравнении с показателем начального периода было статистически значимым во всех терапевтических группах. Между группами не наблюдалось значимой разницы в утренних значениях ПСВ в течение 12-недельного периода терапии или всего периода лечения. Эффективность флутиказона в дозах 125 мкг и 250 мкг дважды в сутки в сравнении с референтным препаратом была продемонстрирована после 12-недельного периода терапии и в течение всего периода лечения (табл. 2). Также в обоих протоколах исследования была установлена более выраженная тенденция к улучшению в группе пациентов, принимавших флутиказон в дозе 250 мкг, в сравнении с группой, в которой доза препарата составляла 125 мкг (табл. 3).

Второстепенные показатели

При РР-анализе во всех терапевтических группах наблюдалось улучшение второстепенных показателей терапии после 12-недельного курса в сравнении с начальным периодом. После 12-недельной терапии между группами не было обнаружено значимых

Характеристика терапевтических групп

Таблица 1

Показатель	Флутиказон 125 мкг в Циклохалере нового поколения	Флутиказон 250 мкг в Циклохалере нового поколения	Флутиказон Дискус 500 мкг	p
Количество пациентов	127	125	124	–
Женщины/мужчины	82/45	78/47	70/54	–
Средний возраст, лет ± CO	42,26 ± 12,9	42,57 ± 13,33	42,57 ± 13,80	0,2751
Средний рост, см ± CO	167,53 ± 8,49	168,9 ± 10,18	168,9 ± 13,12	0,4923
Средняя масса тела, кг ± CO	74,18 ± 14,03	74,86 ± 14,69	74,86 ± 15,79	0,8544
Курящие	22	21	20	0,9683
ЧСС в 1 мин	71,99 ± 7,94	72 ± 7,5	72 ± 7,43	0,5694
Систолическое АД, мм рт. ст.	126 ± 44	122,58 ± 9,48	124,49 ± 10,8	0,3022
Диастолическое АД, мм рт. ст.	79,12	77,32 ± 7,09	78,15	0,531
Частота дыхания, в 1 мин	16,76	17,07 ± 2,23	16,92	0,4917
ОФВ ₁ , л (среднее значение) ± CO	2,2 ± 0,59	2,25 ± 0,63	2,26 ± 0,62	0,3342
ОФВ ₁ , % (предполагаемое среднее значение) ± CO	71,31 ± 9,35	70,16 ± 9,42	71,16 ± 8,37	0,491
ΔОФВ, % (тест обратимости)	24,75 ± 13,13	25,3 ± 12,59	25,97 ± 12,97	–
ФЖЕЛ, л (среднее значение) ± CO	3,25 ± 0,88	3,37 ± 0,94	3,37 ± 0,92	0,4659
ПСВ утром, л/мин (среднее значение) ± CO	357 ± 94,03	360,56 ± 80,92	369,68 ± 109,96	0,5771
ПСВ вечером, л/мин (среднее значение) ± CO	371,10 ± 93,13	378,62 ± 80,33	385,02 ± 108,56	0,5078
Свистящие хрипы, среднее значение ± CO	1,18 ± 0,7	1,12 ± 0,73	1,07 ± 0,68	0,4704
Кашель, среднее значение ± CO	1,1 ± 0,68	1,0 ± 0,73	0,98 ± 0,65	0,3376
Одышка, среднее значение ± CO	1,38 ± 0,65	1,37 ± 0,69	1,25 ± 0,69	0,2392
Нарушения сна, среднее значение ± CO	1,84 ± 0,66	1,81 ± 0,66	1,76 ± 0,63	0,6068
Потребность в препаратах неотложной терапии, раз в сутки ± CO	3,88 ± 3,22	3,67 ± 3,44	3,83 ± 3,53	0,7546

Примечание: ЧСС – частота сердечных сокращений, АД – артериальное давление, ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ПСВ – пиковая скорость выдоха.

Изменение среднего утреннего показателя ПСВ и стандартные отклонения после 12-недельной терапии

Таблица 2

Показатель	Флутиказон 125 мкг в Циклохалере нового поколения 2 раза в сутки		Флутиказон 250 мкг в Циклохалере нового поколения 2 раза в сутки		Флутиказон Дискус 500 мкг 2 раза в сутки		p*	
	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT
Количество пациентов	123	127	120	125	113	124		
ΔПСВ утром, л/мин	25,9 ± 42,6	25,9 ± 42,6	31,9 ± 46,6	34 ± 47,9	24,3 ± 52,0	25,2 ± 51,8	0,4058	0,2571
p**	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		

Примечание: p* – анализ между группами, p** – анализ внутри групп.

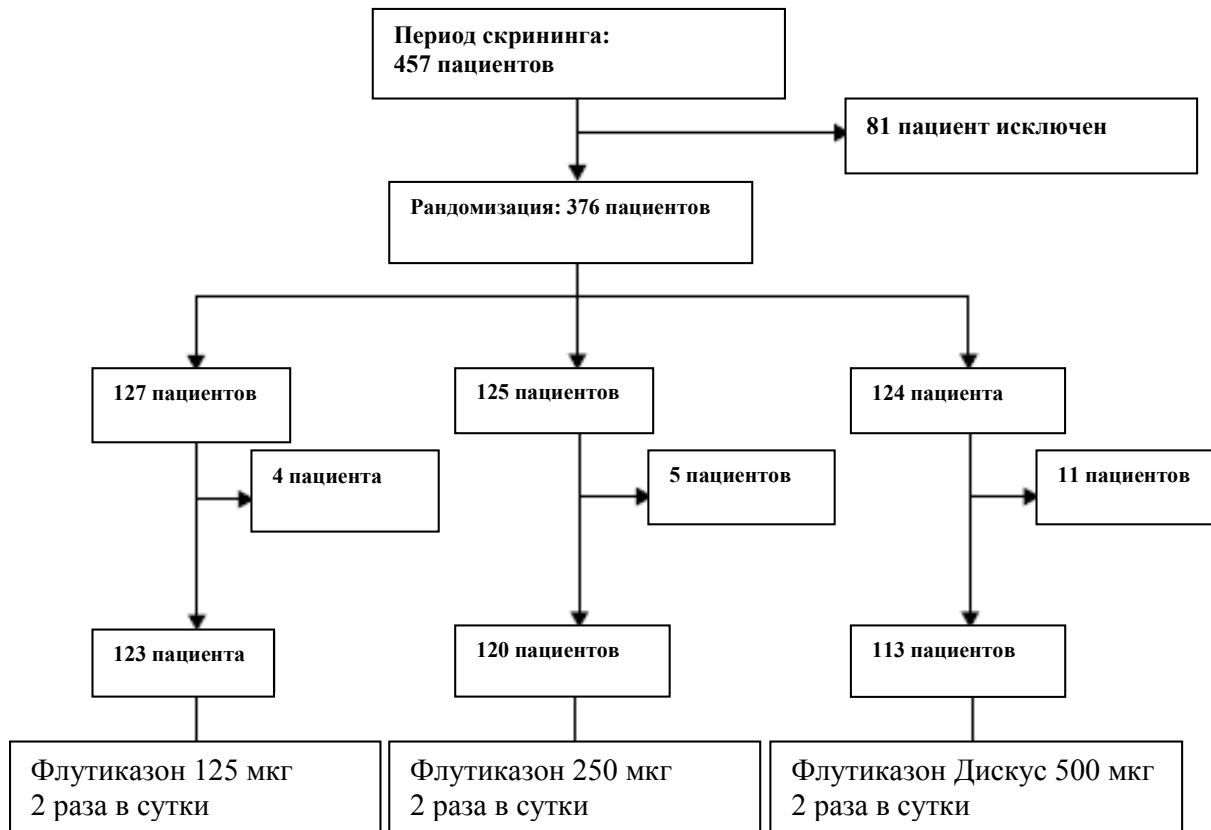


Рис. 2. Рандомизация пациентов в исследовании

Анализ отсутствия меньшей эффективности по показателю Δ ПСВ утром					Таблица 3
Анализ Δ ПСВ утром	95 % доверительный интервал				
	PP		ITT		
Граница интервала	Нижняя	Верхняя	Нижняя	Верхняя	
Δ ПСВ утром	-18,26	4,66	-20,18	2,78	
Флутиказон 125 мкг против Флутиказона 250 мкг					
Δ ПСВ утром	-11,37	11,78	-12,22	10,96	
Флутиказон 125 мкг против Флутиказона Дискус 500 мкг					
Δ ПСВ утром	-4,72	18,74	-3,61	19,75	
Флутиказон 250 мкг против Флутиказона Дискус 500 мкг					

различий по второстепенным показателям эффективности. Аналогичные результаты были получены при ITT-анализе (табл. 4).

Комплаенс-оценка использования исследуемого препарата и измерения ПСВ на протяжении исследования

В течение всего исследования пациенты всех исследуемых групп получили более 98 % запланированных доз исследуемых препаратов. Только один рандомизированный пациент пропустил более 20 % доз исследуемого препарата в период между 3-м и 4-м визитами; в оставшийся период лечения он соблюдал условия приема препаратов

более чем на 80 %. Количество произведенных измерений ПСВ превышало 98 % запланированных исследований во всех терапевтических группах. Ни один пациент не пропустил более 20 % запланированных измерений, никто не был исключен из исследования по этой причине.

Определение безопасности

Безопасность препарата исследовалась в группе ITT.

Побочные эффекты

В общей сложности было зарегистрировано 143 эпизода побочного действия препаратов (61 – в группе пациентов, принимающих флутиказон 125 мкг, 30 – в группе

Таблица 4
Второстепенные показатели после 12-недельной терапии в сравнении с начальными показателями в протоколах РР и ИТТ

Показатель	Флутиказон 125 мкг в Циклохалере нового поколения 2 раза в сутки		Флутиказон 250 мкг в Циклохалере нового поколения 2 раза в сутки		Флутиказон Дискус 500 мкг 2 раза в сутки		p*	
	РР	ИТТ	РР	ИТТ	РР	ИТТ	РР	ИТТ
Протокол анализа								
Количество пациентов	123	127	120	125	113	124		
ΔПСВ вечером, л/мин (среднее значение) ± СО, p**	21,2 ± 42,4 0,0001	21,2 ± 42,4 0,0001	24,6 ± 42,1 0,0001	25,9 ± 42,8 0,0001	19,7 ± 46,9 0,0001	20,6 ± 47,1 0,0001	0,6802	0,5401
ΔОФV ₁ , л (среднее значение) ± СО, p**	0,28 ± 0,40 0,0001	0,29 ± 0,40 0,0001	0,32 ± 0,43 0,0001	0,31 ± 0,43 0,0001	0,30 ± 0,42 0,0001	0,31 ± 0,42 0,0001	0,8801	0,8212
ΔОФV ₁ , % N (среднее значение) ± СО, p**	9,43 ± 13,38 0,0001	9,79 ± 13,4 0,0001	10,30 ± 14,5 0,0001	10,20 ± 14,4 0,0001	9,65 ± 13,12 0,0001	10,1 ± 13,03 0,0001	0,8564	0,9384
ΔФЖЕЛ, л (среднее значение) ± СО, p**	0,27 ± 0,50 0,0001	0,28 ± 0,49 0,0001	0,25 ± 0,56 0,0001	0,25 ± 0,55 0,0001	0,33 ± 0,49 0,0001	0,33 ± 0,48 0,0001	0,5259	0,4145
Δ Совокупности симптомов, среднее значение ± СО, p**	-0,29 ± 0,48 0,0001	-0,29 ± 0,48 0,0001	-0,34 ± 0,57 0,0001	-0,34 ± 0,56 0,0001	-0,29 ± 0,55 0,0001	-0,31 ± 0,56 0,0001	0,4807	0,4971
Δ Нарушений сна, среднее значение ± СО, p**	-0,32 ± 0,55 0,0001	-0,32 ± 0,55 0,0001	-0,30 ± 0,63 0,0001	-0,31 ± 0,62 0,0001	-0,24 ± 0,59 0,0001	-0,25 ± 0,59 0,0001	0,7673	0,7937
Δ потребности в препаратах неотложной терапии, среднее значение ± СО, p**	-1,73 ± 2,61 < 0,0001	-1,73 ± 2,61 < 0,0001	1,36 ± 2,81 < 0,0001	1,37 ± 2,8 < 0,0001	-1,62 ± 2,72 < 0,0001	-1,7 ± 2,81 < 0,0001	0,7026	0,6046

Примечание: p* – анализ между группами, p** – анализ внутри групп.

пациентов, принимающих флутиказон 250 мкг, 52 – в группе пациентов, принимающих флутиказон 500 мкг с помощью инхалера) у 81 пациента (29 пациентов, принимающих флутиказон 125 мкг; 23 пациента, принимающих флутиказон 250 мкг; 29 пациентов, принимающих флутиказон 500 мкг). Частота побочных эффектов была значительно ниже в группе пациентов, получающих в качестве терапии флутиказон 250 мкг, в сравнении с другими группами (p = 0,0005).

Из всех зарегистрированных случаев побочных эффектов 48 были ожидаемыми и 95 – неожиданными. При этом 62,2 % всех случаев были расценены как побочные эффекты умеренной степени тяжести, 26,6 % – средней степени и лишь 4,9 % – тяжелой степени.

Во всех группах с частотой более 1 % наблюдались следующие симптомы, связанные с лечением: охриплость голоса, сухой кашель и боль в горле. Ни в одной из исследуемых групп частота симптомов, ассоциированных с назначенной терапией, не превышала 5 %. По этой причине сравнительный анализ не проводился.

Во время этапа активной терапии было выявлено три серьезных осложнения (маточное кровотечение, обострение течения астмы и беременности вследствие присоединения инфекции). Данные осложнения не были связаны с применением исследуемого препарата.

Лабораторные результаты, жизненные функции и физикальное обследование

Различия между группами в качественных или количественных отклонениях от нормы при лабораторном исследовании отсутствовали. Также не было выявлено существенного различия между группами при физикальном обследовании на протяжении всего исследования.

Концентрации кортизола

Между тремя группами не было выявлено различий в концентрациях кортизола в утренней плазме и в суточной моче перед этапом активной терапии и после 12 недель лечения. Ни в одной группе не было выявлено значительных изменений уровня кортизола в плазме и в суточной моче на момент последнего визита (табл. 5).

Частота исключения из исследования

В общей сложности 20 пациентов были исключены из исследования после рандомизации: 4 человека из группы, получающей в качестве терапии флутиказон 125 мкг, 5 человек – из группы, получающей флутиказон 250 мкг, 11 – из группы, получающей флутиказон Дискус 500 мкг. Терапевтические группы сравнились по количеству участников (p = 0,0716) и по числу исключенных из исследования.

Обсуждение результатов исследования

Исследуемое вещество – флутиказона пропионат в комплексе с Циклохалером нового поколения для его введения является новой лекарственной формой генерического препарата. В сравнении с оригинальным препаратом характеризуется вдвое лучшим распределением в легких, аналогичным молекулярным весом вещества, а также меньшей фракцией препарата, которая остается в ротовой полости после ингаляции. Данные утверждения подтверждены тестами *in vitro*, исследованиями на искусственных моделях легких и в фармакокинетических исследованиях с участием здоровых добровольцев при однократном (опубликованные данные) и многократном (опубликованные данные) приеме.

Таблица 5

Уровни кортизола в плазме крови и в моче и изменения данного показателя после 12-недельной терапии

Показатель	Флутиказон 125 мкг в Циклохалере нового поколения 2 раза в сутки	Флутиказон 250 мкг в Циклохалере нового поколения 2 раза в сутки	Флутиказон Дискус 500 мкг 2 раза в сутки	p*
Количество пациентов	11	10	11	
Кортизол в плазме крови (N 116–1060 нмоль/л)				
во время случайно выбранного визита	301,7 ± 117,7	304,8 ± 96,8	412,82 ± 354,86	0,4381
во время последнего визита	-26,2 ± 126,4	-59,9 ± 95,9	-153 ± 398,4	0,6635
p**	0,8311	0,098	0,2324	
Кортизол в моче (N 88–671 нмоль/сут)				
во время случайно выбранного визита	281,27 ± 149,35	323,4 ± 196,05	232,91 ± 146,7	0,4604
во время последнего визита	-44,5 ± 145,9	-81,2 ± 275,5	-33,2 ± 169,6	0,9879
p**	0,3352	0,4023	0,5513	
Примечание: p* – анализ между группами, p** – анализ внутри групп.				

Полученные результаты позволили выдвинуть гипотезу, что терапевтический эффект, эквивалентный таковому при приеме стандартной дозы оригинального препарата, может быть достигнут при приеме вдвое меньшей дозы флутиказона нового поколения. С целью подтверждения данной гипотезы было организовано 12-недельное клиническое исследование. В исследовании участвовали пациенты, страдающие БА средней степени тяжести. Исследование было проведено в соответствии с протоколами ЕМЕА [5] и с учетом требований относительно биоэквивалентности исследований генерических препаратов и референтного вещества.

Согласно описанию референтного препарата при БА средней степени тяжести рекомендовано использование флутиказона Дискус в дозах от 250 до 500 мкг дважды в сутки. В данном клиническом исследовании для лечения БА средней степени тяжести были приняты следующие дозы исследуемого препарата: флутиказон 125 мкг дважды в сутки (что соответствует минимальной дозе флутиказона Дискус 250 мкг) и флутиказон 250 мкг дважды в сутки (что соответствует максимальной дозе флутиказона Дискус 500 мкг). Меньшая доза назначалась с целью доказать эффективность препарата в минимальной дозе, в то время как назначение большей дозы имело целью доказать его безопасность в соответствии с протоколом ЕМЕА [7].

При проведении биоэквивалентного исследования ингаляционных противовоспалительных препаратов для подтверждения эффективности обоих продуктов рекомендованная ЕМЕА продолжительность исследования составляет 6–8 недель. Это позволяет исключить потерю контроля над течением астмы. Для подтверждения безопасности генерического препарата рекомендованная продолжительность исследования составляет 12 недель.

Настоящее исследование продолжалось 12 недель, таким образом были удовлетворены оба требования – относительно установления эффективности и безопасности препарата. С целью подтверждения безопасности системного действия препарата была выделена подгруппа пациентов, у которых дополнительно исследовалось влияние терапии на концентрацию кортизола в плазме крови и в суточной моче. Таким образом, дополнительные рекомендации ЕМЕА были учтены [9].

Результаты исследования продемонстрировали улучшение утреннего показателя ПСВ при приеме обеих доз исследуемого препарата. Также наблюдались положительные изменения второстепенных показателей клинической эффективности препарата: вечернего показателя ПСВ, ОФВ₁ и ОФВ₁%, ФЖЕЛ, наблюдалось уменьшение клинических проявлений астмы и снижение потребности в препаратах неотложной терапии. Это доказывает клиническую эффективность обеих доз генерического препарата.

Сравнение эффективности флутиказона в дозе 125 мкг дважды в сутки и в дозе 250 мкг дважды в сутки продемонстрировало слабое дозозависимое изменение утреннего показателя ПСВ.

Большинство положительных эффектов иГКС достигается при использовании малых доз флутиказона (до 250 мкг, что равноценно 90 % эффективности при приеме дозы 1000 мкг в сутки). В своем исследовании Holt установил, что максимальный терапевтический эффект, выражающийся в улучшении функциональных параметров дыхательной системы, наблюдается при приеме флутиказона Дискус в дозе 500 мкг в сутки [6]. Учитывая тот факт, что кривая доза/эффект для данных препаратов в диапазоне малых и высоких доз имеет вид

почти прямой линейной зависимости, дальнейшее увеличение дозы сопровождается слабым клиническим эффектом относительно контроля астмы, но увеличивает риск непереносимости и повышения частоты побочных эффектов, преимущественно местных. В клинической практике высокие дозы назначаются пациентам, резистентным к низким дозам глюкокортикостероидов, но чувствительны — к высоким.

Результаты сравнения эффективности генерического и оригинального препаратов по основным и второстепенным показателям продемонстрировали, что новая лекарственная форма флутиказона 250 мкг при приеме дважды в сутки с помощью Циклохалера нового поколения сравнима по эффективности с оригинальным флутиказоном Дискус 500 мкг. Данный факт подтверждает полученные ранее результаты фармакологических исследований и тестов *in vitro*, в которых было показано, что вдвое лучшее распределение и аналогичный молекулярный вес новой лекарственной формы флутиказона при использовании циклохалера нового поколения позволяет вдвое уменьшить дозировку лекарственного вещества и при этом достичь эффекта, соответствующего приему вдвое большей дозы референтного препарата.

Данное исследование не продемонстрировало более высокую эффективность флутиказона Дискус 500 мкг при приеме дважды в сутки в сравнении с флутиказоном 125 мкг при приеме дважды в сутки с помощью Циклохалера. Это подтверждается ранее описанной прямой, почти горизонтальной зависимостью доза—эффект для доз флутиказона Дискус более 250 мкг. Исследование, проведенное Wolf и соавторами [7], не выявило дозозависимого эффекта флутиказона при использовании дозирующего ингалятора при приеме доз 100 мкг, 200 мкг и 500 мкг дважды в сутки.

Таким образом, результаты данного исследования подтверждают эффективность лечения пациентов, страдающих БА средней степени тяжести, новой лекарственной формой флутиказона в дозах 125 мкг и 250 мкг. Высшая исследованная доза рекомендована для пациентов, у которых не удается контролировать симптомы заболевания с помощью дозы флутиказона 125 мкг дважды в сутки, что соответствует дозе флутиказона Дискус 250 мкг дважды в сутки.

В исследовании также изучались переносимость и безопасность препарата в сравнении с его оригинальным аналогом. Для обеих исследуемых доз был подтвержден профиль безопасности, соответствующий референтному препарату. Между тремя группами не было различия в числе, выраженности и типе зарегистрированных побочных эффектов. Исключение составляет только количество местных реакций, частота которых была наиболее низкой при использовании Циклохалера нового поколения и приеме дозы флутиказона 250 мкг дважды в сутки. Отсутствие значительных изменений уровня кортизола в плазме крови и в моче через 12 недель терапии подтверждает отсутствие влияния назначенной терапии на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему и высокий профиль безопасности исследуемого препарата в обеих дозировках.

Выводы

1. Прием флутиказона с помощью Циклохалера нового поколения в дозах 125 мкг и 250 мкг дважды в сутки является эффективной терапией БА средней степени тяжести.
2. Доза новой лекарственной формы флутиказона 250 мкг с применением Циклохалера нового поколения соответствует вдвое большей дозе флутиказона Дискус.
3. Клиническая эффективность флутиказона 125 мкг дважды в сутки не менее выражена, чем эффективность флутиказона Дискус 500 мкг дважды в сутки. Клинически значимая разница между эффективностью препарата в дозах 125 мкг и 250 мкг при приеме дважды в сутки с использованием Циклохалера нового поколения отсутствует. Данное утверждение доказывает почти параллельная линейная зависимость доза—эффект в диапазоне средних и высоких доз препарата.
4. Профиль безопасности флутиказона при применении Циклохалера нового поколения сравним с профилем безопасности референтного вещества.

Литература

1. Samoliński, B. Występowanie astmy oskrzelowej u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych w Polsce w świetle badania ECAP / Samoliński B. et al. // *Astma Alergia Immunologia*. — 2009. — № 14.
2. Obojski, A. Glikokortykosteroidy wziewne w leczeniu astmy oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc / Obojski A., Dobek R., Panaszek B. // *Pneumonologia i Alergologia Polska*. — 2004. — № 72.
3. Rizzo, M. C. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy / Rizzo M. C., Solé D. // *J. Pediatr (Rio J)*. — 2006. — № 82 (5 Suppl). — S. 198–205.
4. Sosnowski, T. Ocena nowej formułacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu / Sosnowski T. // *Alergia*. — 2010. — № 3. — S. 2–7.
5. www.ema.europa.eu.
6. Holt, S. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis / Holt S. и др. // *BMJ*. — 2001. — № 323. — S. 253–256.
7. Wolfe, J. D. Effectiveness of fluticasone propionate in patients with moderate asthma: a dose-ranging study / Wolfe J. D. et al. // *Clin. Ther.* — 1996. — № 18. — S. 635–646.

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...

I. Kupryś-Lipińska, D. Tworek, F. Vanderbist,
M. Bocheńska-Marciniak, P. Kuna

Summary. Inhaled fluticasone is used in the treatment of chronic bronchial asthma. Its high efficacy and good safety profile have been proven by clinical trials and observations. Its unique pharmacokinetic properties make it distinguishable from other drugs from this group.

In vitro tests run on an artificial model of the airways and pharmacokinetic studies conducted on healthy volunteers have shown that the new formulation of this drug is outstanding due a twofold better lung deposition, compared to the reference preparation.

The aim of this study was to evaluate the efficacy and safety of the new formulation of fluticasone propionate administered through new generation cyclohaler, compared to original fluticasone administered through DPI (dry powder inhaler) in patients with chronic moderate asthma. The study included 457 patients. 376 persons were randomized by assigning them to one out of the three groups: 127 persons — to the group treated with the new formulation of fluticasone at a dose of 125 µg BID, 125 persons — to the group treated with new formulation of fluticasone at a dose of 250 µg BID, and 124 persons — to the group treated with the reference drug —

fluticasone DPI 500 µg BID. At the beginning of the study, the study groups did not differ in demographical or clinical aspects. Active therapy lasted 12 weeks. The primary endpoint was a mean change in morning PEF during a 12-week course of therapy ($\Delta mPEF$ of 15 L/min was considered as statistically significant). Moreover, other functional parameters of the respiratory system, clinical symptoms and the use of emergency drugs were studied. During the whole study the safety of patients was monitored by recording adverse events; in addition, a systemic exposure to fluticasone was evaluated by testing the changes of cortisol in serum and in a 24-hour collection of urine in a subgroup consisting of 45 patients. Statistical analysis was conducted on both groups: intention-to-treat (ITT) and per protocol (PP).

In PP as well as in ITT analysis, a mean change in morning PEF at the end of the therapy in comparison with the initial period was statistically significant in all therapeutic groups. The efficacy of the treatment with fluticasone at doses of 125 BID and 250 BID and the reference preparation did not differ statistically significantly after a 12-week course of therapy or during the whole period of treatment. During the study, significant improvement in the range of other functional parameters such as evening PEF, FEV₁, clinical symptoms and the use of emergency drugs was observed in all therapeutic groups, without significant differences in efficacy between the study groups. The comparison of efficacy of fluticasone at a dose of 125 µg BID with the generic product at a dose of 250 µg BID showed a weak dose-response relationship concerning the change in morning PEF, which arises from the almost flat dose-response curve in the range of medium and high doses for this drug. No significant quantitative or qualitative differences were shown between the groups in the recorded adverse events, qualified as related to treatment with fluticasone. There were no significant changes discovered in cortisol concentration in serum or in a 24-hour collection of urine between the initial level and the final visit in any of the groups. Fluticasone administered through the new generation cyclohaler, compared to original fluticasone DPI, allows a twofold reduction in drug dose, retaining clinical efficacy that corresponds to the reference drug at twice the dose. Fluticasone administered through the new generation cyclohaler has a safety profile clinically comparable to the reference drug.

Key words: bronchial asthma, fluticasone, new generation cyclohaler, non-inferiority study.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 2–10

ЕФЕКТИВНІСТЬ І БЕЗПЕЧНІСТЬ 12-ТИЖНЕВОГО КУРСУ ТЕРАПІЇ НОВОЮ ЛІКАРСЬКОЮ ФОРМОЮ ФЛУТИКАЗОНУ ПРОПІОНАТУ В ДОЗУВАННІ 125 І 250 МКГ ДВІЧІ НА ДОБУ З ВИКОРИСТАННЯМ ЦИКЛОХАЛЕРА НОВОГО ПОКОЛІННЯ

I. Kupryś-Lipińska, D. Tworek, F. Vanderbist, M. Bocheńska-Marciniak, P. Kuna

Резюме. Інгаляційна форма флутиказону використовується при лікуванні хронічної бронхіальної астми (БА). Її висока ефективність і хороший профіль безпеки були підтверджені в клінічних дослідженнях і спостереженнях. Унікальні фармакокінетичні властивості даного препарату відокремлюють його серед інших представників цієї групи. Тести *in vitro*, проведені з використанням штучної моделі дихальних шляхів, і фармакокінетичні дослідження

за участі здорових добровільців показали, що нова форма препарату відрізняється удвічі кращим розподілом у легеневій тканині порівняно з референтним препаратом.

Метою даного дослідження було визначення ефективності та безпечності нової лікарської форми флутиказону пропіонату, що вводиться з використанням Циклохалера нового покоління, порівняно з оригінальним флутиказоном у вигляді сухої речовини у пацієнтів із БА середнього ступеня тяжкості. У дослідженні взяли участь 457 пацієнтів; 376 із них випадковим чином були розподілені на три групи: 127 – приймали нову форму флутиказону 125 мкг за допомогою Циклохалера двічі на добу, 125 – нову форму флутиказону 250 мкг за допомогою Циклохалера двічі на добу, 124 – приймали референтний препарат – флутиказон 500 мкг у вигляді порошку через Дискус двічі на добу. Із самого початку між групами не було розбіжностей у демографічних і клінічних характеристиках. Курс терапії становив 12 тижнів. Первинним контрольним показником було вранішнє значення пікової швидкості видиху (ПШВ) протягом усього 12-тижневого курсу терапії (статистично значущим було прийнято значення Δ ПШВ 15 л/хв). Більше того, досліджувалися функціональні показники респіраторної системи, клінічні прояви захворювання та частота застосування препаратів невідкладної допомоги. Протягом усього дослідження фіксувалися всі побічні ефекти препарату з метою визначення його безпечності; додатково з метою визначення системного ефекту флутиказону у 45 пацієнтів фіксувалися зміни рівня кортизолу в крові і добовій сечі. В обох групах проводився статистичний аналіз: відповідно до наміру призначити терапію (ITT) і відповідно з фактично отриманою терапією (по протоколу, PP).

При PP-аналізі, рівно як і при ITT-аналізі, відмінності вранішнього показника ПШВ на початку і в кінці курсу терапії були статистично значимими в усіх терапевтичних групах. При проходженні повного 12-тижневого курсу терапії не спостерігалося статистичної різниці при лікуванні флутиказоном у дозі 125 мкг і 250 мкг. Протягом усього дослідження в усіх терапевтичних групах спостерігалося покращення функціональних показників, таких як вечірні показники ПШВ і ОФВ₁, клінічних симптомів і зменшення потреби в невідкладній терапії без відмінностей в ефективності препаратів. Порівняння ефективності флутиказону в дозі 125 мкг і генеричного препарату в дозі 250 мкг встановило слабку дозозалежну зміну вранішнього показника ПШВ, що відображає майже паралельна лінійна крива доза–ефект у діапазоні середніх і високих доз даного препарату. Між групами не було зафіксовано відмінностей в якісних і кількісних характеристиках побічних ефектів, пов'язаних із прийомом препарату. У жодній групі не було зафіксовано значної зміни рівня кортизолу в крові та у добовій сечі порівняно з початковим рівнем. Прийом флутиказону за допомогою Циклохалера нового покоління дозволяє двічі зменшити дозу лікарської речовини порівняно з оригінальним флутиказоном у формі порошку для інхалера (Дискус). При цьому клінічна ефективність є порівняною з ефективністю подвійної дози референтного препарату. Профіль безпечності нової форми флутиказону, що застосовується з використанням циклохалера нового покоління, є порівняною з профілем безпечності референтної речовини.

Ключові слова: бронхіальна астма, флутиказон, циклохалер нового покоління, порівняльне дослідження.

Перевод статті с англійського язика И. Пономарёвой.
