

# ОБҐРУНТУВАННЯ ВИБОРУ ФЛУТИКАЗОНУ ПРОПІОНАТУ У ДОСТАВКОВОМУ ПРИСТРОЇ ЦИКЛОХАЛЕР ДЛЯ БАЗИСНОЇ ТЕРАПІЇ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

Ю. І. Фещенко<sup>1,A</sup>, Г. Л. Гуменюк<sup>\*1,2,A,E,F</sup>, О. Я. Дзюблик<sup>1,B,D</sup>, М. О. Полянська<sup>1,C,E</sup>, С. Г. Опімах<sup>1,B,C,D</sup>

<sup>1</sup>Державна установа «Національний інститут фізіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Резюме.** В основі лікування бронхіальної астми (БА) лежить протизапальна терапія за допомогою інгаляційних кортикостероїдів (ІКС). На ІКС накладають очікування високої ефективності (малий розмір частинок, висока спорідненість з рецепторами, висока ліпофільність і час перебування у легенях) та безпеки (незначна біодоступність при пероральному прийомі, низька системна абсорбція, високий рівень зв'язування з білками і швидкий системний кліренс). За цими ознаками оптимальним терапевтичним індексом володіє флутиказону пропіонат.

**Мета роботи:** вивчити можливості застосування флутиказону пропіонату у доставковому пристрої циклохалер для базисної терапії БА. **Матеріали та методи.** У дослідженні прийняли участь 376 пацієнтів, які отримували флутиказону пропіонат у дозі 125 мкг та 250 мкг при прийомі двічі на добу у доставковому пристрої циклохалер порівняно з оригінальним препаратом флутиказону пропіонат 500 мкг у пацієнтів із БА середнього ступеня тяжкості. Усім пацієнтам проводилися спірометрія, пікфлоуметрія, лабораторні дослідження, реєстрація симптомів астми, потреби в препаратах невідкладної терапії, показників життєвих функцій, небажаних явищ.

**Результати.** Клінічна та функціональна ефективність флутиказону 125 мкг двічі на добу не менш виражена, ніж ефективність оригінального флутиказону 500 мкг двічі на добу. Клінічно значуща різниця між ефективністю препарату в дозі 125 і 250 мкг при прийомі двічі на добу з використанням циклохалера нового покоління відсутня, що підтверджує майже паралельну лінійну залежність доза-ефект у діапазоні середніх та високих доз препарату. Частота побічних ефектів була значно нижчою у групі пацієнтів, які отримували терапію флутиказоном 250 мкг, порівняно з пацієнтами інших двох груп. Відмінності між групами у якісних чи кількісних відхиленнях від норми при лабораторному дослідженні були відсутні. Відмінностей у концентраціях кортизолу в плазмі крові та у добовій сечі перед та після 12 тижнів лікування у групах з використанням циклохалера та референсного препарату виявлено не було.

**Висновки.** Прийом флутиказону пропіонату за допомогою циклохалера нового покоління у дозах 125 та 250 мкг двічі на добу є ефективною терапією БА середнього ступеня тяжкості, а доза 250 мкг із застосуванням циклохалера нового покоління відповідає вдвічі більшій дозі референсного флутиказону пропіонату. Профіль безпеки флутиказону при застосуванні циклохалера нового покоління можна порівняти з профілем безпеки референсної речовини.

**Ключові слова:** бронхіальна астма, інгаляційні кортикостероїди, флутиказону пропіонат, сухопорошковий інгалятор, циклохалер.

Бронхіальна астма (БА) є глобальною проблемою охорони здоров'я. Це захворювання уражає пацієнтів усіх вікових груп, а розповсюдженість астми продовжує зростати, особливо серед дітей. Незважаючи на гетерогенність захворювання і різноманіття фенотипів астми, підґрунтям гіперреактивності бронхів при БА є хронічний запальний процес дихальних шляхів, тому в основі лікування БА лежить протизапальна терапія за допомогою інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), які призначають вже з першої сходинки терапії астми [13]. Історія лікування БА з використанням системних кортикостероїдів (СКС), які стали доступними в 1956 році, призвела до розуміння, що тривале застосування СКС пов'язане зі значними побічними ефектами. Впровадження ІКС у клінічну практику у 1972 році стало позитивним прогресом

лікування хворих на астму [6]. ІКС у доволі низьких дозах мають потенціал успішно пригнічувати запальний процес та напрочуд ефективні в контролі симптомів у хворих на астму. ІКС покращують функцію легень і якість життя пацієнтів з БА, зменшують частоту загострень і можуть запобігти незворотним змінам дихальних шляхів [5].

Натепер в Україні доступні лікарські засоби на основі трьох молекул ІКС: беклометазону дипропіонату (БДП), будесоніду (Буд) та флутиказону пропіонату (ФП). БДП є проліками, котрий під дією естераз дихальних шляхів перетворюється в активний метаболіт — беклометазону-17-монопропіонат (БМП), що справляє виражений місцевий протизапальний ефект [10]. Мометазону фураат (МФ) наявний тільки для інтраназального використання, а інші ІКС на даний час на вітчизняному ринку не представлені.

Ефективність ІКС опосередковується глюкокортикоїдними рецепторами. Спорідненість зв'язування з рецептором є найкращим доступним способом визначен-

ня потенційної активності ІКС і єдиним параметром фармакодинаміки, який різниться між різними молекулами глюкокортикоїдів. Взаємодія з рецепторами має значення для клінічного профілю ІКС, оскільки це як позитивно впливає на ефективність молекули в легенях, так і негативно на розвиток побічних (місцевих та системних) ефектів препарату. Величина афінності зв'язування рецепторів ІКС називається відносною спорідненістю рецепторів (relative receptor affinities, RRA) і обчислюється порівняно до рецепторної афінності дексаметазону. Показники RRA основних ІКС представлені в табл. 1. Стероїди з найвищою RRA (1200–2200) включають МФ, ФП та 17-БМП та саме вони мають посилену протизапальну активність у легенях [10].

Таблиця 1. Фармакологічні властивості ІКС

Фармакологічні властивості ІКС	БДП	БМП	Буд	ФП	МФ
Відносна спорідненість рецепторів, RRA	53	1345	935	1800	2200
Пероральна біодоступність, %	15	26	11	<1	<1
Ліпофільність, log P	4,59	3,27	2,32	3,89	4,73
Зв'язування з білками, %	87	–	88	90	98
Період напіввиведення, годин	0,5	2,7	2,8	14,4	4,5
Системний кліренс, л/год	230	120	84	69	53,5
Терапевтичний індекс	< 1	≈ 1	≈ 0,8	≈ 2	≈ 3

Для безпеки і порівняння системних ефектів ІКС надважливою є такий показник фармакокінетики, як системна біодоступність препарату. Остання складається з препарату, який потрапив у кров з дихальних шляхів або органів травлення. Фракція стероїду, яка потрапляє в легені при вдиханні, діє локально на слизову оболонку дихальних шляхів, але може абсорбуватися з них і поверхні альвеол та досягати системного кровообігу. Фракція ІКС, яка осідає в ротоглотці, проковтується і всмоктується з шлунково-кишкового тракту, може метаболізуватися в печінці, перш ніж досягти системного кровообігу (метаболізм першого проходження, при якому перорально введені препарати розщеплюються в печінці та кишечнику). МФ і ФП мають вищий метаболізм першого проходження, меншу пероральну біодоступність (< 1 %), ніж БДП і Буд, і тому вони викликають менше системних ефектів навіть при високих інгаляційних дозах [5, 10].

Тривалість дії глюкокортикоїдів у легенях пов'язана з часом їх перебування там. Ліпофільність ІКС, яка уповільнює розчинення препарату у водному розчині рідини бронхів та полегшує проходження препарату через фосfolіпідний подвійний шар клітинних мембран, сприяє проходженню препарату до глюкокортикоїдних рецепторів усередині клітини, позитивно корелює з часом утримання в легенях та об'ємом розподілу препарату. Ліпофільність ІКС, яку розраховують як десятковий логарифм коефіцієнту розподілу октанол/вода, варіюється від 3,89 для ФП до 2,32 для Буд. Подовжений час перебування в легенях очевидний, коли період напіввиведення після інгаляційного введення значно довший, ніж після

внутрішньовенного введення. Період напіввиведення складає від 0,5 (2,7) годин для БДП (БМП) до 14,4 годин для ФП. Повільне всмоктування з легень або легеневої механізми утримання підсилюють протизапальну дію препарату без відповідного посилення небажаних системних побічних ефектів. Час перебування ІКС у легенях виражається як середній час, необхідний для всмоктування молекули препарату в системний кровотік. Порядок часу утримання в легенях для різних ІКС виглядає так: ФП >> Буд ≥ БМП і становить 1,8 годин для Буд і 4,9 годин для ФП [1, 9, 10].

Зв'язування ІКС з білками може відбуватися у внутрішньоклітинних і позаклітинних рідинах, а також у системі кровообігу. Це зв'язування білка, як правило, з альбуміном, є швидким і оборотним. Ступінь зв'язування ІКС, що швидко метаболізуються, контролює їх незв'язані системні концентрації та обмежує системний вплив, оскільки тільки вільний препарат є фармакологічно активним. Ступінь зв'язування з білками становить 87–98 % серед доступних на даний момент ІКС (табл. 1). Після системної абсорбції ІКС швидко виводяться кількома органами, насамперед печінкою. Максимальна швидкість кліренсу в печінці становить ~90 л на годину, що є швидкістю печінкового кровотоку. Більшість доступних на даний момент ІКС показують подібні швидкості системного кліренсу: ФП — 69 л/год, Буд — 84 л/год. Більш високий, ніж 90 л/год, кліренс для окремих ІКС включає додаткові механізми очищення іншими органами, крім печінки [10].

Терапевтичний індекс — це різниця між системними побічними ефектами та бажаними місцевими ефектами в дихальних шляхах і визначається як доза, яка викликає 20 % пригнічення секреції кортизолу, поділена на терапевтичну дозу. Хоча значення 20 % зниження рівня кортизолу в сироватці виглядає невеликим і за своєю суттю не пов'язане з побічними ефектами, він близький до нижньої межі виявленої системної експозиції для екзогенного кортикостероїду, тому використовується як межа, вище якої більш імовірно стає ширший діапазон небажаних ефектів [9]. Зі збільшенням ефективності терапевтичний індекс зростає, тому низькі-середні дози ІКС мають кращий терапевтичний індекс, ніж середні/високі дози. Найвищий терапевтичний індекс мають молекули з найвищою ефективністю, найдовшим утриманням у легенях, найнижчою біодоступністю при пероральному прийомі та найвищим системним кліренсом (ФП та МФ ≈ 2 та 3 відповідно). Значення терапевтичного індексу становлять < 1 для середніх/високих доз БДП та Буд. Щоб пояснити ці значення, можна стверджувати, що схеми перорального прийому преднізолону в дозах 5 мг на добу і 20 мг на добу мали відповідні значення терапевтичного індексу 0,32 і 0,08 відповідно [9].

Отже, на ІКС накладають певні очікування високої ефективності (малий розмір частинок, висока спорідне-

ність з рецепторами, висока ліпофільність і час перебування у легенях) та безпеки (незначна біодоступність при пероральному прийомі, низька системна абсорбція, високий рівень зв'язування з білками і швидкий системний кліренс) [5, 10]. За цими ознаками оптимальним терапевтичним індексом володіє ФП.

Систематичний огляд Кохранівської бібліотеки з оцінки клінічної ефективності ІКС відображує вищу ефективність ФП, яку він демонструє і у лабораторних дослідженнях протизапальної активності, порівняно з Буд та БДП. Результати свідчать, що ФП при застосуванні в половині номінальної добової дози Буд або БДП призводить до більшого покращення функції зовнішнього дихання у пацієнтів з астмою, і це стосується як дітей, так і дорослих, причому ступінь тяжкості захворювання варіюється від легкого до важкого, незалежно від засобів доставки, які використовуються для кожного препарату [3]. Схожі дані про ефективність і безпеку дають інші систематичні огляди, в яких застосування ФП є більш сприятливим за співвідношенням ефективність/безпека, ніж БДП або Буд [4, 18, 22].

Таким чином, на сьогодні серед наявних в Україні ІКС, ФП має найкраще співвідношення ефективності і безпеки, але актуальним є питання вибору доставкових пристроїв та дозування препарату для лікування БА.

**Метою даної роботи** було вивчити можливості застосування флутиказону пропіонату у доставковому пристрої циклохалер для базисної терапії бронхіальної астми.

Доставкові пристрої відіграють вирішальну роль у інгаляційному лікуванні БА. ФП доступний у всіх формах для респіраторного застосування. Це дозовані аерозольні інгалятори (ДАІ), дозовані сухопорошкові інгалятори (ДПІ) та суспензії для небулайзерної терапії. Щодо фізичних властивостей, то ФП є твердою нерозчинною речовиною, тому у ДАІ він міститься у вигляді суспензії [8]. Для базисної терапії БА використовують як ДАІ, так і ДПІ. Загальне клінічне питання полягає в тому, який аерозольний пристрій слід використовувати для конкретного пацієнта? У кожного типу пристроїв є переваги та недоліки, проте вони можуть однаково добре працювати у пацієнтів, які здатні належним чином використовувати ці пристрої [14].

Тому при виборі типу доставкового пристрою варто звертати увагу на фармакокінетику лікарського засобу. Для успішної інгаляційної терапії, для належної доставки ліків у дихальні шляхи, розмір частинок має вирішальне значення. Оптимальний розподіл частинок за розміром (або масовий медіанний аеродинамічний діаметр, MMAD) для відкладення в дихальних шляхах легень становить від 2-3 мкм до 4,7 мкм; частинки розміром більше 4,7 мкм осідають у ротовій порожнині та ротоглотці, тоді як частинки розміром менше 2 мкм осідають в альвеолах або можуть видихатися (через дифузійні характеристики

легеневого ациноса) [20]. Немає доказів того, що ІКС із меншими аерозольними частинками ( $\approx 1$  мкм) мають терапевтичну перевагу порівняно з рекомендованим діапазоном розмірів частинок (3–5 мкм). Позитивним є те, що дрібні частинки можуть менше осідати в ротоглотці та легше досягати периферичних дихальних шляхів. Однак, з негативного боку, дрібніші частинки, швидше за все, видихаються, і якщо вони осідають у дихальних шляхах, вони, швидше за все, розчиняться та швидко всмоктуються. Таким чином, краще мати діапазон розмірів частинок у діапазоні вдихання ( $< 5$  мкм), а не переважно дрібні частинки, оскільки це сприятиме осадженню ліків як у центральних, так і периферійних дихальних шляхах та мінімізуватиме системне всмоктування [9]. При порівнянні ФП у формі ДАІ та ДПІ було встановлено, що MMAD ДАІ становить 2,0 мкм, а для ДПІ — 4,3 мкм. В дослідженні було показано, що концентрації флутиказону в плазмі крові значно вищі, коли препарат вдихається через ДАІ, ніж через пристрій для доставки ДПІ. Це пояснюється тим, що надто дрібні частинки ДАІ підвищують легеневу абсорбцію ФП в кровотік, що підсилює системні ефекти ІКС [20]. Тому очевидно, що для лікування ФП кращим вибором є ДПІ.

ДПІ мають певні переваги перед ДАІ. Це простота у використанні, відсутність потреби у координації рухів натискання на пристрій і вдиху (під час якої відбувається найбільша кількість помилок у користуванні інгалятором). При використанні ДПІ занепокоєння викликає вологість (з навколишнього середовища або коли пацієнти робить видих у мундштук) через можливість злипання порошку та зменшення кількості дрібних частинок. Однодозові ДПІ (пацієнт завантажує однодозову капсулу перед кожним використанням) мають перевагу перед багатодозовими ДПІ, тому що капсули у блістері захищені від вологи [14].

Лінійка доставкових пристроїв постійно удосконалюється і прикладом вдалого засобу для інгаляційної терапії є циклохалер. Циклохалер першого покоління був схожий на аеролайзер і відрізнявся зручністю, простотою у використанні, мінімальною кількістю помилок і високим комплаєнсом з боку пацієнтів. Але з часом результати моделювання показали, що аерозольні частинки отримують сильніше обертання та вищі відцентрові швидкості в ДПІ з довгим мундштуком. Цей інерційний ефект призводить до більшого осадження дрібних часток (2-4 мкм) у мундштуці інгалятора та в прилеглому зовнішньому просторі. Теоретичні прогнози були підтверджені високошвидкісними відеозаписами аерозольних хмар, випущених з ДПІ. Було припущено, що модифікація циклохалера з коротким мундштуком може бути більш корисною [17]. Тому пристрій вдосконалили. Було зменшено довжину мундштуку для більш ефективної доставки дрібних часток у нижні дихальні шляхи, що не тільки зменшило осідання ліків у ньому, але й підвищило легкість інгаляції для пацієнтів. У

попередній моделі капсулу з ліками проколювали по чотирьох спиці з обох сторін у вигляді конусу, а в новій генерації — дві голки зі скошеним лезом, що зменшує руйнування капсули. Також була змінена пружина, що полегшило прокол капсули і підвищило надійність пристрою [12].

Удосконалення у конструкції призвело до покращення легеневої депозиції ФП. За допомогою імпактора Андерсена було встановлено, що застосування ФП у дозах 125 мкг і 250 мкг за допомогою циклохалера нового покоління створювало фракцію дрібних частинок ФП з аеродинамічним розміром менше 5 мкм в діапазоні 42-45 %. В той же час така фракція для ФП за допомогою пристрою Дискус становила приблизно 23 %. Таким чином, для досягнення певної депозиції ФП в легенях за допомогою циклохалера достатньо в два рази меншої дози препарату, ніж за допомогою Дискуса [19].

Гіпотеза про залежність не тільки дозування ФП від доставкового пристрою, але й ефективності і безпеки лікування була досліджена у випробуванні «Ефективність та безпека 12-тижневого курсу терапії новою лікарською формою флутиказону пропіонату в дозі 125 мкг та 250 мкг двічі на добу з використанням циклохалера нового покоління», (дослідження FLUTI-III-02-1). Метою даного дослідження було встановити ефективність та безпеку нової форми ФП у дозі 125 мкг та 250 мкг при прийомі двічі на добу порівняно з оригінальним препаратом флутиказону 500 мкг у формі референсного ДПІ у пацієнтів із БА середнього ступеня тяжкості [16].

За дизайном дослідження було багатоцентровим (23 центри: 16 у Польщі та 7 в Україні), рандомізованим, відкритим клінічним випробуванням III фази за участю паралельних груп та позитивним контролем. Центри отримали дозвіл на проведення дослідження від місцевих біоетичних комісій. В Україні дослідження проводилося на базі ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» (чотири центри), Київського медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та Дніпровської медичної академії Міністерства охорони здоров'я України.

#### Критерії включення:

1. Пацієнти чоловічої та жіночої статі, віком від 18 до 70 років.
2. БА середнього ступеня тяжкості, встановлена мінімум за три місяці до першого візиту.
3. Зворотність обструкції дихальних шляхів на першому візиті (збільшення показника об'єму форсованого видиху за першу секунду ( $ОФВ_1$ ) не менш ніж на 12 % після прийому 400 мкг салбутамолу).
4. Очікуване значення  $ОФВ_1$  в діапазоні 50-85 % при першому та будь-якому подальшому візиті.
5. Здатність до навчання пацієнта, в тому числі здатність використовувати інгалятор, пікфлоуметр і проводити спірометрію.

6. Утримання від прийому  $\beta_2$ -агоністів короткої дії щонайменше за 2 години перед візитом до центру.
7. Свідома згода пацієнта на участь у дослідженні.
8. Використання ефективних методів контрацепції жінками репродуктивного віку та негативний результат тесту на вагітність.

#### Критерії виключення:

1. Вкрай тяжка, що загрожує життю, БА чи госпіталізація через загострення астми протягом останніх трьох місяців.
2. Наявність неконтрольованих або нелікованих клінічно значущих імунологічних, гормональних, гематологічних, психіатричних або неврологічних розладів, патології печінки, нейропатії, захворювань травної системи або новоутворень.
3. Наявність аритмій та захворювань серцево-судинної системи на момент огляду та в анамнезі, включаючи ішемічну хворобу серця, серцево-судинну недостатність та неконтрольовану артеріальну гіпертензію.
4. Перенесені протягом останніх 8 тижнів респіраторні інфекції, що потребували антибіотикотерапії.
5. Інші суттєві захворювання дихальної системи.
6. Стаж куріння понад 10 пачко/років.
7. Сезонна астма чи наявність сезонних загострень в анамнезі.
8. Вживання заборонених речовин.
9. Участь у інших клінічних дослідженнях за останні 3 місяці.
10. Інші захворювання чи чинники, які, на думку дослідника, є перешкодою до участі у дослідженні.
11. Гіперчутливість чи алергія на препарати, що застосовуються у дослідженні.
12. Діабет.
13. Нерегулярні пікфлоуметрія та прийом досліджуваного препарату (пропущено понад 20 % досліджень або не прийнято понад 20 % доз досліджуваного препарату).
14. Прийом СКС за 8 тижнів до першого візиту.

#### Дизайн дослідження

Період лікування у дослідженні тривав 12 тижнів. Йому передував двотижневий період скринінга, протягом якого пацієнти приймали плацебо за допомогою циклохалера нового покоління (сліпе дослідження з боку пацієнтів). В перший день лікування пацієнти випадковим чином були розділені на три групи. Пацієнтам першої та другої груп було призначено флутиказон 125 або 250 мкг відповідно двічі на добу за допомогою циклохалера (досліджуване лікування), а пацієнтам третьої групи — флутиказон ДПІ 500 мкг двічі на добу (референсний препарат Flixotide Disc). Дози з використанням циклохалера нового покоління були подвійно сліпими. За весь період дослідження було проведено 6 планових візитів.

Як препарат невідкладної допомоги використовувався сальбутамол в дозі 100 мкг.

Під час кожного візиту реєструвалася кількість використаних капсул досліджуваного флутиказону та контролювалися дози референсного препарату. Для продовження участі у дослідженні прийнята доза препаратів мала становити щонайменше 80 %.

З метою дослідження ефективності терапії досліджували показники пікової швидкості видиху (ПШВ) за даними пікфлоуметрії, ОФВ<sub>1</sub> і форсовану життєву ємність легень (ФЖЄЛ) за даними спірометрії. Також оцінювали динаміку симптомів астми (свистячих хрипів, кашлю, задишки по шкалі від 0 до 3 балів), порушення сну з причин астми та потребу в препаратах невідкладної терапії.

Для визначення безпеки досліджуваної терапії вивчали частоту і характер небажаних явищ, частоту та причини припинення участі у дослідженні окремих пацієнтів, показники життєвих функцій, відхилення показників лабораторних та клінічних досліджень. У підгрупі, що складається з 45 пацієнтів (по 15 пацієнтів з кожної терапевтичної групи), визначався рівень ранкового кортизолу у плазмі та добовій сечі.

Статистичний аналіз проводився за допомогою методу ANOVA, статистично значимою вважалася різниця значень з показником  $p < 0,05$ . Критерієм не меншої ефективності флутиказону в дозі 125 мкг та 250 мкг у порівнянні з референтним препаратом було прийнято показник коливання ранкових значень ПШВ у різних групах більше 15 л/хв, для якого виконувався двосторонній 95 % довірчий інтервал. Частота виключення пацієнтів із дослідження у різних групах оцінювалася за допомогою аналізу Каплана-Мейера. Аналіз побічних ефектів проводився за допомогою методів описової статистики та методів аналізу якісних даних. Результати представлені у вигляді середнього значення  $\pm$  стандартне відхилення показника.

## Результати

### Характеристика пацієнтів досліджуваних груп

У дослідження було скринено 457 пацієнтів, 81 пацієнт не відповідали критеріям включення/виключення, 376 — було рандомізовано, характеристика рандомізованих пацієнтів представлена в табл. 2.

Усі пацієнти, які брали участь у дослідженні, отримали понад 80 % призначеної дози препарату та відповідну кількість вимірювань ПШВ. Дані 356 пацієнтів, що завершили дослідження, оцінювали відповідно з призначеною терапією (per protocol, PP), а результати рандомізованих 376 пацієнтів — за підходом аналізу наміру лікування (intention-to-treat, ITT).

### Визначення ефективності

Основним показником ефективності є середнє значення ранкового показника ПШВ після 12 тижнів терапії.

Результати вимірювань ранкової ПШВ до та після 12 тижнів лікування, наведені в табл. 3. При PP та ITT аналі-

Таблиця 2. Характеристика груп пацієнтів, що приймали участь у дослідженні

Показник	Флутиказон 125 + Циклохалер	Флутиказон 250 + Циклохалер	Флутиказон 500 ДПП
Кількість пацієнтів, n	127	125	124
Жінки/чоловіки, n	82/45	78/47	70/54
Середній вік, років	42,26 $\pm$ 12,9	42,57 $\pm$ 13,33	42,57 $\pm$ 13,80
Середній зріст, см	167,53 $\pm$ 8,49	168,9 $\pm$ 10,18	168,9 $\pm$ 13,12
Середня маса тіла, кг	74,18 $\pm$ 14,03	74,86 $\pm$ 14,69	74,86 $\pm$ 15,79
Курці, n	22	21	20
ЧСС, за хв	71,99 $\pm$ 7,94	72 $\pm$ 7,5	72 $\pm$ 7,43
ОФВ <sub>1</sub> , л	2,2 $\pm$ 0,59	2,25 $\pm$ 0,63	2,26 $\pm$ 0,62
ОФВ <sub>1</sub> , % від належного	71,31 $\pm$ 9,35	70,16 $\pm$ 9,42	71,16 $\pm$ 8,37
ΔОФВ, % (тест на зворотність)	24,75 $\pm$ 13,13	25,3 $\pm$ 12,59	25,97 $\pm$ 12,97
ФЖЄЛ, л	3,25 $\pm$ 0,88	3,37 $\pm$ 0,94	3,37 $\pm$ 0,92
Ранкова ПШВ, л/хв	357 $\pm$ 94,03	360,56 $\pm$ 80,92	369,68 $\pm$ 109,96
Вечірня ПШВ, л/хв	371,10 $\pm$ 93,13	378,62 $\pm$ 80,33	385,02 $\pm$ 108,56
Свистячі хрипи, бали	1,8 $\pm$ 0,7	1,12 $\pm$ 0,73	1,07 $\pm$ 0,68
Кашель, бали	1,1 $\pm$ 0,68	1,0 $\pm$ 0,73	0,98 $\pm$ 0,65
Задишка, бали	1,38 $\pm$ 0,65	1,37 $\pm$ 0,69	1,25 $\pm$ 0,69
Порушення сну, бали	1,84 $\pm$ 0,66	1,81 $\pm$ 0,66	1,76 $\pm$ 0,63
Потреба в препаратах невідкладної терапії, n	3,88 $\pm$ 3,22	3,67 $\pm$ 3,44	3,83 $\pm$ 3,53
Кількість пацієнтів, що завершили дослідження, n	123	120	113

Примітка. Статистично достовірної відмінності показників між групами не виявлено.

зах зміна середнього значення ранкового показника ПШВ наприкінці періоду лікування порівняно з показником початкового періоду була статистично значущою у всіх терапевтичних групах.

Таблиця 3. Зміни ранкової ПШВ після 12 тижнів терапії

Показник	Флутиказон 125 + Циклохалер		Флутиказон 250 + Циклохалер		Флутиказон 500 ДПП		p*	
	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP	ITT
Кількість пацієнтів, n	123	127	120	125	113	124		
Δ ранкова ПШВ, л/хв	25,9 $\pm$ 42,6	25,9 $\pm$ 42,6	31,9 $\pm$ 46,6	34 $\pm$ 47,9	24,3 $\pm$ 52,0	25,2 $\pm$ 51,8	0,4058	0,2571
p**	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001	0,0001		

Примітка. p\* порівняння між групами, p\*\* порівняння в межах груп.

Значної різниці в ранкових значеннях ПШВ протягом терапії між групами не спостерігалось. Ефективність флутиказону в дозах 125 мкг та 250 мкг двічі на добу порівняно з референсним препаратом була продемонстрована після 12-тижневого періоду терапії та протягом усього періоду лікування (ITT). Було встановлено більш виражену тенденцію до поліпшення у групі пацієнтів, які приймали флутиказон у дозі 250 мкг, порівняно з групою, де доза препарату становила 125 мкг (табл. 4).

Протягом лікування спостерігалася позитивна динаміка клініко-функціональних показників у всіх групах без значимих відмінностей між групами спостереження (табл. 5).

Таблиця 4. Аналіз визначення не меншої ефективності за показником  $\Delta$  ранкової ПШВ (95% довірчий інтервал)

Аналіз $\Delta$ ранкової ПШВ	PP		ІТТ	
	Нижня	Верхня	Нижня	Верхня
Межа інтервалу				
Флутиказон 125 проти Флутиказон 250	-18,26	4,66	-20,18	2,78
Флутиказон 125 проти Флутиказон ДПІ 500	-11,37	11,78	-12,22	10,96
Флутиказон 250 проти Флутиказон ДПІ 500	-4,72	18,74	-3,61	19,75

## Оцінка комплаєнсу

Протягом всього дослідження пацієнти всіх досліджуваних груп отримали понад 98 % запланованих доз досліджуваних препаратів. Кількість проведених вимірів ПШВ перевищувала 98 % запланованих досліджень у всіх терапевтичних групах. Жоден пацієнт не пропустив більше 20 % запланованих вимірів і ніхто не був виключений із дослідження з цієї причини.

## Оцінка безпеки

Безпека препарату досліджувалась у групі ІТТ. Загалом було зареєстровано 143 епізоди побічної дії препаратів (по 61 і 30 — у групах пацієнтів, що приймали флутиказон 125 та 250 мкг і 52 — у групі пацієнтів, що приймали флутиказон 500 мкг ДПІ). Ці епізоди сталися у 81 пацієнтів (у 29 та 23 пацієнтів, які приймали флутиказон 125 та 250 мкг, і у 29 пацієнтів, які приймали флутиказон 500 мкг ДПІ). Частота побічних ефектів була значно нижчою у групі пацієнтів, які отримували флутиказон 250 мкг, порівняно з іншими групами ( $p = 0,0005$ ).

З усіх зареєстрованих випадків побічних ефектів, 48 були очікуваними та 95 — несподіваними. При цьому 62,2 % всіх випадків були легкі, 26,6 % — середнього ступеня та лише 4,9 % — тяжкі. У всіх групах із частотою понад 1 % спостерігалися такі симптоми, пов'язані

Таблиця 6. Рівні кортизолу в плазмі та сечі та його зміни після 12 тижнів терапії

Показник	Флутиказон 125 + Циклохалер	Флутиказон 250 + Циклохалер	Флутиказон 500 ДПІ	p*
	Кортизол в плазмі (N 116-1060 нмоль/л)			
До лікування	301,7 ± 117,7	304,8 ± 96,8	412,82 ± 354,86	0,4381
Після лікування	-26,2 ± 126,4	-59,9 ± 95,9	-153 ± 398,4	0,6635
p**	0,8311	0,098	0,2324	
Кортизол в сечі (N 88-671 нмоль/24год)				
До лікування	281,27 ± 149,35	323,4 ± 196,05	232,91 ± 146,7	0,4604
Після лікування	-44,5 ± 145,9	-81,2 ± 275,5	-33,2 ± 169,6	0,9879
p**	0,3352	0,4023	0,5513	

Примітка. p\* порівняння між групами, p\*\* порівняння в межах груп.

з лікуванням: захриплість голосу, сухий кашель та біль у горлі. У жодній із досліджуваних груп частота симптомів, асоційованих із призначеною терапією, не перевищувала 5 %.

Відмінності між групами у якісних чи кількісних відхиленнях від норми при лабораторному дослідженні були відсутні. Також не було виявлено суттєвої різниці між групами при фізикальному обстеженні протягом усього дослідження.

## Концентрації кортизолу

Відмінностей у концентраціях кортизолу в ранковій плазмі та у добовій сечі перед та після 12 тижнів лікування між трьома групами виявлено не було. У жодній групі не було виявлено значних змін рівня кортизолу у плазмі та у добовій сечі на момент останнього візиту (табл. 6).

## Частота виключення з дослідження

Загалом, 20 пацієнтів були виключені з дослідження після рандомізації: 4 особи з групи, що отримували флутиказон 125 мкг, 5 осіб — флутиказон 250 мкг та 11 з групи, що отримували флутиказон 500 мкг ДПІ. Терапевтичні групи були співставними за кількістю учасників ( $p = 0,0716$ ) та за кількістю виключених із дослідження.

Таблиця 5. Динаміка клініко-функціональних показників після 12-тижневої терапії

Показник	Флутиказон 125 + Циклохалер		Флутиказон 250 + Циклохалер		Флутиказон 500 ДПІ		p*	
	PP	ІТТ	PP	ІТТ	PP	ІТТ	PP	ІТТ
Аналіз								
Кількість пацієнтів, n	123	127	120	125	113	124		
$\Delta$ вечірня ПШВ л/хв, 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
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> , л, 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
$\Delta$ ОФВ <sub>1</sub> , %, 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
$\Delta$ ФЖЕЛ, л, 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
$\Delta$ загальний рахунок симптомів, 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
$\Delta$ порушення сну, 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
$\Delta$ потреба в препаратах невідкладної дії, 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

Примітка. p\* порівняння між групами, p\*\* порівняння в межах груп.

### Обговорення

Досліджувана речовина — ФП в комплекті з циклохалером нового покоління для його введення є новою лікарською формою генеричного препарату. У порівнянні з оригінальним препаратом він характеризується вдвічі кращим розподілом у легенях, аналогічною молекулярною масою речовини, а також меншою фракцією препарату, що залишається у порожнині рота після інгаляції [19].

Отримані результати дозволили висунути гіпотезу, що терапевтичний ефект, еквівалентний такому при прийомі стандартної дози оригінального препарату, може бути досягнутий при прийомі вдвічі меншої дози нового покоління флутиказону. З метою підтвердження цієї гіпотези було організовано 12-тижневе клінічне дослідження. У дослідженні брали участь пацієнти, які страждають на БА середнього ступеня тяжкості. Дослідження було проведено відповідно до протоколів European Medicines Agency (EMA) та з урахуванням вимог щодо біоеквівалентності досліджень генеричних препаратів та референсної речовини.

Згідно з описом референсного препарату, при БА середнього ступеня тяжкості рекомендовано використання флутиказону ДПІ у дозах від 250 мкг до 500 мкг двічі на день. У даному клінічному дослідженні були прийняті наступні дози досліджуваного препарату: флутиказон 125 мкг двічі на добу (що відповідає мінімальній дозі флутиказону ДПІ 250 мкг) та флутиказон 250 мкг двічі на добу (що відповідає максимальній дозі). Найменша доза призначалася з метою довести ефективність препарату в мінімальній дозі, тоді як призначення більшої дози мало на меті довести його безпеку відповідно до протоколу EMA.

При проведенні біоеквівалентного дослідження інгаляційних протизапальних препаратів для підтвердження ефективності обох продуктів рекомендована EMA тривалість дослідження становить 6-8 тижнів. Це дозволяє виключити втрату контролю над перебігом астми. Для підтвердження безпеки генеричного препарату рекомендована тривалість дослідження становить 12 тижнів. Дане дослідження тривало 12 тижнів, таким чином були задоволені обидві вимоги щодо встановлення ефективності та безпеки препарату. З метою підтвердження безпеки системної дії препарату було виділено підгрупу пацієнтів, у яких додатково досліджувався вплив терапії на концентрацію кортизолу у плазмі та у добовій сечі. Таким чином, додаткові рекомендації EMA були враховані.

Результати дослідження продемонстрували поліпшення показника ранкової ПШВ під впливом прийому обох доз досліджуваного препарату. Також спостерігалися позитивні зміни показника вечірньої ПШВ, ОФВ<sub>1</sub> та ФЖЄЛ, зменшення клінічних проявів астми та зниження потреби у препаратах невідкладної терапії. Це доводить клінічну ефективність обох доз генеричного препарату. Порівняння ефективності флутиказону в дозі 125 мкг двічі на добу та 250 мкг двічі на добу продемонструвало слабку дозозалежну зміну показника ранкової ПШВ.

Більшість позитивних ефектів ІКС досягається при використанні малих доз (до 250 мкг флутиказону, що дорівнює 90 % ефективності прийому дози 1000 мкг/добу). У своєму дослідженні Holt встановив, що максимальний терапевтичний ефект, що виражається в покращенні функціональних параметрів дихальної системи, спостерігається при прийомі флутиказону ДПІ у дозі 500 мкг/добу [15]. Враховуючи той факт, що крива доза/ефект для цих препаратів у діапазоні малих та високих доз має вигляд майже паралельної лінійної прямої, подальше збільшення дози супроводжується слабким клінічним ефектом щодо контролю астми, але збільшує ризик непереносимості та підвищення частоти побічних ефектів, переважно місцевих. У клінічній практиці високі дози призначаються пацієнтам, які резистентні до низьких доз глюкокортикоїдів, але чутливі до високих доз [2]. Високі дози обирають як такі, що можна отримати з прийнятним системним профілем небажаних ефектів [9].

Результати порівняння ефективності генеричного та оригінального препаратів продемонстрували, що нову лікарську форму флутиказону 250 мкг при прийомі двічі на добу за допомогою циклохалера нового покоління можна порівняти за ефективністю з оригінальним флутиказоном ДПІ 500 мкг. Даний факт підтверджує отримані раніше результати фармакологічних досліджень і тестів *in vitro*, в яких було показано, що вдвічі кращий розподіл і аналогічна молекулярна маса нової лікарської форми флутиказону при використанні циклохалера нового покоління дозволяє вдвічі зменшити дозування лікарської речовини і при цьому досягти ефекту більшої дози референтного препарату.

Це дослідження не продемонструвало більш високу ефективність флутиказону ДПІ 500 при прийомі двічі на добу порівняно з флутиказоном 125 мкг при прийомі двічі на добу за допомогою циклохалера. Це підтверджується раніше описаною прямою, майже горизонтальною залежністю доза/ефект для доз флутиказону ДПІ більше 250 мкг. Дослідження, проведене Wolfe з колегами [21], не виявило дозозалежного ефекту флутиказону при використанні дозуючого інгалятора при прийомі доз 100 мкг, 200 мкг та 500 мкг двічі на добу.

У дослідженні також вивчалися переносимість та безпека препарату порівняно з його оригінальним аналогом. Для обох досліджуваних доз було підтверджено профіль безпеки, що відповідає референтному препарату. Між трьома групами не було різниці в числі, виразності та типі зареєстрованих побічних ефектів. Виняток становить лише кількість місцевих реакцій, частота яких була найнижчою при використанні циклохалера нового покоління та прийомі дози флутиказону 250 мкг двічі на добу. Відсутність значних змін рівня кортизолу в плазмі та сечі через 12 тижнів терапії підтверджує відсутність впливу призначеної терапії на гіпоталамо-гіпофізарно-адреналову систему та високий профіль безпеки досліджуваного препарату в обох дозах.

Проведене випробовування ефективності та безпеки 12-тижневого курсу терапії новою лікарською формою ФП з використанням циклохалера і натепер не втрачає актуальності, адже воно було включено у систематичний огляд і мета-аналіз 2020 року, що свідчить про високу якість дизайну, методів та оцінки кінцевих точок дослідження [7].

Отже, вибір молекули і варіанту інгалятора має переваги. Пристрій циклохалер є одним із найзручніших способів введення ІКС, оскільки активується диханням і не потребує використання будь-яких пропелентів. Пристрій має дуже низький опір потоку повітря, містить лише дві окремі голки для проколу капсули. Він компактний, що забезпечує легкість транспортування та зручність використання.

При використанні пристрою пацієнт має три контрольні моменти під час лікування [11]:

- акустичний: свистячий шум, створований капсулою в камері пристрою під час вдиху;
- візуальний: прозорість капсули дозволяє пацієнту контролювати, чи вдихнув він порошок;
- смак: порошок залишає легке солодке відчуття, що дозволяє пацієнту зрозуміти, що вдихання було успішним.

### Підсумок

1. Прийом флутиказону за допомогою циклохалера нового покоління у дозах 125 та 250 мкг двічі на добу є ефективною терапією бронхіальної астми середнього ступеня тяжкості.

2. Доза нової лікарської форми флутиказону 250 мкг із застосуванням циклохалера нового покоління відповідає вдвічі більшій дозі референсного флутиказону.

3. Клінічна ефективність флутиказону 125 мкг двічі на добу не менш виражена, ніж ефективність флутиказону ДПІ 500 мкг двічі на добу. Клінічно значуща різниця між ефективністю препарату в дозі 125 і 250 мкг при прийомі двічі на добу з використанням циклохалера нового покоління відсутня. Дане твердження доводить майже паралельна лінійна залежність доза/ефект у діапазоні середніх та високих доз препарату.

4. Профіль безпеки флутиказону при застосуванні циклохалера нового покоління можна порівняти з профілем безпеки референсної речовини.

## RATIONALE FOR THE CHOICE OF FLUTICASONE PROPIONATE IN THE CYCLOHALER DEVICE FOR THE BASIC THERAPY OF BRONCHIAL ASTHMA

Yu. I. Feshchenko<sup>1</sup>, G. L. Gumeniuk<sup>1,2</sup>, O. Ya. Dziublyk<sup>1</sup>, M. O. Polianska<sup>1</sup>, S. G. Opimakh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>SO "Yanovskyi National institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** The basis of the treatment of bronchial asthma (BA) is anti-inflammatory therapy with the help of inhaled corticosteroids (ICS). Expectations of high efficacy (small particle size, high receptor affinity, high lipophilicity and lung residence time) and safety (low oral bioavailability, low systemic absorption, high protein binding and rapid systemic clearance) are placed on ICS. According to these characteristics, fluticasone propionate has the optimal therapeutic index.

**The aim:** to study the possibilities of the use of fluticasone propionate in the cyclohaler device for the basic therapy of BA.

**Materials and methods.** The study enrolled 376 patients who received fluticasone propionate 125 µg and 250 µg twice daily in a cyclohaler delivery device compared with the original fluticasone propionate 500 µg in patients with moderate asthma. All patients underwent spirometry, peak flowmetry, laboratory studies, registration of asthma symptoms, need in the rescue therapy, vital signs, adverse events.

**Results.** The clinical and functional efficacy of fluticasone 125 µg twice daily is no inferior than the efficacy of the original fluticasone 500 µg twice daily. There is no clinically significant difference between the effectiveness of the drug in a dose of 125 and 250 µg when taken twice daily with the use of the new generation cyclohaler, which confirms the almost parallel linear dose-effect relationship in the range of medium and high doses of the drug. The incidence of the adverse effects was significantly lower in the group of patients treated with fluticasone 250 µg compared to patients in the other two groups. There were no differences between the groups in laboratory results. There were no differences in cortisol concentrations in blood plasma and 24-hour urine before and after 12 weeks of treatment in the groups using cyclohaler and the reference drug.

**Conclusion.** Fluticasone propionate administered through a new generation cyclohaler at doses of 125 and 250 µg twice daily is an effective therapy for asthma of moderate severity, and the dose of 250 µg with the use of new generation cyclohaler is clinically equivalent to a twofold higher dose of the reference fluticasone propionate. The safety profile of fluticasone when using of the new generation cyclohaler can be compared with the safety profile of the reference substance.

**Key words:** bronchial asthma, inhaled corticosteroids, fluticasone propionate, dry powder inhaler, cyclohaler.

### ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Viktorov OP, Yurochko FB. Biologichni ta klinichni osnovy bezpechnosti respiratornykh kortykosteroyidiv (Biological and clinical bases of the safety of respiratory corticosteroids). Lviv: Medytsyna svitu. 2008. 96 s.
2. Adams NP, Jones PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med.* 2006;100(8):1297-306. doi: 10.1016/j.rmed.2006.04.015.
3. Adams NP, Lasserson TJ, Cates CJ, Jones P. Fluticasone versus beclomethasone or budesonide for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;4:CD002310. DOI: 10.1002/14651858.CD002310.pub4.
4. Barnes N. Relative safety and efficacy of inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101(4 Pt 2):S460-4. doi: 10.1016/s0091-6749(98)70160-5.
5. Barnes PJ. Inhaled Corticosteroids. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010;3(3):514-540. doi: 10.3390/ph3030514.
6. Bleecker ER, Menzies-Gow AN, Price DB, et al. Systematic Literature Review of Systemic Corticosteroid Use for Asthma Management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(3):276-293. doi: 10.1164/rccm.201904-0903SO.
7. Chipps B, Taylor B, Bayer V, et al. Relative efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with asthma: Systematic review and network meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(2):163-170.e3. doi: 10.1016/j.anai.2020.04.006.



8. Compound summary. Fluticasone propionate. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluticasone-Propionate> (last accessed 21.02.2024).
9. Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(3):372-80. doi: 10.1111/bcp.12637.
10. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, Cerasoli F, Wurst W. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J.* 2006;28(5):1042-50. doi: 10.1183/09031936.00074905.
11. Dry powder for inhalation. Available from: <https://www.smlab.be/international/dry-powder-for-inhalation/> (last accessed 22.02.2024).
12. Emeryk A, Bartkowiak-Emeryk M. Cyclohaler — nowa twarz starego DPI. *Alergia.* 2010;3:6-12.
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. Available from: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23\\_07\\_06-WMS.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf) (last accessed 12.02.2024).
14. Hess DR. Aerosol delivery devices in the treatment of asthma. *Respir Care.* 2008;53(6):699-723. PMID: 18501026.
15. Holt S, Suder A, Weatherall M, Cheng S, Shirtcliffe P, Beasley R. Dose-response relation of inhaled fluticasone propionate in adolescents and adults with asthma: meta-analysis. *BMJ.* 2001;323:253-256.
16. Kupryś-Lipińska I, Tworek D, Vanderbilt F, Bocheńska-Marciniak M, Kuna P. Efficacy and safety of a 12-week therapy with a new formulation of fluticasone propionate at doses of 125 and 250 µg administered through a new generation cyclohaler twice daily, in comparison to fluticasone propionate 500 µg dry powder inhaler twice daily in patients with moderate asthma. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(6):527-36.
17. Moskal A, Sosnowski TR. Computational fluid dynamics (CFD) and direct visualization studies of aerosol release from two cyclohaler-type dry powder inhalers. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2012;22:161-165. [https://doi.org/10.1016/S1773-2247\(12\)50021-3](https://doi.org/10.1016/S1773-2247(12)50021-3).
18. Pauwels RA, Yernault JC, Demedts MG, Geusens P. Safety and efficacy of fluticasone and beclomethasone in moderate to severe asthma. Belgian Multicenter Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(3 Pt 1):827-32. doi: 10.1164/ajrccm.157.3.9610009.
19. Sosnowski TR. Ocena nowej formuacji proszku do inhalacji zawierającej propionian flutikazonu. *Alergia.* 2010;3:13-17.
20. Whelan GJ, Blumer JL, Martin RJ, Szefer SJ; Asthma Clinical Research Network and the Pediatric Pharmacology Research Unit Network. Fluticasone propionate plasma concentration and systemic effect: effect of delivery device and duration of administration. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(3):525-30. doi: 10.1016/j.jaci.2005.05.044.
21. Wolfe JD, Selner JC, Mendelson LM, Hampel FJr, Schaberg A. Effectiveness of fluticasone propionate in patients with moderate asthma: a dose-ranging study. *Clin Ther.* 1996;18:635-646.
22. Yeo SH, Aggarwal B, Shantakumar S, Mulgirigama A, Daley-Yates P. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids relative to fluticasone propionate: a systematic review of randomized controlled trials in asthma. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(10):763-778. doi: 10.1080/17476348.2017.1361824

**Цитування:** Фещенко ЮІ, Гуменюк ГЛ, Дзюблик ОЯ, Полянська МО, Опімах СГ. Обґрунтування вибору флутиказону пропіонату у доставковому пристрої циклохалер для базисної терапії бронхіальної астми. *Астма та алергія.* 2024;1:26-34. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-26-34.

**Cited:** Feshchenko YuI, Gumeniuk GL, Dziublyk OYa, Polianska MO, Opimakh SG. Rationale for the choice of fluticasone propionate in the cyclohaler delivery device for the basic therapy of bronchial asthma. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2024;1:26-34. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-26-34. Ukrainian.

#### Відомості про авторів

##### Ю. І. Фещенко

Академік НАМН України,  
Д-р мед. наук, професор,  
Директор ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.  
ORCID ID [orcid.org/0000-0002-4505-8287](https://orcid.org/0000-0002-4505-8287)

##### Г. Л. Гуменюк\*

Професор кафедри фізіотерії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шуплика.  
Д-р мед. наук, професор.  
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-8160-7856](https://orcid.org/0000-0001-8160-7856)

##### О. Я. Дзюблик

Завідувач відділення технологій лікування НЗЛ ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».  
Д-р мед. наук, професор  
10, М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна  
ORCID ID: [orcid.org/0000-0001-5751-684X](https://orcid.org/0000-0001-5751-684X)

##### М. О. Полянська

Завідувачка відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».  
Канд. мед. наук.  
10, М. Амосова, 03038, м. Київ, Україна.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-0305-7988](https://orcid.org/0000-0003-0305-7988)

##### С. Г. Опімах

Старший науковий співробітник відділення діагностики, терапії і клінічної фармакології захворювань легень ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України».  
Канд. мед. наук.  
10, вул. М. Амосова, м. Київ, 03038, Україна.  
ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-4631-2048](https://orcid.org/0000-0002-4631-2048)

#### Information about authors

##### Yu. I. Feshchenko

Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
Dr. Med. Sci., Professor.  
Director of the SO « Yanovsky National Institute of Phthysiology and Pulmonology NAMS of Ukraine».  
10, M. Amosova, Kyiv, 03038, Ukraine.

##### G. L. Gumeniuk

Professor of phthysiology and pulmonology department Shupyk National Healthcare University of Ukraine  
Dr. Med. Sci., Professor.  
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

##### O. Ya. Dziublyk

Head of the Department of Treatment Technologies of Nonspecific lung diseases SO «Yanovsky National institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine».  
Dr. Med. Sci., Professor.  
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

##### M. O. Polianska

Head of the Department of Diagnostics, Therapy and Clinical Pharmacology of Lung Diseases SO « Yanovsky National institute of phthysiology and pulmonology NAMS of Ukraine».  
Candidate of Medical Science.  
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

##### S. G. Opimakh

Senior researcher of the department of diagnostics, therapy and clinical pharmacology of lung diseases, SO «National institute of phthysiology and pulmonology named after F.G. Yanovsky NAMS of Ukraine».  
Candidate of medical science.  
10, M. Amosova str., Kyiv, 03038, Ukraine.

Надійшла до редакції / Received: 23.02.2024 р.

Прийнято до друку / Accepted: 04.03.2024 р.