

МІСЦЕ ФЛУТИКАЗОНУ ПРОПІОНАТУ В ЛІКУВАННІ ЗАГОСТРЕНЬ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ ТА ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ

В. Л. Побережець^{A,B,C,D,E,F}

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Вінниця, 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. Лікування загострень бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) є серйозним викликом для сучасної медицини, зважаючи на значні несприятливі наслідки для здоров'я пацієнтів як в короткостроковій, так і довгостроковій перспективі. В арсеналі сучасного лікаря є великий спектр інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), які використовуються для лікування загострень як БА, так і ХОЗЛ, однак велика різноманітність цих молекул не полегшує вибір конкретного препарату практикуючими лікарями.

Метою дослідження є узагальнення сучасних даних про використання флутиказону пропіонату в лікуванні загострень БА та ХОЗЛ.

Результати. Флутиказону пропіонат (ФП) є представником групи інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), що використовується для лікування БА та ХОЗЛ. За рахунок високої ліпофільності, високої спорідненості і специфічності до кортикостероїдних рецепторів, ФП чинить високу місцеву судинозвужувальну і протизапальну активність. Протизапальна активність реалізується за рахунок пригнічення міграції та проліферації Т-лімфоцитів, інгібування вивільнення цитокінів CD4+ Т-клітинами та гістаміну базофілами, послаблення експресії молекул адгезії, стимуляції апоптозу запальних клітин та індукції вивільнення клітинної антипротеази. ФП показав свою ефективність у лікуванні загострень БА, яка часто співставна із ефективністю системних кортикостероїдів, але не супроводжується такою ж кількістю їх побічних ефектів. ФП має великий потенціал і для лікування загострень ХОЗЛ, адже окрім звичних шляхів зниження запалення в дихальних шляхах, володіє можливістю впливати і на так звані «нечутливі до кортикостероїдів» механізми, такі як зниження індукованої бактеріями продукції макрофагами інтерлейкіну-8 та подальшої мобілізації нейтрофілів. Небулайзерний шлях доставки даного препарату при загостренні дозволяє ефективно доставити його до дихальних шляхів навіть у ослаблених пацієнтів із зниженою інспіраторною силою чи недостатньою моторикою або порушенням координації рухів.

Ключові слова: бронхіальна астма, хронічне обструктивне захворювання легень, кортикостероїди, флутиказону пропіонат.

Вступ. Кортикостероїди — це синтетичні аналоги природніх гормонів таких як глюкокортикоїди та мінералокортикоїди, що секретуються наднирковими залозами людини. Глюкокортикоїди мають значну протизапальну активність, а основною функцією мінералокортикоїдів є регуляція водно-електролітного балансу. У клінічній практиці термін «кортикостероїд» зазвичай використовується для позначення молекул із ефектом глюкокортикоїдів, саме тому часто використовується термін «глюкокортикостероїд» (далі — ГКС) для позначення даних синтетичних аналогів гормонів. Протизапальний ефект кортикостероїдів зумовлений тим, що після зв'язування із кортикостероїдним рецептором всередині клітини відбувається зниження рівня

прозапальних цитокінів, хемокинів, молекул клітинної адгезії та інших ензимів, що беруть участь у запальній реакції. Окрім того, відбувається пригнічення фосфоліпази A2, яка є критично важливою у синтезі прозапальних цитокінів, порушуючи вивільнення арахідонової кислоти. При високих концентраціях кортикостероїди також пригнічують утворення В-лімфоцитів та Т-лімфоцитів. Зважаючи на такі цінні для медицини клінічні ефекти, ГКС є одними із найбільш вживаних лікарських препаратів у світі, ринок яких оцінюється у близько 10 мільярдів американських доларів [1].

Однак, через свої значні побічні ефекти, особливо при довгостроковому використанні, ці препарати були непридатними для тривалого лікування таких

захворювань, як бронхіальна астма (БА) та хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Адаже відомо, що використання системних ГКС навіть у малих дозах та короткими термінами асоціюється із негативними шкірними ефектами, електролітними порушеннями, гіпертензією, гіперглікемією, панкреатитом, гематологічними, імунологічними та нейропсихологічними ефектами, а також із зростанням випадків сепсису, пневмонії, венозного тромбоемболізму та переломів [2–4].

Саме тому медичною науковою спільнотою було поставлено за ціль обмежити вплив даних препаратів на локальний запальний процес в дихальних шляхах для мінімізації системних побічних ефектів. Першим синтетичним ГКС, який був використаний інгаляційно у хворих на БА був беклометазону дипропіонат ще у 1972 році. Ця подія стала справжнім проривом у лікуванні астми і як наслідок протягом найближчих десятиліть для клінічного застосування було схвалено ще сім інгаляційних кортикостероїдів, кожен із яких має свої особливості, а саме різні фізико-хімічні властивості, різну селективність до глюкокортикоїдних рецепторів, фармакокінетику та фармакодинаміку: флутиказону фуруат, мометазону фуруат, флутиказону пропіонат, беклометазону дипропіонат, циклесонід, будесонід, триамцинолону ацетонід, флунізолід [5]. Та незважаючи на такий великий вибір інгаляційних кортикостероїдів (ІКС), для клініциста таке різноманіття варіантів швидше не допомагає, а навпаки заплутує при виборі препарату для лікування у конкретному клінічному випадку.

За підрахунками наукової спільноти, ХОЗЛ уражає 10,3 % дорослого населення у світі, а на астму хворіє близько 300 000 000 осіб у світі (поширеність в різних країнах коливається від 1 % до 19 % населення), тобто разом ці два захворювання уражають величезну кількість людей. Астма викликає 1000 смертей щодня, а ХОЗЛ призводить до 3 мільйонів смертей на рік у світі. Тільки в Європейському союзі щорічна економічна шкода від ХОЗЛ складає 38,6 мільярдів євро. Загострення суттєво погіршують перебіг даних захворювань та призводять до додаткових економічних витрат, погіршення якості життя та збільшення смертності [6, 7]. ІКС є одними із основних препаратів у лікуванні як стабільного перебігу БА та ХОЗЛ, так і їхніх загострень, тому питання оптимізації їх використання є критично важливим у боротьбі із цими патологіями.

Метою даної публікації є оцінка можливостей використання, переваг та недоліків одного із цих

препаратів — флутиказону пропіонату в лікуванні загострень БА та ХОЗЛ. Для досягнення вказаної мети логічним виглядають відповіді на наступні актуальні питання.

Чи можуть ІКС замінити системні ГКС в лікуванні загострень БА?

Існують безліч досліджень, які доводять ефективність використання ІКС (зокрема ФП) в лікуванні загострень БА, яка часто співставна із клінічними ефектами системних ГКС. Так, у дослідженні проведеному Demirca, Beyza Poplata et al. було порівняно клінічну та імунологічну ефективність небулайзерного застосування ФП проти системних ГКС під час лікування загострення БА у дітей. Так, порівнювали застосування небулайзерного ФП в дозуванні 2 000 мкг/добу проти перорального прийому метилпреднізолону в дозі 1 мг/кг/добу. Було встановлено, що використання ФП виявилось настільки клінічно ефективним (вплив на пікову об'ємну швидкість видиху (далі — ПОШВ) та легеневі індекси) як і системний ГКС. Крім того, динаміка імунологічних показників (інтерлейкіну 4, інтерлейкіну 5 та інтерлейкіну 17) була більш сприятливою у випадку небулайзерної терапії ФП, що може свідчити про перевагу місцевого застосування даного ІКС над системним ГКС [8].

В іншому дослідженні, проведеному Manjra A I et al., автори також демонстрували ефективність та безпечність застосування небулайзерного ФП порівняно з пероральним преднізолоном у дітей із загостренням БА. Так, було рандомізовано 321 пацієнта віком від 4 до 16 років для лікування небулайзерним ФП у дозі 1 мг на добу або пероральним преднізолоном протягом 7 днів (у дозі 2 мг/кг/добу протягом перших 4 днів, із зменшенням дози до 1 мг/кг/добу протягом наступних 3 днів). Було встановлено, що обидва методи лікування загалом добре переносилися і не було достовірної різниці в частоті виникнення небажаних явищ. Також відзначено, що обидва препарати однаковою мірою зменшували вираженість симптомів БА. Важливим є те, що пацієнти, які отримували ФП, показали достовірно більший приріст показника ранкової ПОШВ протягом 7 днів порівняно з пацієнтами, що отримували преднізолон ($p = 0,034$) [9].

Vivian A. Ancheta, et al. порівняли клінічну ефективність та безпеку інгаляційного застосування високих доз ФП (1 500 мкг) з внутрішньовенним введенням гідрокортизону (4 мг/кг) при лікуванні тяжкого загострення астми у дітей. Було встановле-

но, що обидва методи лікування аналогічно сприяли підвищенню показника ПОШВ та модифікованого легеневого індексу (Modified Pulmonary Index Score) без статистичної різниці [10].

Такий позитивний ефект від використання інгаляційного ФП при загостренні БА може бути пояснений додатковими місцевими ефектами даного ІКС. Одним із таких додаткових ефектів є локальна вазоконстрикція, тобто звуження судин слизової оболонки дихальних шляхів. Kumar S D et al. провели фундаментальне дослідження, вивчаючи кровотік слизової оболонки дихальних шляхів та показники легеневої функції. Автори встановили, що небулізація ФП у дозі 880 мкг, викликала транзиторне зниження середнього показника кровотоку слизової оболонки з максимумом на 30 хвилині та поверненням до вихідного рівня на 90 хвилині після інгаляції. Було відмічено, що хворі на БА мали більш виражений вазоконстрикторний показник, ніж особи без астми: середнє зниження кровотоку становило 37 % у хворих БА проти 21 % у пацієнтів без астми ($p < 0,01$). При вивченні впливу різних доз ФП, було встановлено, що саме 880 мкг була найнижчою ефективною дозою [11].

Суттєвий вплив ФП на зниження кровотоку слизової оболонки дихальних шляхів довели у своєму дослідженні Brieva J L et al., які встановили, що показник кровотоку слизової оболонки дихальних шляхів (airway mucosal blood flow (Q_{aw})) знизився із ($55,5 \pm 0,7$) мкл/хв/мл до ($49,2 \pm 0,8$) мкл/хв/мл ($p < 0,05$) у хворих на БА після використання ФП [12].

Варто зазначити, що Mendes, E S et al. в результатах свого дослідження підтвердили найбільш виражений судинозвужувальний ефект ФП у осіб, що не мали БА. Однак, у хворих на БА судинозвужувальний ефект ФП не переважав інші ІКС [13].

Di Franco A et al. у результаті свого дослідження дійшли висновку, що ФП такий же ефективний, як і преднізолон у зменшенні еозинофілії мокротиння та зменшенні обструкції дихальних шляхів при загостренні астми у осіб, що не потребували госпіталізації. Автори оцінювали кількість запальних клітин, прозапальних медіаторів у мокротинні, крові та розчинних медіаторів у пацієнтів в перший день загострення астми та після 2-тижневого лікування інгаляційним ФП (доза 1 000 мкг) або пероральним прийомом преднізолону. Так, використання інгаляційного ФП, як і перорального преднізолону дозволило суттєво покращити показник об'єму форсованого видиху за 1 секунду (далі — ОФВ₁) та зменши-

ти вміст еозинофілів у мокротинні, причому після 2-тижневого лікування кількість еозинофілів більше знизилась саме у тих, хто отримував лікування ФП. Хоча варто зазначити, що його використання не призвело до достовірного зниження показника швидкості осідання еритроцитів (далі — ШОЕ) в крові та мокротинні. Насичення крові киснем, варіабельність показників функції та вплив на симптоми захворювання аналогічно покращилися в обох групах [14].

В той же час існують дослідження, які показують, що використання системних ГКС є ефективнішим у лікуванні саме **важких** загострень БА порівняно із інгаляційним ФП. Так Bauer W S та Schiffman R F встановили, що при лікуванні важкого загострення БА у дітей, використання преднізолону дозволило достовірно покращити показники ОФВ₁ на ($18,9 \pm 9,8$) % вже через чотири години (порівняно із ($9,4 \pm 12,5$) % у групі хворих, що отримували ФП). Окрім того, у жодного із учасників, які отримували преднізолон, не спостерігалось зниження показника ОФВ₁, на відміну від частини дітей, які отримували ІКС ($p < 0,001$). Кількість госпіталізацій з приводу даного загострення була значно менша в групі дітей, що отримували преднізолон, ніж в іншій групі ($p = 0,01$) [15].

Чи є переваги ФП порівняно з іншими ІКС, які використовуються у лікуванні БА?

Bartkowiak-Emeryk M et al. у своїй роботі провели порівняння системної активності, ефективності та клінічних особливостей трьох найпоширеніших ІКС: ФП, будесоніду та беклометазону дипропіонату. Авторами було встановлено, що ФП вдвічі активніший за будесонід та беклометазон. ФП більш ліпофільний, ніж інші стероїди, а також має високу спорідненість і специфічність до глюкокортикоїдних рецепторів, високу місцеву протизапальну активність і низьку системну біодоступність. Пероральна біодоступність майже нівелюється повною інактивацією препарату в печінці при першому проходженні, що робить його досить безпечним з точки зору системних ефектів [16]. Можливим механізмом цього є те, що більш ліпофільні молекули глюкокортикоїдів є кращим субстратам для метаболізму печінковим поліпептидом 3А (CYP3A4) цитохрому P450, який і відповідає за інактивацію ФП в печінці [5].

Більша його ліпофільність підтверджується і дослідженням Johnson M, який наводить дані, що ця молекула у три рази ліпофільніша за беклометазону дипропіонат та у 300 разів за будесонід, що є одним

із факторів, які визначають значну тривалість дії даного препарату. Іншою перевагою ФП є те, що він має абсолютну спорідненість (афінність) до глюкокортикоїдних рецепторів на рівні 0,5 нмоль/л та відносну спорідненість до рецепторів, що в 3 рази вища, ніж у будесоніду. А швидкість дисоціації повільніша, ніж у інших кортикостероїдів. В результаті період напіввиведення активного стероїдно-рецепторного комплексу ФП становить >10 годин порівняно з приблизно 5 годинами для будесоніду. ФП має високу селективність до глюкокортикоїдних рецепторів з незначною активністю щодо інших стероїдних рецепторів, що значно менша за будесонід чи беклометазон [17].

Kantar A звертає увагу на те, що завдяки нижчій гідрофільності (розчинності у воді) ФП і володіє такою тривалою дією, формуючи внутрішньоклітинні депо даного препарату, які здатні повільно вивільняти молекули та викликати довготривалий протизапальний вплив на дихальні шляхи. Однак це є причиною і повільнішого початку дії даної молекули, адже середній час абсорбції для ФП складає в середньому 5-9 годин, тоді як для будесоніду цей показник складає 0,3-1,8 години [18].

ФП ефективніше, ніж беклометазону дипропіонат чи будесонід пригнічує міграцію та проліферацію Т-клітин людини, інгібує вивільнення цитокінів CD4⁺ Т-клітинами та базофілами гістаміну, послаблює експресію молекул адгезії, стимулює апоптоз запальних клітин та індукуює вивільнення клітинної антипротеази. У пацієнтів з астмою ФП зменшує кількість CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ і CD25⁺ Т-клітин, опасистих клітин та еозинофілів у біоптатах бронхів, а також пригнічує CD1a-дендритні та IgE⁺ клітини і HLA-DR [19]. Результати досліджень Olivieri D et al. показують, що навіть короткострокове лікування низькими дозами ФП зменшує запальну клітинну інфільтрацію в біоптатах бронхів та може попередити ремоделювання дихальних шляхів при легкій астмі [20].

Клінічні дослідження, які оцінювали вплив лікування на функцію легень, реактивність бронхів та частоту загострень астми показують, що ФП має щонайменше вдвічі більшу клінічну ефективність, ніж беклометазону дипропіонат та будесонід [21]. Багато досліджень показали клінічну ефективність ФП в лікуванні БА навіть у половинній дозі інших стероїдів, таких як беклометазону дипропіонат або будесонід, що робить його використання в клінічній практиці більш економічно доцільним [22].

Які є побічні ефекти використання ФП?

Звичайно, що використовуючи ІКС, як і будь-які інші лікарські препарати, завжди слід пам'ятати і про можливі їх побічні ефекти. Так, Bartkowiak-Emeryk M et al. у своїй роботі зауважують, що, незважаючи на свої переваги, використання навіть низької дози ФП (близько 200 мкг на добу) все ж призводить до незначного пригнічення функції надниркових залоз, але без клінічно-значущих змін [16].

Свої застереження щодо можливих позалегеневих ефектів ФП висловлюють і інші дослідники. Так, Spahn JD, зауважує, що терапія високими дозами ФП (більше 1000 мкг/добу) може бути пов'язана з більшим ступенем пригнічення надниркових залоз, ніж у інших ІКС, тому такий режим дозування повинен використовуватись виключно при тяжкій, погано контрольованій або стероїдозалежній астмі [23]. Storms, W W. також вказує на те, що, незважаючи на свою високу ефективність, використання ФП може викликати незначний вплив на функцію надниркових залоз або формування кісток, однак автор наголошує, що повідомлення про клінічно значуще пригнічення надниркових залоз або остеопороз відсутні [22].

Derom E et al. порівнюючи системні ефекти ФП та будесоніду також зазначив, що у високих дозах (більше 1000 мкг для ФП та більше 800 мкг для будесоніду) ознаки пригнічення надниркових залоз частіше зустрічаються саме при використанні ФП — у 34 % проти 16 % при використанні будесоніду [24].

Jarvis B, and Faulds D у своєму дослідженні встановили, що постійне використання ФП в дозі ≤500 мкг/добу добре переноситься і не викликає клінічно значущих побічних ефектів, що робить це дозування бажаним при лікуванні БА з урахуванням розвитку можливих побічних ефектів [25].

Nielsen L P та Dahl R повідомляють, що ФП значно менше знижує функцію наднирників, ніж будесонід, якщо оцінювати це на основі кількості виділеного із сечею кортизолу протягом доби — відмінність між ФП та будесонідом склала 0.60 (95% CI, 0.44–0.83; p<0.01) [26].

Погляд на проблему з урахуванням рекомендацій GINA 2025

Глобальна стратегія із лікування бронхіальної астми (GINA) у своєму щорічному стратегічному звіті 2025 року наголошує, що при загостренні БА доза ІКС повинна бути підвищена на крок вище, але не менше Кроку 4. У призначенні цієї дози ІКС перевага надається саме MART режиму лікування

(“maintenance-and-reliever therapy” — базисна терапія і симптоматична терапія одним інгалятором), що передбачає використання комбінації ІКС-формотерол (будесонід-формотерол чи беклометазон-формотерол) у якості протизапального швидкодіючого препарату. Так, допускається використання загалом 12 вдихів будесоніду/формотеролу в дозі 160/4,5 мкг протягом 24 годин (або ж еквівалентної дози беклометазону/формотеролу) для ініціального лікування загострення БА. Такий режим лікування не тільки більш зручний для пацієнта і сприяє підвищенню прихильності до лікування, але і дозволяє уникнути переходу на різні молекули ІКС, що дозволяє наростити кумулятивний ефект від використання ІКС. У пацієнтів, які потребують госпіталізації у відділення інтенсивної терапії у зв'язку із загрозливим життю загостренням БА важливим є призначення високих доз ІКС у перші 4 години після госпіталізації, якщо пацієнт ще не отримав системні кортикостероїди.

GINA 2025 також нагадує про небезпеку використання небулайзерної терапії у випадку помірного, або високого ризику COVID-19 через високий ризик передачі інфекції оточуючим пацієнта особам. Адже використання небулайзера може поширювати вірусні частинки на відстань до 1 метра. Якщо ж все таки ІКС доставляється за допомогою небулайзера через маску, то важливим є очищення шкіри навколо рота та носа одразу після інгаляції, щоб уникнути появи побічних ефектів, таких як стероїдний висип [7].

ІКС та лікування загострень ХОЗЛ

Стосовно досліджень, які б стосувались використання ІКС у лікуванні загострень ХОЗЛ, то тут даних є значно менше, адже традиційно ІКС рідше використовуються для лікування ХОЗЛ і не усі хворі на ХОЗЛ потребують постійного використання ІКС. Згідно рекомендацій GOLD Report 2025 ініціального призначення ІКС потребують лише хворі, які належать до групи Е та мають достатньо високий рівень еозинофілів в периферичній крові (≥ 300 кл/мкл). Мінімізація постійного використання ІКС пацієнтами із ХОЗЛ зумовлена не тільки переліченими вище небажаними явищами, але також і тим, що існують дані, що тривале лікування даними препаратами призводить до більшого ризику виникнення пневмонії. Так Suissa S et al. проаналізували дані медичного страхування 103 386 канадських пацієнтів із ХОЗЛ, які постійно отримували ІКС, та виявили, що протягом 4,9 років спостереження пневмонія виникла у 14 020 хворих (захворюваність 2,8/100/

рік). Припинення прийому ІКС призводило до зниження ризику розвитку пневмонії у цих хворих на 37 % [27].

Саме тому використання ІКС у хворих на ХОЗЛ повинно бути максимально оптимізованим, але це не заклик повністю відмовлятися від даної групи лікарських речовин. Адже дані сучасних досліджень доводять що ІКС володіють різними механізмами впливу на запалення в дихальних шляхах при ХОЗЛ, які традиційно вважались нечутливими до кортикостероїдів, такі як індукована бактеріями продукція макрофагами інтерлейкіну-8 та подальша мобілізація нейтрофілів, а також шляхи, чутливі до кортикостероїдів, включаючи зменшення маркерів типу 2 запалення та кількості тучних клітин [28].

Стосовно лікування загострень ХОЗЛ, то роль даних молекул важко переоцінити. Мета-аналіз проведений Hu, Han-Shuo et al. включив дані 22 клінічних досліджень (5 764 пацієнтів), які порівнювали можливість ІКС проти системних ГКС, продемонстрували, що даний шлях лікування загострень ХОЗЛ призводив до порівняного із системними препаратами покращення легеневої функції ($\text{ОФВ}_1\%$, ОФВ_1 абс.) та показників газового складу крові таких як парціальний тиск кисню (PaO_2), парціальний тиск вуглекислого газу (PaCO_2) та сатурації киснем крові (SaO_2). При цьому ризик виникнення гастроінтестинальних симптомів, гіперглікемії, психоемоційного збудження, безсоння чи підвищеного артеріального тиску був суттєво нижчим у пацієнтів, що отримували ІКС для лікування загострення ХОЗЛ [29].

Деякі дослідження продемонстрували навіть окремі переваги ІКС порівняно із ГКС. Так у роботі Gunen, H et al., автори доводять, що показники ОФВ_1 , форсованої життєвої ємності легень (ФЖЄЛ) та PaO_2 показали кращу динаміку відновлення у перші 24 години від початку лікування саме при небулайзерному шляху введення ІКС [30]. Maltais F et al. наголошують на особливому значенні ІКС у лікуванні саме загострень ХОЗЛ, що не ускладнюються кетоацидозом. Так, різниця у динаміці показників ОФВ_1 між групами пацієнтів, що отримували лікування ІКС та ГКС достовірно не відрізнялась і складала — 0,06 літра [31].

Однак варто зазначити, що усі перераховані дослідження щодо ефективності ІКС у лікуванні загострень ХОЗЛ не вивчали ефективність ФП, а стосувались виключно будесоніду. Хоча у той же час існує безліч досліджень, які доводять ефективність, безпечність та переносимість фіксованих комбінацій ФП у

складі підтримуючих препаратів, що застосовуються для лікування ХОЗЛ. Так, Kardos P et al. продемонстрували, що використання комбінації сальметеролу/флутиказону пропіонату дозволило зменшити частоту помірних та тяжких загострень у пацієнтів з тяжким ХОЗЛ на 35 % порівняно із тими, хто отримував лікування виключно бронходилататором [32]. Ferguson G T et al. довели, що флутиказону пропіонату/сальметеролу у дозі 250/50 мкг двічі на добу дозволило зменшити частоту загострень середнього та тяжкого ступеня на 30,5 % порівняно з сальметеролом та на 40 % загострень, що потребували використання системних ГКС ($p < 0,001$) [34]. Wedzicha J A et al. наводять дані про те, що пацієнти, які використовували комбінований інгалятор, який містив флутиказону пропіонат/сальметерол були більш прихильні до лікування ніж ті, хто використовував тіотропію бромід, а також мали нижчу загальну смертність [34].

Питання використання небулайзерів для доставки лікарських засобів у лікуванні загострення ХОЗЛ детально описали у своєму огляді літератури Barjaktarevic I Z та Milstone A P. Автори наголошують про переваги небулайзерного шляху введення ІКС при загостренні ХОЗЛ. Цей метод дозволяє ефективно доставити діючу речовину в дихальні шляхи пацієнта без необхідності координувати акт дихання із складними маніпуляціями із доставковим пристроєм, що часто викликає труднощі у пацієнтів із недостатньою моторикою чи порушенням координації рухів. Використання небулайзера не потребує від пацієнта значної сили вдиху, тобто може використовуватись у важких хворих із слабким інспіраторним потоком. У той же час питання економічної доцільності використання небулайзерів порівняно з іншими доставковими пристроями для лікування хворих із загостренням ХОЗЛ є дискусійним, адже існують дослідження, які вказують як на економічну перевагу небулайзерної терапії, так і навпаки, демонструють, що даний метод є більш економічно затратним для закладів охорони здоров'я [35].

Саме тому, потрібно більше добре спланованих проспективних досліджень які б детально вивчали як ефективність окремих ІКС у небулайзерній терапії загострень ХОЗЛ, так і для визначення оптимальної дози небулайзерних ІКС.

Погляд на проблему з урахуванням рекомендацій GOLD Report 2025

Хоча Глобальна стратегія із профілактики, діагностики та лікування ХОЗЛ у своєму звіті за 2025

рік (GOLD Report 2025) і описує ключову роль системних ГКС у лікуванні загострень ХОЗЛ, але також наголошує і на небезпеках, пов'язаних із використанням цих препаратів. GOLD зазначає, що є докази того, що небулайзерний шлях введення ІКС може слугувати дієвою альтернативою використання системних ГКС у деяких пацієнтів із загостренням ХОЗЛ. А використання системних ГКС повинно бути обмежено лише клінічно важкими загостреннями ХОЗЛ [6].

Висновки

1. Незважаючи на значну кількість досліджень, які вивчають використання ІКС у лікуванні загострень БА та ХОЗЛ, досі ведуться наукові дискусії що до того, який із препаратів цієї групи є найкращим. Кожна із семи молекул ІКС має свої фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості, які можна використати у конкретній клінічній ситуації.

2. ФП є добре вивченою молекулою ІКС, яка використовуються як у складі фіксованих комбінацій із бронходилататорами, так і окремо як розчин для небулайзера. ФП притаманна висока ліпофільність висока спорідненість і специфічність до кортикостероїдних рецепторів, значна місцева судинозвужувальна і протизапальна активність.

3. Опубліковано достатньо досліджень, які доводять ефективність використання ФП у лікуванні загострень БА, яка часто співставна із клінічними ефектами системних ГКС (включаючи вплив на медіатори запалення, легеневу функцію, симптоми захворювання). При цьому кількість побічних явищ є суттєво меншою, ніж при використанні системних ГКС. Одна варто зазначити, що існують дослідження, які вказують на незначне (клінічно незначуще) пригнічення функції наднирників, особливо при тривалому використанні високих доз ФП.

4. Наявні дослідження мало вивчали роль ФП у лікуванні загострень ХОЗЛ і більше фокусувались на вивченні інших ІКС та довели їх значну ефективність та безпечність. Зважаючи на наявні докази, можна стверджувати, що небулайзерний шлях введення ІКС може слугувати дієвою альтернативою використанню системних ГКС у деяких пацієнтів із загостренням ХОЗЛ. Саме тому пульмонологічна спільнота потребує сучасних досліджень, спрямованих на вивчення ефективності ФП у складі небулайзерної терапії загострень ХОЗЛ.

THE ROLE OF FLUTICASONE PROPIONATE IN THE MANAGEMENT OF ACUTE EXACERBATIONS OF BRONCHIAL ASTHMA AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

V. L. Poberezhets

Vinnitsia National Medical University named after M. I. Pirogov, Vinnitsia, Ukraine

Abstract. Management of acute exacerbations of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) still is a serious challenge for modern medicine, given the significant adverse health consequences for patients in both the short and long term. Physicians have access to a wide range of inhaled corticosteroids (ICS) for the treatment of acute exacerbations, but the wide variety of these molecules does not make it easy for practitioners to choose in each clinical case.

Objective: To summarize current data on the use of fluticasone propionate in the management of acute exacerbation of asthma and COPD.

Results: Fluticasone propionate (FP) is an inhaled corticosteroid used in the treatment of asthma and COPD. Due to its high lipophilicity, high affinity and specificity for corticosteroid receptors, FP has high local vasoconstriction and anti-inflammatory activity. The anti-inflammatory activity is realised by inhibiting the migration and proliferation of T-lymphocytes, inhibiting the release of cytokines by CD4+ T cells and histamine by basophils, reducing the expression of adhesion molecules, stimulating the apoptosis of inflammatory cells and inducing the release of cellular antiprotease. FP has shown its effectiveness in the treatment of asthma exacerbations, which is often comparable to the effectiveness of systemic corticosteroids, but is not accompanied by the same number of side effects of oral corticosteroids. FP also has great potential for the treatment of COPD exacerbations, because in addition to the usual ways of reducing inflammation in the airways, it has the ability to affect the so-called "corticosteroid-insensitive" mechanisms, such as reducing bacteria-induced production of interleukin-8 by macrophages and subsequent neutrophil recruitment. The nebulizer route of delivery of FP during exacerbation effectively delivers it to the respiratory tract even in weakened patients with reduced inspiratory strength or insufficient motor skills or impaired coordination.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, corticosteroids, fluticasone propionate.

Конфлікт інтересів. Відсутній.

Джерела фінансування. Це дослідження не отримало жодної фінансової підтримки.

Conflict of interests. None.

Funding. Study did not receive any financial support.

REFERENCES

- Hodgens A, Sharman T. Corticosteroids. In: StatPearls. StatPearls Publishing; 2025. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554612/> (last accessed 28.07.2025).
- Buchman AL. Side effects of corticosteroid therapy. J Clin Gastroenterol. 2001;33(4):289-94. doi: 10.1097/00004836-200110000-00006.
- Noetzelin S, Breville G, Seebach JD, Gastaldi G. Short-term glucocorticoid-related side effects and adverse reactions: a narrative review and practical approach. Swiss Med Wkly. 2022;152:w30088. doi:10.4414/sm.w.2022.w30088.
- Waljee AK, Rogers MAM, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. BMJ. 2017;357:j1415. <https://doi.org/10.1136/bmj.j1415>.
- Daley-Yates PT. Inhaled corticosteroids: potency, dose equivalence and therapeutic index. Br J Clin Pharmacol. 2015;80(3). <https://doi.org/10.1111/bcp.12637>.
- 2025 GOLD Report. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Available from: <https://goldcopd.org/2025-gold-report/> (last accessed 28.07.2025).
- 2025 GINA Strategy Report. Global Initiative for Asthma - GINA. Available from: <https://ginasthma.org/2025-gina-strategy-report/> (last accessed 28.07.2025).
- Demirca BP, Cagan H, Kiykim A, et al. Nebulized fluticasone propionate, a viable alternative to systemic route in the management of childhood moderate asthma attack: A double-blind, double-dummy study. Respir Med. 2015;109(9):1120-1125. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2015.07.007>.
- Manjra AI, Price J, Lenney W, Hughes S, Barnacle H. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. Respir Med. 2000;94(12):1206-14. <https://doi.org/10.1053/rmed.2000.0952>.
- Ancheta VA, et al. Comparison of inhaled fluticasone propionate versus intravenous hydrocortisone in the treatment of severe asthma exacerbation in children aged 6–18 years. Chest. 2008;134(4):24S. DOI: 10.1378/chest.134.4_MeetingAbstracts.s24002.
- Kumar SD, Brieve JL, Danta I, Wanner A. Transient effect of inhaled fluticasone on airway mucosal blood flow in subjects with and without asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(3 Pt 1):918-21. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.3.9904106>.
- Brieve JL, Danta I, Wanner A. Effect of an inhaled glucocorticosteroid on airway mucosal blood flow in mild asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2000;161(1):293-296. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.1.9905068>.
- Mendes ES, Pereira A, Danta I, Duncan RC, Wanner A. Comparative bronchial vasoconstrictive efficacy of inhaled glucocorticosteroids. Eur Respir J. 2003;21(6):989-993. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00072402>.
- Di Franco A, Bacci E, Bartoli ML, et al. Inhaled fluticasone propionate is effective as well as oral prednisone in reducing sputum eosinophilia during exacerbations of asthma which do not require hospitalization. Pulm Pharmacol Ther. 2006;19(5):353-360. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2005.09.003>.
- Schuh S, Reisman J, Alshehri M, et al. A comparison of inhaled fluticasone and oral prednisone for children with severe acute asthma. N Engl J Med. 2000;343(10):689-694. doi:10.1056/NEJM200009073431003.
- Bartkowiak-Emeryk M, Breborowicz A, Emeryk A, et al. [Effectiveness and safety of fluticasone propionate in therapy of children suffering from asthma. Part I. Mechanisms of actions and clinical effectiveness of treatment in children with asthma]. Pol Merkuri Lekarski. 2004;17 Suppl 2:5-10.
- Johnson M. Development of fluticasone propionate and comparison with other inhaled corticosteroids. J Allergy Clin Immunol. 1998;101(4 Pt 2):S434-439. [https://doi.org/10.1016/S0091-6749\(98\)70155-1](https://doi.org/10.1016/S0091-6749(98)70155-1).
- Kantar A. What makes flunisolide different among inhaled corticosteroids used for nebulization: a close look at the role of aqueous solubility. Multidiscip Respir Med. 2021;16(1):719. doi:10.4081/mrm.2021.719.

19. Johnson M. The anti-inflammatory profile of fluticasone propionate. *Allergy*. 1995;50(23 Suppl):11-14. doi:10.1111/j.1398-9995.1995.tb02735.x.
20. Olivieri D, Chetta A, Del Donno M, et al. Effect of short-term treatment with low-dose inhaled fluticasone propionate on airway inflammation and remodeling in mild asthma: a placebo-controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(6):1864-1871. https://doi.org/10.1164/ajrccm.155.6.9196087.
21. Fuller R, Johnson M, Bye A. Fluticasone propionate--an update on preclinical and clinical experience. *Respir Med*. 1995;89 Suppl A:3-18. https://doi.org/10.1016/0954-6111(95)90259-7.
22. Storms WW. Risk-benefit assessment of fluticasone propionate in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *J Asthma*. 1998;35(4):313-336. https://doi.org/10.3109/02770909809075665.
23. Spahn JD. Is fluticasone propionate superior to the other available inhaled steroids? *J Asthma*. 1998;35(4):307-311. https://doi.org/10.3109/02770909809075664.
24. Derom E, Van Schoor J, Verhaeghe W, Vincken W, Pauwels R. Systemic effects of inhaled fluticasone propionate and budesonide in adult patients with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(1):157-161. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.1.9805106.
25. Jarvis B, Faulds D. Inhaled fluticasone propionate: a review of its therapeutic efficacy at dosages < or = 500 microg/day in adults and adolescents with mild to moderate asthma. *Drugs*. 1999;57(5):769-803. https://doi.org/10.2165/00003495-199957050-00016.
26. Nielsen LP, Dahl R. Therapeutic ratio of inhaled corticosteroids in adult asthma. A dose-range comparison between fluticasone propionate and budesonide, measuring their effect on bronchial hyperresponsiveness and adrenal cortex function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2053-2057. https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.9912072.
27. Suissa S, Coulombe J, Ernst P. Discontinuation of Inhaled Corticosteroids in COPD and the Risk Reduction of Pneumonia. *Chest*. 2015;148(5):1177-1183. https://doi.org/10.1378/chest.15-0627.
28. Lea S, Higham A, Beech A, Singh D. How inhaled corticosteroids target inflammation in COPD. *Eur Respir Rev*. 2023;32(170):230084. doi:10.1183/16000617.0084-2023.
29. Hu HS, Wang Z, Zhao LM, Liu XD. Nebulized corticosteroids versus systemic corticosteroids for patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review and meta-analysis comparing the benefits and harms reported by observational studies and randomized controlled trials. *Front Pharmacol*. 2022;13:966637. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.966637.
30. Gunen H, Hacieviyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, In E. The role of nebulised budesonide in the treatment of exacerbations of COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(4):660-667. https://doi.org/10.1183/09031936.00073506.
31. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):698-703. https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.5.2109093.
32. Kardos P, Wencker M, Glaab T, Vogelmeier C. Impact of salmeterol/fluticasone propionate versus salmeterol on exacerbations in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):144-149. https://doi.org/10.1164/rccm.200602-244OC.
33. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 microg) or salmeterol (50 microg) on COPD exacerbations. *Respir Med*. 2008;102(8):1099-1108. https://doi.org/10.1016/j.rmed.2008.04.019.
34. Wedzicha JA, Calverley PMA, Seemungal TA, et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):19-26. https://doi.org/10.1164/rccm.200707-973OC.
35. Barjaktarevic IZ, Milstone AP. Nebulized Therapies in COPD: Past, Present, and the Future. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1665-1677. https://doi.org/10.2147/COPD.S252435.

Цитування: Побережець ВЛ. Місце флутиказону пропіонату в лікуванні загострень бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень. *Астма та алергія*. 2025;24(4):45–52. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-4-45-52.

Cited: Poberezhets VL. The role of fluticasone propionate in the management of acute exacerbation of bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Asthma and allergy (Ukraine)*. 2025;24(4):45–52. DOI: 10.31655/2307-3373-2025-24-4-45-52. Ukrainian.

Відомості про авторів

В. Л. Побережець*

Доктор філософії, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, кафедра пропедевтики внутрішньої медицини вул. Хмельницьке шосе, 96, 20129, м. Вінниця, Україна;
Тел.: 38093-795-77-53,
E-mail: poberezhets_vitalii@vnmu.edu.ua
ORCID ID : https://orcid.org/0000-0003-2581-824X

Information about authors

V. L. Poberezhets

MD, PhD, Assistant Professor, Department of Propedeutics of Internal Medicine, National Pirogov Memorial University, Vinnytsya.
Khmelnyske highway street 96, 20129, Vinnytsia, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 03.09.2025 р.

Після доопрацювання / Revised: 28.11.2025 р.

Прийнято до друку / Accepted: 08.12.2025 р.