

Формотерол (Атимос) в виде дозированного аэрозольного ингалятора: исследование эффективности и безопасности у больных бронхиальной астмой

Н.Н. Мещерякова, А.С. Белевский
от лица исследовательской группы

Бронхиальная астма (БА) является хроническим заболеванием, при котором больные получают пожизненную терапию, поэтому рациональный выбор терапии и организация ведения пациентов очень важны для достижения и поддержания контроля над клиническими проявлениями заболевания.

Лекарственные средства для лечения БА подразделяют на препараты для поддерживающей терапии и препараты для облегчения симптомов (неотложной помощи). **Препараты для поддерживающей терапии** принимаются регулярно и длительно с целью обеспечения контроля над клиническими проявлениями БА. К этой группе относятся ингаляционные и системные глюкокортикостероиды, антилейкотриеновые препараты, ингаляционные β_2 -агонисты длительного действия (β_2 -АДД) в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС), теофиллины замедленного высвобождения, кромоны, моноклональные антитела к иммуноглобулинам класса E.

Ингаляционные β_2 -АДД (формотерол и салметерол) наиболее эффективны в комбинации с ИГКС. Назначение такой комбинированной терапии служит предпочтительным методом лечения больных, у которых применение средних доз ИГКС не позволяет достигнуть контроля БА. Добавление ингаляционных β_2 -АДД к регулярной терапии ИГКС уменьшает выраженность дневных и ночных симптомов БА, улучшает функцию внешнего дыхания, снижает потребность в β_2 -агонистах короткого действия и количество обострений, тем самым позволяя достичь контроля БА у большего числа больных [1].

При БА наиболее предпочтителен ингаляционный путь доставки лекарственных веществ. Факторами, исключи-

тельно важными для достижения и поддержания контроля БА, служат характеристики **ингаляционного устройства**. В частности, формотерол ранее был доступен только в виде **дозированного порошкового ингалятора** (ДПИ). Эти ингаляционные устройства имеют как положительные, так и отрицательные свойства (например, часть ДПИ активируется только при большой скорости вдоха, которую не могут развить пациенты с тяжелой обструкцией).

В **дозированных аэрозольных ингаляторах** (ДАИ) пропеллентом ранее служил фреон (хлорфторуглерод – ХФУ), который, помимо повреждающего действия на озоновый слой атмосферы, вызывал ряд проблем и при ингаляции. Так, при использовании ДАИ с пропеллентом ХФУ струя аэрозоля имеет большую скорость и низкую температуру (около -30°C), что может вызывать при контакте с мягким небом рефлекторное прерывание вдоха и кашель (“эффект холодного фреона”) [2]. Лекарственное вещество в ДАИ с ХФУ содержится в виде суспензии, и, чтобы разбить агрегаты частиц, ингалятор необходимо встряхивать перед применением. Кроме того, для ДАИ с ХФУ характерна непредсказуемая флюктуация отмеренной дозы лекарства (особенно ближе к концу срока службы). Всё это снижает эффективность дозирования лекарственных препаратов [3].

Технология Модулит

Разработка бесфреоновых ДАИ на основе гидрофторалканов (ГФА) оказалась непростой задачей из-за различий физико-химических свойств пропеллентов ХФУ и ГФА. Лекарственные вещества в ДАИ с ГФА содержатся в виде растворов, что изменило характеристики аэрозоля и потребовало в ряде случаев (например, при использовании технологии QVAR) пересмотра используемых доз.

Технологией, направленной на совершенствование безопасности и эффективности ингаляционного лечения с помощью ДАИ с ГФА, стала инновационная технология Модулит, разработанная компанией Кьези (Chiesi Pharmaceuticals). Эта технология позволяет создавать требуемый размер частиц генерируемого аэрозоля и добиваться стабильного дозирования лекарства. Клиническая

Наталья Николаевна Мещерякова – канд. мед. наук, ст. научн. сотр. лаборатории гуманистических исследований НИИ пульмонологии Росздрава;

Андрей Станиславович Белевский – профессор, кафедра пульмонологии ФУВ РГМУ от лица исследовательской группы (Асадуллина Р.Р., Волкова Н.Е., Генералова М.Г., Грохольская Л.В., Денисова Т.В., Корнева Л.И., Пешкова О.А., Попова Ю.Н., Потапова И.В., Шишканова Е.А., Шмелева Н.М.).

эффективность и переносимость зависят от количества активного вещества, которое достигает мелких дыхательных путей. В свою очередь, это определяется размером частиц и скоростью аэрозольного облака на выходе из ДАИ, а также правильностью выполнения маневра.

Технология Модулит позволяет достигать оптимальных характеристик аэрозоля, образуемого ДАИ на основе ГФА, путем тонкой подстройки параметров самого ингаляционного устройства и содержащегося в нем раствора. К таким параметрам относятся: геометрия устья активатора, нелетучие компоненты в составе раствора, объем отмеренного раствора и давление пропеллента. Технология Модулит позволяет разработать ДАИ с ГФА для разных лекарственных препаратов, в которых аэрозоль будет удовлетворять различным заданным условиям [4]. Это в сочетании с тщательной проработкой клапана ингалятора для обеспечения стабильности дозирования создало возможности для оптимального перевода ряда препаратов на основе ХФУ на бесфреоновые ДАИ.

В виде ДАИ с технологией Модулит выпускаются ИГКС беклометазона дипропионат (Кленил) и β_2 -агонист длительного действия **формотерол (Атимос)** [5, 6]. В ДАИ, созданных на основе технологии Модулит, основная доля аэрозоля приходится на респирабельные частицы размером 1,1–4,7 мкм, которые попадают в мелкие дыхательные пути, в отличие от фреонсодержащих ДАИ, где основная масса частиц из-за большего размера оседает в верхних дыхательных путях [7, 8].

Нами было проведено исследование, в котором у больных БА сравнивалась эффективность применения формотерола в виде ДАИ,

созданных на основе технологии Модулит (Атимос), и формотерола в виде ДПИ (Форадил). Оба β_2 -АДД использовались в сочетании с ИГКС, а в группе контроля применяли ИГКС с β_2 -агонистами короткого действия. Кроме того, изучалась безопасность данных препаратов в отно-

АТИМОС

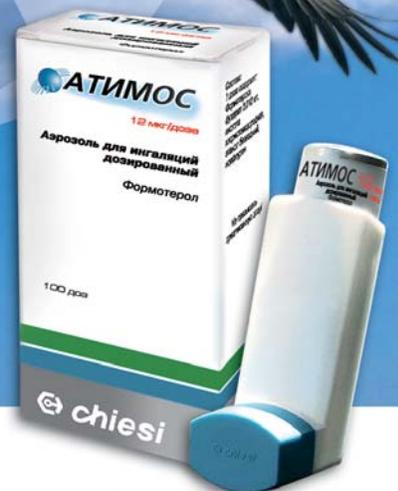
формотерол 12 мкг/доза; 100 доз
 β_2 -агонист длительного действия

ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ И ХОБЛ

ЕДИНСТВЕННЫЙ ФОРМОТЕРОЛ
в виде дозированного
аэрозольного
ингалятора

Свобода дыхания!

- действует быстро и эффективно
- прост и удобен в использовании



ООО "КЪЕЗИ Фармасьютикалс"
101509, г. Москва, ул. Лесная, д. 43, офис 701
Тел.: (495) 967 12 12, факс: (495) 967 12 11

Таблица 1. Характеристики групп

Группа	Терапия	n	Возраст, годы	Длительность БА, годы
I	ИГКС + β_2 -агонисты короткого действия	26	50,6 ± 12,8	14,9 ± 10,2
II	ИГКС + формотерол ДПИ	23	56,7 ± 11,8	17,04 ± 10,6
III	ИГКС + формотерол ДАИ-Модулит	27	51,6 ± 13,8	16,6 ± 11,6

шении влияния на сердечно-сосудистую систему и метаболические показатели.

Материал и методы

В это рандомизированное сравнительное проспективное исследование включали пациентов в возрасте 18–70 лет с неконтролируемой или не полностью контролируемой БА (согласно критериям GINA 2006), имеющих сочетанную патологию: ишемическую болезнь сердца (без перенесенного инфаркта миокарда и нарушений ритма сердца), гипертоническую болезнь 1–2 степени тяжести и/или сахарный диабет (без потребности в инсулине).

После включения в исследование и 2-недельного вводного периода больных рандомизировали на три группы (табл. 1), в которых пациенты получали в сочетании с ИГКС (дозу определяли согласно тяжести заболевания) β_2 -агонисты короткого действия (без применения β_2 -АДД), формотерол ДПИ или формотерол ДАИ-Модулит (Атимос) в дозе 24 мкг/сут. Лечебный период продолжался 2 мес.

Перед началом лечения, через 1 и 2 мес терапии проводили спирометрию, исследование качества жизни (КЖ) больных по специализированному вопроснику AQLQ, а также оценивали показатели безопасности: артериальное давление, частоту сердечных сокращений, параметры ЭКГ с измерением длительности интервала QT, концентрацию

глюкозы в плазме крови. На дополнительном визите через 14 дней лечения контролировали клиническое состояние пациентов и оценивали наличие побочных эффектов.

Результаты исследования

Терапевтические группы были сопоставимы по возрасту, длительности и тяжести заболевания (см. табл. 1).

В результате лечения в течение 2 мес во всех группах с высокой достоверностью ($p < 0,0001$) улучшились показатели **качества жизни** по всем критериям (рис. 1 и 2). В I группе, получавшей терапию ИГКС с β_2 -агонистами короткого действия, отмечается наибольший прирост критерия самочувствия (2 балла). Возможно, это связано с тем, что пациенты находились под контролем врача в течение 2 мес. В группе формотерола ДПИ также наиболее выражено увеличение критерия самочувствия (сопоставимо с I группой) и на 2,2 балла увеличился критерий эмоциональной сферы, что говорит об улучшении контроля БА при применении β_2 -АДД. В группе, получавшей формотерол ДАИ (Атимос), улучшились все критерии КЖ, причем их динамика была больше, чем в I и II группах, что говорит о высокой приверженности пациентов к ДАИ. Наибольший прирост продемонстрировали критерии самочувствия (2,8 балла) и эмоциональной сферы (2,6 балла).

Функциональные показатели легких – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) и пиковая скорость выдоха (ПСВ) – также достоверно улучшились во всех трех группах (рис. 3). Прирост ФЖЕЛ, ОФВ₁ и ПСВ в обеих группах, получавших формотерол, был несколько выше, чем при терапии ИГКС и β_2 -агонистами короткого действия. Между собой формотерол ДПИ (Форадил) и формотерол ДАИ (Атимос) по влиянию на спирометрические показатели не различались.

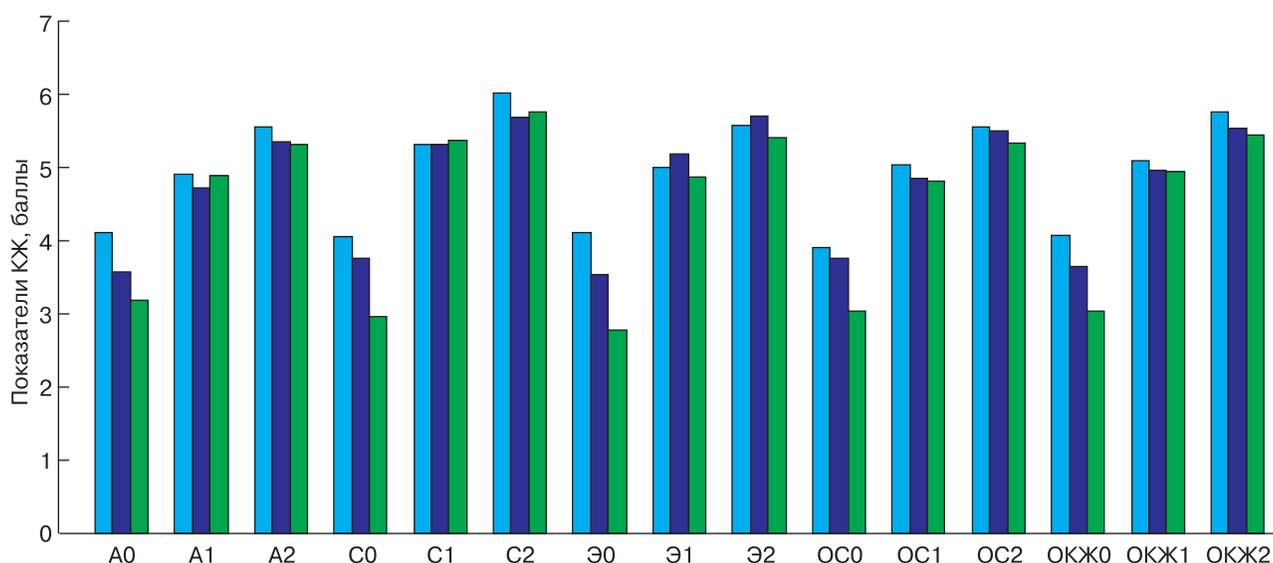


Рис. 1. Изменение показателей КЖ по вопроснику AQLQ в группах на фоне терапии. А – активность, С – симптоматика, Э – эмоциональная сфера, ОС – окружающая среда (степень толерантности больного к факторам окружающей среды), ОКЖ – общее качество жизни; 0 – исходно, 1 – через 1 мес, 2 – через 2 мес. Все изменения достоверны, $p < 0,0001$.

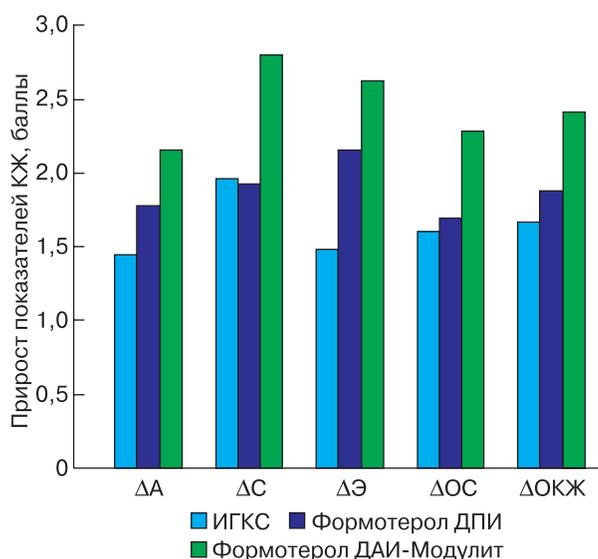


Рис. 2. Прирост показателей КЖ по вопроснику AQLQ в группах через 2 мес терапии по сравнению с исходным уровнем. Обозначения см. в подписи к рис. 1.

Отрицательной динамики клинических **показателей безопасности** (артериальное давление, частота сердечных сокращений, нарушения ритма сердца) или других нежелательных эффектов не было обнаружено ни в одной из групп. Длительность интервала QT и средние показатели гликемии на фоне приема β_2 -АДД (как формотерола ДПИ, так и формотерола ДАИ-Модулит) также не претерпели достоверных изменений (табл. 2).

Заключение

Форма доставки формотерола в виде ДАИ с использованием технологии Модулит (Атимос) по эффективности сопоставима с формотеролом в виде ДПИ (Форадил). Учи-

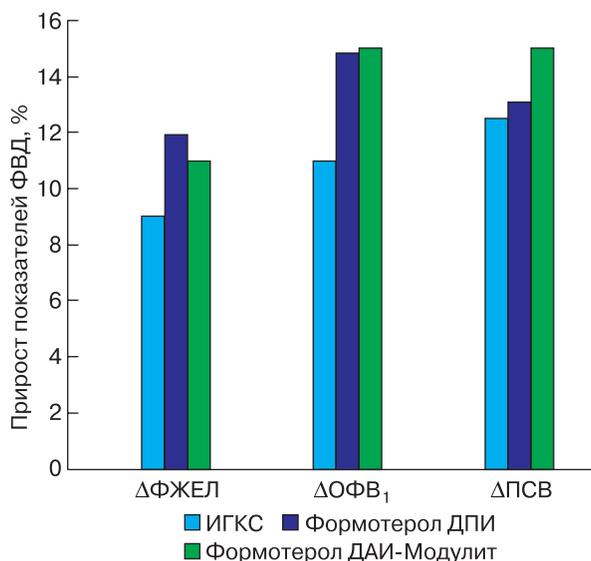


Рис. 3. Прирост функциональных показателей в группах через 2 мес терапии по сравнению с исходным уровнем. Все изменения достоверны, $p < 0,05$.

таявая значимое улучшение по оценочным критериям качества жизни в группе больных, получавших Атимос, можно говорить о том, что формотерол ДАИ-Модулит является эффективным и удобным, в том числе и с точки зрения пациента, препаратом, что повышает приверженность к терапии. Использование формотерола в терапевтических дозах (24 мкг в сутки) не вызывает значимых отрицательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой и эндокринной систем даже у пациентов с умеренной сопутствующей патологией этих систем. Появление формотерола в виде ДАИ, созданного по технологии Модулит (Атимос), расширяет возможности врача по подбору оптимальной лекарственной терапии для конкретного пациента.

Таблица 2. Динамика показателей безопасности на фоне лечения

Группа	Длительность интервала QT, с		Концентрация глюкозы в плазме крови, ммоль/л	
	исходно	через 2 мес*	исходно	через 2 мес*
I	0,35 ± 0,03	0,35 ± 0,04	4,97	4,81
II	0,36 ± 0,03	0,35 ± 0,03	5,07	6,07
III	0,33 ± 0,07	0,32 ± 0,09	4,90	4,26

* Все изменения недостоверны по сравнению с исходными значениями, $p > 0,05$.

Список литературы

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2007. С. 43.
2. Латышева Т.В., Романова О.В. // Клин. фармакол. тер. 2003. № 12 (5). С. 1.
3. Tansey I. // Br. J. Clin. Pract. Suppl. 1997. V. 89. P. 22.
4. Ganderton D. et al. // Respir. Med. 2002. V. 96. P. S3-S8.
5. Bousquet J., Cantini L. // Respir. Med. 2002. V. 96. P. S17-S27.
6. Vastagh E. et al. // Respir. Med. 2003. V. 97. P. S20-S28.
7. June D. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 4. № 41. P. 32.
8. Woodcock A. et al. // Respir. Med. 2002. V. 96. Suppl. D. P. 9. ●