

Новая ингаляционная форма формотерола (Атимос): первый опыт клинического применения

С.Ю. Чикина

Эффективность любого ингаляционного лекарственного препарата определяется не только его фармакодинамическими свойствами, но и в неменьшей степени правильностью использования ингаляционного устройства. Сегодня существует большое разнообразие **систем ингаляционной доставки**:

- аэрозольные ингаляторы (ДАИ);
- сочетание ДАИ со спейсером (в том числе встроенным);
- активируемые вдохом ДАИ;
- дозированные порошковые ингаляторы (ДПИ);
- небулайзеры.

Каждая ингаляционная система имеет свои преимущества и недостатки, которые влияют на технику ингаляции пациентов и, следовательно, на эффективность лечения. Как показано во многих исследованиях, терапевтическая эффективность препарата и частота нежелательных явлений при условии правильной техники ингаляции в большинстве случаев не зависят от вида ингаляционного устройства [1, 2]. Среди всех ингаляционных устройств ДАИ являются самыми старыми, а техника их использования, требующая синхронизации вдоха с нажатием на ингалятор, сложна для многих больных. Даже после тщательного обучения только 79% больных корректно используют ДАИ, что значительно меньше, чем при применении других типов ингаляторов [3]. С другой стороны, новые виды ингаляторов хотя и удобнее в использовании, но отличаются более высокой стоимостью; кроме того, ак-

тивация некоторых ДПИ требует достаточно большого дыхательного усилия, что проблематично для тяжелых больных [4]. Таким образом, несмотря на всё многообразие ингаляционных устройств, ДАИ не утратили своей актуальности, оставаясь самыми дешевыми и наиболее часто используемыми ингаляторами [5]. Именно поэтому оптимизация доставки лекарственных препаратов с помощью ДАИ является важной проблемой.

Несколько лет назад компания Chiesi Farmaceutici S.p.A. (Италия) разработала новую технологию производства ДАИ под названием **Модулит**. Необходимость такой технологии была продиктована переводом больных с ингаляторов, содержащих в качестве пропеллента **хлорфторуглерод** (ХФУ, фреон), на бесфреоновые ингаляторы, где пропеллентом служат **гидрофторалканы** (ГФА). Замена пропеллента меняет такие важные физико-химические свойства аэрозоля, как размер и дисперсность частиц, скорость потока, стабильность суспензии и т.д., что при использовании высокоактивных лекарственных веществ, дозируемых в микрограммах, становится крайне значимым [6]. Технология Модулит изменяет свойства аэрозольного облака, генерируемого ингалятором с ГФА, в соответствии с заданными условиями таким образом, что количество лекарственного препарата в одной ингаляционной дозе и распределение аэрозоля в дыхательных путях остаются такими же, как и в прежних фреонсодержащих ингаляторах. Это достигается с помощью подбора объема пропеллента, соотношения его различных компонентов, в том числе и нелетучих, геометрии выход-

ного отверстия ингалятора, давления внутри баллончика и т.д. [7]. В ряде стран Европы уже используются беклометазона дипропионат и будесонид в виде ДАИ-Модулит.

В 2004 г. были опубликованы первые результаты клинического исследования бронхопротективных и бронходилатирующих свойств, а также фармакокинетических характеристик β_2 -агониста длительного действия **формотерола в виде ДАИ-Модулит** в сравнении с формотеролом в виде ДПИ Аэролайзер и фреонсодержащего ДАИ [8]. В этом рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом перекрестном исследовании, проведенном в Великобритании, участвовали 38 больных со стабильной легкой и среднетяжелой **бронхиальной астмой** (БА). Критериями включения были объем форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $\geq 70\%$ от должного, наличие бронхиальной гиперреактивности, подтвержденной в провокационном тесте с метахолином, отсутствие обострений БА и респираторных инфекций в предшествующие исследованию 4 нед, стаж курения не более 20 лет. Включенные в исследование больные получали постоянные дозы ингаляционных глюкокортикостероидов, которые не менялись в течение 4 нед до исследования. Бронходилататоры короткого действия были отменены за 6 ч, длительно-го действия – за 48 ч до начала исследования.

На каждом из визитов пациенты последовательно получали по 1 ингаляции препарата (формотерола или плацебо) через ДАИ-ГФА (технология Модулит), затем через ДАИ-ХФУ и, наконец, через ДПИ Аэролайзер с 30-се-

Светлана Юрьевна Чикина – канд. мед. наук, ст. научный сотрудник НИИ пульмонологии Росздрава.

кундным интервалом между ингаляциями. На первых 3 визитах ингалировали 1 дозу формотерола (12 мкг) в одной из исследуемых форм и 2 дозы плацебо, на 4-м визите – 3 дозы плацебо. Мониторировали артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), функцию внешнего дыхания, бронхиальную гиперреактивность в провокационном тесте с метахолином, сывороточные уровни

калия и глюкозы как отражение системного воздействия препаратов и параметры фармакокинетики.

Профили концентрации формотерола в плазме крови и его максимальная концентрация были сравнимы у ДПИ, ДАИ-ХФУ и ДАИ-ГФА, однако время достижения максимальной концентрации было незначительно больше ($p > 0,05$) для формотерола в виде ДПИ по сравнению с формоте-

ролом в виде ДАИ-ГФА и ДАИ-ХФУ, которые не различались между собой по этому показателю. Авторы объяснили это тем, что формотерол в ДАИ-ГФА и ДАИ-ХФУ представляет собой раствор, тогда как в ДПИ формотерол содержится в виде порошка и после попадания в дыхательные пути должен сначала раствориться и только затем абсорбируется. Впрочем, это различие не повлияло на фармакодинамику и клиническую эффективность формотерола.

Независимо от типа ингаляционного устройства формотерол значительно снижал бронхиальную гиперреактивность по сравнению с плацебо, что подтверждало его бронхопротективные свойства, выраженные в одинаковой степени при ингаляции из ДАИ-ХФУ, ДАИ-ГФА и ДПИ. Все три ингалятора вызвали отчетливую бронходилатацию по сравнению с плацебо ($p \leq 0,05$) без существенных различий между собой.

Формотерол во всех ингаляционных системах хорошо переносился и не вызывал значительных изменений ЧСС, АД и концентрации калия в сыворотке крови. Наблюдавшиеся редкие нежелательные эффекты (тошнота, боль в эпигастрии) были слабо выражены и не требовали прекращения исследования.

Таким образом, результаты исследования доказали, что разовая ингаляция формотерола в виде нового ДАИ-ГФА (Модулит) по своему бронхопротективному и бронходилатирующему эффектам, а также по показателям переносимости и фармакокинетическим характеристикам практически не отличается от разовой ингаляции формотерола из ДАИ-ХФУ и ДПИ.

В 2005 г. группа французских ученых более подробно изучала **фармакологию формотерола в виде ДАИ-ГФА (Модулит)** в сравнении с формотеролом в виде ДПИ и с плацебо (пе-

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

рекрестное исследование) [9]. Сравнение препаратов проводили по следующим параметрам: скорости наступления клинически значимой бронходилатации (время увеличения $ОФВ_1$ на 12% либо на 200 мл по отношению к исходным значениям), максимальной эффективности (разница между максимальным и исходным $ОФВ_1$) и длительности клинически значимого бронходилатационного эффекта (отрезок времени, после которого постбронходилатационный $ОФВ_1$ снижается до уровня, превышающего исходный менее чем на 12% или 200 мл). Помимо этого, оценивали безопасность новой ингаляционной формы формотерола по изменениям ЧСС, систолического и диастолического АД, показателей электрокардиограммы, концентрации калия и глюкозы в крови. В исследование было включено 49 некурящих больных БА (возраст 17–80 лет, в среднем 35,8 года) с $ОФВ_1$ 50–80% от должного. Условиями включения были также стабильное состояние в течение 4 нед и обратимость бронхиальной обструкции в бронходилатационном тесте с приростом $ОФВ_1 \geq 12\%$ или ≥ 200 мл.

После однократной ингаляции 12 мкг формотерола из ДАИ-ГФА (Модулит) $ОФВ_1$ значительно возрастал по сравнению с плацебо. Это улучшение легочной функции было сопоставимо с таковым после ингаляции формотерола из ДПИ. Увеличение на 12% и более (или на 200 мл и более) в течение 12 ч после однократной ингаляции формотерола произошло у 37 человек при использовании ДАИ-ГФА и у 40 – при применении ДПИ. Среднее время до наступления бронхорасширяющего эффекта составило при использовании ДАИ-ГФА 5 мин, а при использовании ДПИ – 7,5 мин. Максимальный бронходилатационный эффект формотерола был одинаково выражен при применении обоих ингаляторов: прирост $ОФВ_1$ в среднем составил 24,3% от исходного уровня для ДАИ-ГФА и 24,1% для

ДПИ. Клинически значимый бронходилатационный эффект сохранялся дольше у больных, использовавших ДАИ-ГФА, чем у больных, ингалировавших формотерол в виде порошка (улучшение легочной функции сохранялось в течение 12 ч у 51 и 33% больных).

Нежелательные эффекты наблюдались у 6 больных из группы плацебо, 9 больных из группы ДАИ-ГФА и 8 больных, использовавших ДПИ. Наиболее часто возникали сухость во рту и головная боль. Никто из пациентов не жаловался на тремор рук, кожные аллергические реакции, тошноту, бессонницу или мышечные судороги. Большинство нежелательных эффектов имели легкую или среднюю степень выраженности, а серьезных нежелательных эффектов не зарегистрировано.

Таким образом, это исследование еще раз подтвердило клиническую эффективность у больных БА однократной ингаляции 12 мкг формотерола в виде ДАИ-ГФА (Модулит), которая по выраженности бронхорасширяющего эффекта была эквивалентна такой же дозе формотерола в виде ДПИ. Представляется интересным тот факт, что бронходилатационный эффект формотерола с технологией Модулит наступал быстрее и продолжался дольше, чем у формотерола в виде ДПИ. Эти характеристики новой ингаляционной формы препарата могут оказаться весьма полезными в клиническом отношении. Показана хорошая переносимость новой формы формотерола и отсутствие серьезных нежелательных эффектов.

В том же 2005 г. была оценена **клиническая эффективность и безопасность формотерола в виде ДАИ-ГФА (Модулит) при длительном применении** [10]. В этом многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах участвовали 500 больных со стабильной среднетяжелой и тяжелой

БА в возрасте от 18 до 70 лет. В течение 12 нед они получали 12 мкг формотерола дважды в день либо через ДАИ-ГФА, либо через ДПИ. При необходимости дозу разрешалось увеличивать до 24 мкг 2 раза в день.

Спустя 12 нед лечения утренние и вечерние показатели пиковой скорости выдоха, а также $ОФВ_1$ практически не различались между группами. Это доказало, что формотерол в виде ДАИ-ГФА (Модулит) по клинической эффективности не уступает формотеролу в виде ДПИ. Оба лекарственных препарата характеризовались хорошей переносимостью в течение всего периода терапии, что позволило авторам сделать вывод об аналогичной клинической эффективности и безопасности формотерола в виде ДАИ-ГФА с технологией Модулит у больных БА по сравнению с традиционной ингаляционной формой этого препарата.

Положительные результаты проведенных исследований способствовали тому, что формотерол в виде новой ингаляционной системы ДАИ-ГФА с технологией Модулит активно внедряется в клиническую практику в ряде стран Европы, а недавно был зарегистрирован и в России под названием **Атимос**.

Список литературы

1. Brocklebank D. et al. // Health Technol. Assessment. 2001. V. 5. № 26. P. 1.
2. Brocklebank D. et al. // Br. Med. J. 2001. V. 323. P. 1.
3. Lenney J. et al. // Respir. Med. 2000. V. 94. № 5. P. 496.
4. Fink J.B. // Respir. Care. 2000. V. 45. P. 623.
5. Price D. et al. // Respir. Med. 2003. V. 97. № 1. P. 12.
6. Lewis D.A. et al. // Respiration. 2005. V. 72. Suppl. 1. P. 3.
7. Ganderton D. et al. // Respir. Med. 2002. V. 96. P. 3.
8. Houghton C.M. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2004. V. 58. P. 359.
9. Bousquet J. et al. // Respiration. 2005. V. 72. Suppl. 1. P. 116.
10. Dusser D. et al. // Respiration. 2005. V. 72. Suppl. 1. P. 20.