

О.И. Симонова

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

## Новая лекарственная форма в терапии бронхиальной астмы: фиксированная комбинация формотерола и беклометазона

### Контактная информация:

Симонова Ольга Игоревна, доктор медицинских наук, заведующая отделением пульмонологии и аллергологии Научного центра здоровья детей РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62, тел.: (499) 134-93-31, e-mail: oisimonova@mail.ru

Статья поступила: 20.04.2010 г., принята к печати: 07.06.2010 г.

136

В статье рассмотрены преимущества применения нового комбинированного препарата Фостер — формотерол (6 мкг) + беклометазон (100 мкг) у больных бронхиальной астмой. Подчеркнуто, что в препарате использована оригинальная технология «Модулит», которая позволила создать аэрозольное устройство с экстрамелкодисперсными частицами. Это позволяет лекарственным веществам глубже и более равномерно проникать в дыхательные пути. Благодаря этому удалось снизить лекарственную дозу, необходимую для достижения клинического эффекта и при этом существенно снизить риск побочных эффектов.

**Ключевые слова:** дети, бронхиальная астма, фиксированная комбинация, формотерол, беклометазон.

Бронхиальная астма (БА) остается на сегодняшний день одним из самых распространенных хронических заболеваний как у взрослых, так и у детей [1]. Более 42 млн человек в мире страдают этим заболеванием. В России, только по официальным данным, число таких пациентов составляет 4–8% от численности всего населения страны и продолжает расти. Среди детей этот показатель в нашей стране составляет 5–10% [2]. БА представляет собой хроническое воспалительное заболевание бронхолегочной системы, про-

является приступами кашля и удушья, которые возникают в результате спазма гладких мышц и отека слизистой оболочки бронхов. Задача терапии заболевания заключается в уменьшении воспаления и снятии бронхоспазма, т.е. в достижении и поддержании клинического контроля над астмой.

В основе механизма развития астмы лежит гиперчувствительность дыхательных путей как к специфическим, так и неспецифическим факторам. БА относится к наследственно обусловленным заболеваниям,

O.I. Simonova

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

## New medicinal form in treatment of bronchial asthma: fixed combination of formoterol and beclometasone

The article describes advantages of new combined drug Foster — formoterol (6 µg) and beclometasone (100 µg) in treatment of patients with bronchial asthma. It was marked that the drug is based on original delivery technology «Modulite» allowing creation an aerosol with extra fine-dispersed particles. Due to this technology medication passes into airways deeper and evenly, resulting in decrease of dose of medication, necessary for achievement of clinical effect and significantly lessen the risk of adverse effects.

**Key words:** children, bronchial asthma, fixed combination, formoterol, beclometasone.

нередко у больных в анамнезе отмечаются и другие аллергические заболевания.

В результате воздействия какого-либо раздражающего фактора в бронхах развивается воспалительная реакция, возникает отек слизистой, происходит сокращение мускулатуры бронхов, образование густого секрета. Все эти патогенетические механизмы клинически реализуются затруднением дыхания, ночными приступами удушья. Иногда, особенно в начале заболевания, астма может проявляться лишь приступами кашля.

Современное лечение БА основано на максимальной элиминации провоцирующих факторов и прерывании каскада воспалительных реакций с помощью фармакологических средств [2, 3]. Современный подход к лечению БА заключается в терапевтическом воздействии на оба компонента патогенеза заболевания: воспаление и бронхоспазм. Выбор лекарственного средства и его доза, согласно «Глобальной стратегии по диагностике и лечению бронхиальной астмы» (GINA), определяются в зависимости от тяжести течения и периода заболевания [3].

Ингаляционные кортикостероиды (ИКС) — самые мощные противовоспалительные препараты для лечения астмы. Общеизвестно, что они являются препаратами первой линии для поддержания контроля над астмой. Их действие неспецифично и реализуется через снижение синтеза медиаторов воспаления и ингибирования отсроченного ответа на аллергены. Так же ИКС являются наиболее привлекательными препаратами для профилактики астмы с точки зрения фармакоэкономики. В низких и умеренных дозах они переносятся хорошо. ИКС быстро всасываются, например, пик концентрации в крови после ингаляции будесонида достигается через 20 мин и удерживается в течение 1–2 ч. ИКС быстро подвергаются эффекту первого прохождения через печень, что приводит к почти полному разрушению кортикостероидов при первом пассаже через печень.

В 1998 г. в исследованиях L. Blais и соавт. было показано, что назначение ИКС сразу после постановки диагноза приводит к снижению риска госпитализации на 80% по сравнению с регулярным потреблением теофиллина. Применение ИКС в качестве препаратов первой линии приводит к уменьшению использования  $\beta_2$ -агонистов короткого действия для контроля симптомов. Отмечено так же, что регулярное применение ИКС снижает скорость падения функциональных показателей вследствие развития фиброза из-за так называемого «нелеченного» воспаления. Основные сомнения по поводу использования данных препаратов связаны с возможностью развития системных побочных осложнений, а также отсутствием немедленного эффекта, характерного для  $\beta_2$ -агонистов.

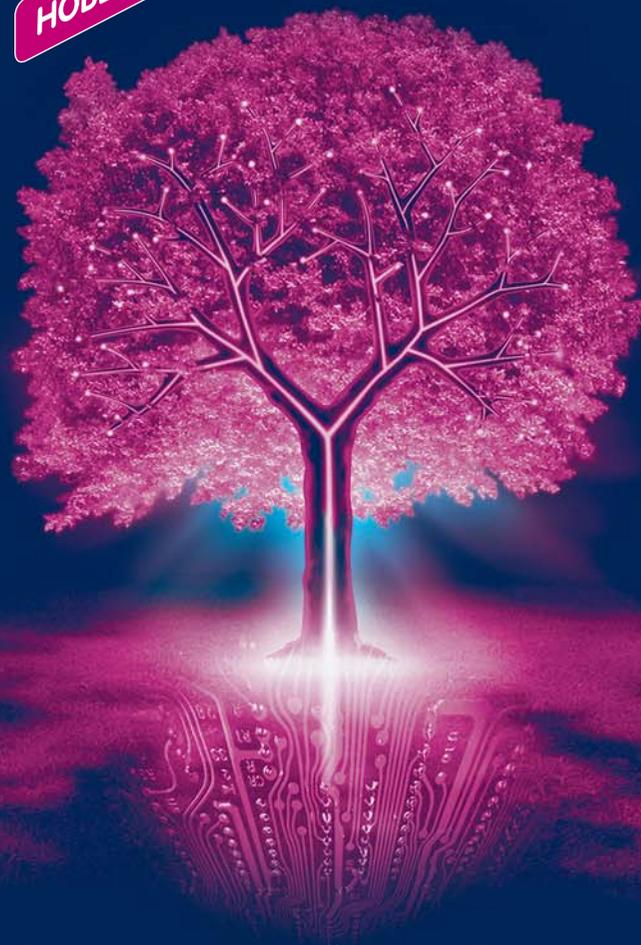
В качестве терапии второй линии используются агонисты  $\beta_2$ -рецепторов длительного действия. Согласно рекомендациям GINA, в качестве базисной терапии БА эти препараты следует применять в сочетании с ИКС, что позволяет минимизировать дозы ИКС для достижения полного контроля над астмой [2]. Они рекомендуются для длительного регулярного употребления.

# ФОСТЕР

Беклометазон+Формотерол

## Первая экстрамелкодисперсная фиксированная комбинация для эффективного контроля бронхиальной астмы

НОВЫЙ



реклама

- ▶ Достижение высокой легочной депозиции в центральных и периферических респираторных путях<sup>1-2</sup>
- ▶ Эффективное улучшение ФВД\* и контроля над симптомами бронхиальной астмы<sup>1</sup>
- ▶ Более быстрое начало действия по сравнению с фиксированной комбинацией Салметерол/Флутиказон<sup>3</sup>

123-00078209

\* ФВД – функция внешнего дыхания  
1 Paggiaro et al. Expert Rev. Resp. Med. 2008; 2(2):161-166  
2 Mariotti et al. Poster presented at APO 2007  
3 Papi A, Paggiaro P, Nicolini G et al. Allergy 2007; 62 (10):1182-1188

**Chiesi**  
Люди, идеи, инновации

ООО «Къези фармасьютикалс» 127055, Москва, Бутырский вал, д.68/70 стр. 1  
тел. (495) 967-12-12, факс (495) 967-12-11, www.chiesi.ru



Этим рекомендациям предшествовали многочисленные исследования, доказавшие, что включение их в схему терапии вместе с ИКС приводит к эффекту, сопоставимому с эффектом от увеличения дозы кортикостероидов.  $\beta_2$ -адреномиметики — наиболее часто используемая больными группа противоастматических препаратов. Они обеспечивают быстрое и эффективное купирование симптомов удушья. Препараты этой группы обладают сильным бронходилатирующим эффектом. Действие  $\beta_2$ -агонистов на гладкую мускулатуру бронхов и тучные клетки обеспечивает их эффективность в качестве профилактических средств, используемых в случае невозможности избежать контакта с аллергеном или перед физической нагрузкой.

Формотерол —  $\beta_2$ -агонист, является селективным и полным агонистом  $\beta_2$ -адренорецепторов. В отличие от салметерола, бронхорасширяющее действие формотерола начинается быстро, через 3–5 мин после ингаляции; он обладает дозозависимым эффектом и продолжительностью действия до 12 ч, как и у салметерола. Механизм действия формотерола такой же, как и у других  $\beta_2$ -агонистов [3]. Его эффективность и безопасность доказана у больных астмой.

Теofilлин и антагонисты лейкотриенов считаются препаратами второй линии. Теофиллин обладает сравнительно низкой бронходилатирующей активностью, что требует применения относительно больших доз препарата. В последние годы было выявлено противовоспалительное действие низких доз теофиллина, поэтому он по-прежнему рассматривается в качестве препарата 2-й линии терапии астмы. Преимуществом препарата является возможность его перорального приема и низкая стоимость. К недостаткам теофиллина можно отнести возможность многочисленных лекарственных взаимодействий и необходимость дорогостоящего мониторинга концентрации препарата в крови.

Еще одна группа препаратов, применяемых для контроля астмы — это кромоны. Препараты хорошо переносятся и не имеют побочных эффектов, но менее эффективны, чем ингаляционные кортикостероиды и  $\beta_2$ -адреномиметики. Кромоны чаще применяются у пациентов с легкой атопической астмой, особенно у детей.

В настоящее время идет активная разработка новых классов препаратов для терапии астмы, таких как супрессоры воспалительного ответа, ингибиторы фосфодиэстеразы, моноклональные антитела к интерлейкинам, рецепторам IgE и др. В последнее десятилетие достигнут существенный прогресс, связанный с использованием комбинированных препаратов, в состав которых входят противовоспалительный и бронхорасширяющий компоненты.

Еще недавно таких комбинаций было всего две: флутиказон пропионат + салметерол (Серетид) и будесонид + формотерол (Симбикорт). Недавно в России был зарегистрирован еще один препарат в принципиально новой комбинации — Фостер — ФОРмотерол (6 мкг) + СТЕРоид (100 мкг беклометазона), компании Chiesi Farmaceutici S. P. A. (Италия). Препарат

представляет собой новую фиксированную комбинацию наиболее популярных противоастматических препаратов и наиболее популярную форму доставки в виде дозированного аэрозоля — ДАИ.

Дозированный аэрозольный ингалятор, используемый для доставки фиксированной комбинации формотерола и беклометазона, представляет собой настоящий технологический прорыв в лечении бронхиальной астмы. В нем использована оригинальная технология «Модулит», которая позволила итальянским специалистам создать аэрозольное устройство с экстрамелкодисперсными частицами [4]. Это позволяет лекарственным веществам глубже и более равномерно проникать в дыхательные пути. Благодаря этому удалось снизить лекарственную дозу, необходимую для достижения аналогичного клинического эффекта и существенно снизить риск побочных эффектов. Это стало возможным в результате уменьшения нереспираторной фракции, большая часть которой оседает в орофарингеальной области.

Отличительным свойством комбинации формотерола и беклометазона в виде ДАИ является то, что технология «Модулит» создана на основе экологически безопасного пропеллента — гидрофторалкана, а не как в прежних лекарственных формах ДАИ — на основе фреона. Изначально данная технология была предложена для решения проблемы перехода на бесфреоновые ДАИ [5]. Именно гидрофторалкан позволяет сформировать аэрозольные частицы не только необходимого размера, но и оптимальной геометрии, скорости и плотности доставки. Технология «Модулит» дает пациенту еще несколько преимуществ:

- снижает скорость аэрозольного облака с одновременным увеличением времени его существования — в 2 раза;
- улучшает координацию действия «активация — вдох», поэтому препарат можно использовать напрямую, т.е. без спейсера, что, конечно, очень удобно и практично;
- увеличивает легочную депозицию действующего вещества;
- применение пропеллена гидрофторалкана, а не фреона, не требует перед употреблением встряхивания баллончика.

Хроническое воспаление в дыхательных путях при БА распространяется на всем протяжении бронхиального дерева: от крупных дыхательных путей до самых мелких — бронхиол. Поэтому при ингаляции лекарств очень важно, чтобы частицы препарата доставлялись во все отделы легких, где есть воспалительные изменения, особенно включая периферические дыхательные пути. При использовании комбинации формотерола и беклометазона создается аэрозоль с экстрамелкодисперсными частицами размером в 1,5 мкм для формотерола и в 1,4 мкм для беклометазона. За счет этого обеспечивается увеличение количества доставляемого в легкие лекарства и его более глубокое депонирование на слизистой стенке дыхательных путей. Экстрамелкодисперсная форма аэрозоля позволила увеличить легочную депозицию до 31%, причем достав-





ленная фракция в периферические респираторные пути составляет 34%, а в центральные 66% [4, 6].

Важным свойством препарата Фостер является то, что количество беклометазона в 1 ингаляции в 2,5 раза меньше, чем в стандартном варианте. Это значит, что экстрамелкодисперсная технология аэрозоля обеспечивает эквивалентную клиническую эффективность фиксированной комбинации всего при 100 мкг беклометазона, а не при 250 мкг стандартной формы. Стероидную нагрузку позволяет так же снизить экстрамелкодисперсный аэрозоль препарата без уменьшения его противовоспалительного эффекта, что является довольно значимым фактором, особенно в длительной терапии у детей. Частицы обычных ИКС слишком велики, чтобы проникать в бронхиолы [7, 8].

Лечение экстрамелкодисперсной комбинацией ИКС и длительно действующего  $\beta_2$ -агониста приводит к меньшему подавлению функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что подтверждается более высоким уровнем кортизола в крови у этих больных. Терапия экстрамелкодисперсными лекарственными формами безопасна и меньше воздействует на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, чем лечение традиционными ингаляторами [9].

С помощью метода индуцированной мокроты и компьютерной томографии легких было показано, что экстрамелкодисперсный аэрозоль уменьшает воспаление в дистальных отделах легких и «воздушные ловушки» в большей степени, чем неэкстрамелкодисперсные

ИКС. При сравнении неэкстрамелкодисперсных порошковых ингаляторов, например, будесонида и флутиказона с экстрамелкодисперсным гидрофторалкан-содержащим беклометазоном, у больных астмой определено, что функциональные и воспалительные изменения в дистальных отделах легких недостаточно контролировались неэкстрамелкодисперсными ингаляторами, несмотря на то, что сравнивали разные лекарственные формы и разные вещества [10–12].

Важная информация для педиатров: фиксированная комбинация формотерола и беклометазона разрешена к применению только у детей в возрасте старше 12 лет. Обычно препарат назначается в дозе 1–2 ингаляции два раза в день. Во флаконе содержится 120 доз, поэтому в среднем 1 флакон рассчитан на 1–2 мес приема.

Таким образом, на основании результатов многочисленных рандомизированных клинических исследований было доказано, что препарат Фостер безопасен и эффективен. Его целесообразно использовать при длительной базисной терапии для контроля над бронхиальной астмой. Препарат обладает важными преимуществами: легкость и удобство в применении, что особенно важно в педиатрии; глубокое проникновение во все отделы легких, в том числе мелкие дыхательные пути, и равномерное распределение; высокая клиническая эффективность при уменьшении дозы глюкокортикоида; быстрый бронхорасширяющий эффект и минимальная стероидная нагрузка.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин И. И. Бронхиальная астма у детей. — М., 2003. — 320 с.
2. Левина Ю. Г., Намазова Л. С. Современный взгляд на роль  $\beta_2$ -агонистов длительного действия в терапии бронхиальной астмы у детей // Педиатрическая фармакология. — 2008; 5 (3): 85–89.
3. Цой А. Н., Архипов В. В., Гавришина Е. В. Какая модель базисной терапии бронхиальной астмы является оптимальной для российских больных? // Consilium Medicum (Пульмонология). — 2008; 8 (6): 80–84.
4. Княжеская Н. П. Фостер — новый комбинированный препарат для лечения бронхиальной астмы // Consilium Medicum. — 2009; 11 (3): 33–37.
5. Ненашева Н. М. Новая фиксированная комбинация (Фостер) для длительного и безопасного контроля бронхиальной астмы // Российский аллергологический журнал. — 2009; 6: 68–74.
6. Назарова Е. В., Ильина Н. И. Новая альтернатива в терапии астмы — фиксированная комбинация беклометазона дипропионата/формотерола // Справочник поликлинического врача. — 2009; 6: 29–33.
7. Ненашева Н. М. Современные подходы к диагностике и лечению бронхиальной астмы у взрослых: Учебное пособие. — М., 2010. — 39 с.
8. Цой А. Н. Что определяет эффективность и безопасность применения ингаляционных ГКС в поддержании контроля над симптомами астмы // Справочник поликлинического врача. — 2010; 2: 37–41.
9. Huchon G., Magnussen H., Chuchalin A. et al. Lung function and asthma control with beclomethasone and formoterol in a single inhaler // Respiratory Medicine. — 2008; 103 (1): 41–49.
10. Емельянов А. В., Сергеева Г. Р. Бронхиальная астма: как улучшить отдаленные результаты лечения? // Consilium Medicum. — 2009; 12 (3): 80–84.
11. Цой А. Н. Фиксированная комбинация будесонида и формотерола для эффективного и безопасного контроля бронхиальной астмы. — М.: Практика, 2010.
12. Contoli M., Bousquet J., Fabbri L. M. et al. The small airways and distal lung compartment in asthma and COPD: a time for reappraisal // Allergy. — 2009; 65 (2): 141–151.