Новые решения в ингаляционной терапии обструктивных заболеваний легких*

С.Н. Авдеев

Напомним, что в первой части статьи речь шла о замене пропеллента в дозированных аэрозольных ингаляторах (ДАИ) с фреонов (хлорфторуглеродов – ХФУ) на гидрофторалканы (ГФА) и особенностях технологии Модулит, на основе которой созданы ДАИ беклометазона дипропионата (БДП) – Кленил и Кленил с Джет-системой, формотерола (Атимос) и комбинированный препарат БДП/формотерол (Фостер; в РФ находится в процессе регистрации).

Исследования формотерола Модулит (Атимос)

Терапевтическая эквивалентность препаратов формотерола в виде ДАИ Модулит (Атимос) и в виде дозированных порошковых ингаляторов (ДПИ) была оценена у взрослых больных бронхиальной астмой (БА) в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях (табл. 3) [36–39].

На протяжении 12 нед у 448 больных среднетяжелой/тяжелой БА сравнивали Атимос и формотерол ДПИ в дозах 24 мкг/сут [36]. Показатели $ОФВ_1$, ПСВ, а также частота побочных эффектов были сравнимы между двумя группами больных (см. табл. 3).

В других исследованиях (см. табл. 3) сравнивалась эффективность однократных доз препаратов (исследования "доза–ответ"). При оценке изменений $ОФВ_1$ в ответ на использование Атимоса и формотерола ДПИ в равных дозах (24 мкг) не было выявлено различий между препаратами (рис. 4) [37]. Для изучения бронхопротективных свойств различных препаратов формотерола (Атимос, формотерол ДПИ и формотерол ХФУ) после ингаляции формотерола проводился провокационный тест с метахолином [38]. Сравниваемые препараты не отличались между собой по провокационной дозе метахолина, необходимой для снижения $ОФВ_1$ на 20%, что свидетельствовало об их идентичной бронхопротективной активности.

Bousquet et al. пришли к заключению, что бронхорасширяющее действие Атимоса проявляется быстрее, чем у формотерола ДПИ (медиана времени до начала эффекта 5 и 7,5 мин соответственно) [39]. Кроме того, длительность бронхорасширяющего эффекта также была большей у Атимоса: прирост $ОФВ_1$ >12% (и >200 мл) сохранялся дольше 720 мин у 51% больных после ингаляции Атимоса и у 33% – после ингаляции формотерола ДПИ.

Еще в одном исследовании изучали эффективность и безопасность Атимоса и формотерола ДПИ в тех дозовых режимах, которые обычно используют при тяжелых приступах БА – 12–96 мкг в течение 90 мин [40]. Оба препарата хорошо переносились больными и приводили к значимому приросту $ОФВ_1$ и ПСВ.

Таким образом, все проведенные исследования показали, что препараты формотерола в виде ДАИ Модулит и в виде ДПИ сравнимы по своей эффективности и безопасности у больных БА.

Di Marco et al. показана эффективность формотерола Модулит (Атимоса) и у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [41]. Препарат применяли у 19 больных ХОБЛ (средний $ОФВ_1$ 34% от должного). Атимос приводил к значительному улучшению показателей $ОФВ_1$, форсированной жизненной емкости легких и емкости вдоха, причем по влиянию на данные параметры у больных ХОБЛ формотерол Модулит практически не отличался от тиотропия.

Исследования комбинированного препарата БДП/формотерол Модулит

Эффективность нового комбинированного препарата БДП/формотерол Модулит была изучена в 4 рандомизированных контролируемых исследованиях у больных среднетяжелой и тяжелой БА [42–45]. В этих исследованиях про-

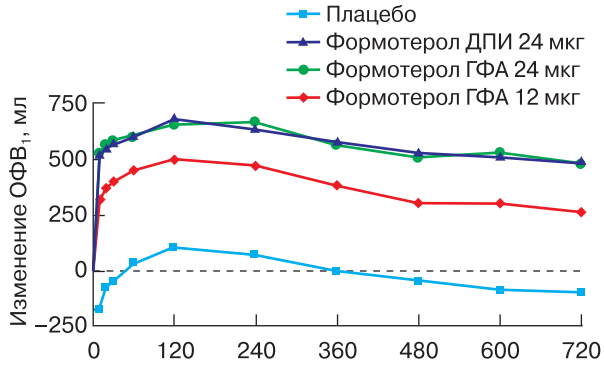

Рис. 4. Динамика $ОФВ_1$ у больных тяжелой БА после однократной ингаляции формотерола с помощью ДАИ ГФА Модулит (Атимос) или ДПИ (по Bousquet et al., 2005).

Сергей Николаевич Авдеев – докт. мед. наук, зам. директора НИИ пульмонологии Росздрава.

** Окончание. Начало см. в № 2, 2007 г.*

Таблица 3. Данные клинических исследований, сравнивавших терапевтическую эффективность формотерола Модулит, формотерола ДПИ и формотерола ХФУ

Исследование	Дизайн исследования*	Пациенты	Схема терапии	Первичные конечные точки	Различие (95% ДИ**) между формотеролом Модулит и препаратами сравнения по первичным точкам
Dusser et al., 2005	12-недельное в параллельных группах	448 больных средне-тяжелой–тяжелой БА	Формотерол Модулит 12 мкг 2 раза в сутки Формотерол ДПИ 12 мкг 2 раза в сутки	Утренняя ПСВ#	–0,88 л/мин
Bousquet et al., 2005	Перекрестное плацебоконтролируемое с однократной дозой	49 больных средне-тяжелой–тяжелой БА	Формотерол Модулит 12 мкг Формотерол ДПИ 12 мкг Плацебо	12-часовой средний $ОФВ_1$##	–29,4 мл (–72,7–13,9)
Houghton et al., 2004	Перекрестное плацебоконтролируемое с однократной дозой	39 больных легкой–среднетяжелой БА	Формотерол Модулит 12 мкг Формотерол ДПИ 12 мкг Формотерол ХФУ 12 мкг Плацебо	lg $ПД_{20}$###	По сравнению с ДПИ: –0,28 (–0,84–0,29); по сравнению с ХФУ: –0,28 (–0,84–0,28)
Bousquet et al., 2005	Перекрестное плацебоконтролируемое с однократной дозой	51 больной средне-тяжелой/тяжелой БА	Формотерол Модулит 12 мкг Формотерол Модулит 24 мкг Формотерол ДПИ 24 мкг Плацебо	12-часовой средний $ОФВ_1$	Формотерол Модулит 24 мкг по сравнению с ДПИ: –15 мл (–60–30)

* Все исследования были двойными слепыми рандомизированными.
** Доверительный интервал.
# Пиковая скорость выдоха.
Объем форсированного выдоха за 1-ю секунду.
Провокационная доза метахолина, необходимая для снижения $ОФВ_1$ на 20%.

водилось сравнение БДП/формотерола Модулит в дозе 100/6 или 200/12 мкг 2 раза в сутки с монотерапией БДП (ДАИ ХФУ) и/или с комбинациями: БДП ХФУ + формотерол ДПИ, флутиказон/сальметерол ХФУ, будесонид/формотерол ДПИ. Исследования длились 12–24 нед, включали двухнедельный вводный период, а в качестве первичной конечной точки была выбрана утренняя ПСВ в течение последних 14 дней исследования.

БДП/формотерол Модулит оказался более эффективным препаратом, чем БДП ХФУ, по влиянию на функциональные показатели, хотя суточные дозы БДП в группе комбинированной терапии были в 2,5 раза меньше [42, 43]. Число обострений было также достоверно меньше у больных БА, принимавших БДП/формотерол Модулит, по сравнению с терапией БДП ХФУ (82 и 111 случаев) [42] или с сочетанием БДП ХФУ и формотерола ДПИ в раздельных ингаляторах (6 и 12%) [43]. В работах, сравнивавших БДП/формотерол Модулит с другими фиксированными комбинациями (флутиказон/сальметерол и будесонид/формотерол), не было выявлено различий между препаратами по влиянию на функциональные и клинические показатели, частоте обострений и нежелательных реакций [44, 45].

Интересно отметить, что БДП/формотерол Модулит и будесонид/формотерол приводили к приблизительно одинаковым изменениям функциональных показателей у больных БА, но при этом номинальная доза БДП была в 2 раза меньше, чем будесонида [45]. Это обусловлено тем, что БДП/формотерол Модулит образует мелкодисперсный аэрозоль: срединный массовый аэродинамический диаметр частиц БДП и формотерола равен 1,4 и 1,5 мкм [46, 47].

Заключение

Ингаляционная технология Модулит имеет следующие преимущества:

- высокая воспроизводимость дозы препарата;
- меньшая скорость высвобождения препарата;
- более продолжительное время жизни аэрозоля;
- улучшенная координация больного с ингалятором;
- уменьшение отложения препарата в ротоглотке;
- повышение легочной депозиции препарата;
- стабильность препарата при хранении;
- доказанная клиническая эффективность препаратов БДП, формотерола и БДП/формотерола, созданных на основе технологии Модулит.

Список литературы

1. Tashkin D.P. // Respir. Care. 1991. V. 36. P. 977.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2006 // www.goldcopd.com
3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2006 // www.ginasthma.com
4. Cochrane M.G. et al. // Chest. 2000. V. 117. P. 542.
5. Авдеев С.Н. // Рус. мед. журн. 2002. V. 10. № 5. P. 255.
6. Bousquet J. // Respir. Med. 2002. V. 96. Suppl. D. P. 1.
7. Woodcock A et al. // Respir. Med. 2002. V. 96. Suppl. D. P. 9.
8. Tansey T. // Br. J. Clin. Pract. Suppl. 1997. V. 89. P. 22.
9. Tashkin D.P. // J. Allergy Clin. Immunol. 1998. V. 101. P. 409.
10. Matthys H. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 7. P. 29.
11. Montreal protocol on substances that deplete ozone layer // www.unep.org/ozone/Montreal-Protocol/Montreal-Protocol2000.shtml
12. Hendeles L. et al. // N. Engl. J. Med. 2007. V. 356. P. 1344.

13. June D. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 7. P. 32.
14. Hayman G. // Br. J. Clin. Pract. Suppl. 1995. V. 49. P. 2.
15. Leach C.L. // Eur. Respir. Rev. 1997. V. 7. P. 35.
16. Harrison L.I. et al. // J. Pharm. Pharmacol. 1996. V. 48. P. 596.
17. Donnell D. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1995. V. 48. P. 473.
18. Acerbi D. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2007. V. 20. P. 290.
19. Lipworth B.J. // Respir. Med. 2000. V. 94. Suppl. D. P. 13.
20. Leach C.L. et al. // Eur. Respir. J. 1998. V. 12. P. 1346.
21. Ganderton D. // J. Aerosol Med. 1999. V. 12. Suppl. 1. P. 3.
22. Ganderton D. et al. // Respir. Med. 2002. V. 96. Suppl. D. P. 3.
23. Brambilla G. et al. // Int. J. Pharm. 1999. V. 186. P. 53.
24. Woodcock A. et al. // J. Aerosol Med. 2002. V. 15. P. 407.
25. Lewis D.A. et al. // Respiration. 2005. V. 72. Suppl 1. P. 3.
26. Sommerer K. Airflow Resistance of Different Inhalation Devices and Visualization of the Aerosol Plume Emitted by Different Metered Dose Inhalers. Hamburg, 2005.
27. Acerbi D. et al. // European Respiratory Society Annual Congress. Copenhagen, Denmark, September 17–21, 2005.
28. Meyer T. et al. // J. Aerosol Med. 2004. V. 17. P. 43.
29. Acerbi D. et al. // Resp. Drug Deliv. 2000. V. 2. P. 395.
30. Anderson P.B. et al. // J. Invest. Allergol. Clin. Immunol. 2002. V. 12. P. 107.
31. Woodcock A. et al. // J. Aerosol Med. 2002. V. 15. P. 407.
32. Rocca-Serra J.P. et al. // Clin. Drug Invest. 2002. V. 22. P. 653.
33. Lee T.L. et al. // Pediatr. Allergy Immunol. 2002. V. 15. P. 133.
34. Vondra V. et al. // Respir. Med. 2002. V. 96. P. 784.
35. Acerbi D. et al. // Pharmaceuticals Sciences Fair & Exhibition. Nice, France, 12–17 June, 2005.
36. Dusser D. et al. // Respiration. 2005. V. 72. Suppl. 1. P. 20.
37. Bousquet J. et al. // Respiration. 2005. V. 72. Suppl. 1. P. 13.
38. Houghton C.M. et al. // Br. J. Clin. Pharmacol. 2004. V. 58. P. 359.
39. Bousquet J. et al. // Respiration. 2005. V. 72. Suppl. 1. P. 6.
40. Molimard M. et al. // Respiration. 2005. V. 72. Suppl. 1. P. 28.
41. Di Marco F. et al. // Respir. Med. 2006. V. 100. P. 1925.
42. Bonnet-Gonod F. et al. // 16th Annual Congress of the European Respiratory Society. Munich, September 2–6, 2006. P. 1237.
43. Bonnet-Gonod F. et al. // 16th Annual Congress of the European Respiratory Society. Munich, September 2–6, 2006. P. 1230.
44. Paggiaro P. et al. // 16th Annual Congress of the European Respiratory Society. Munich, September 2–6, 2006. P. 1227.
45. Papi A. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 29. P. 682.
46. Dhillon S., Keating G.M. // Drugs. 2006. V. 66. P. 1475.
47. Lewis D. et al. // Respir. Drug Deliv. 2006. V. 3. P. 939.