

Атимос (формотерол): известный лекарственный препарат и новое средство доставки

Н.П. Княжеская

Создание фармакологических препаратов в форме ингаляторов явилось одним из наиболее значимых достижений медицины XX века. Принцип доставки лекарства непосредственно к пораженному органу является наиболее логичным и оправданным, и сегодня трудно представить лечение **бронхиальной астмы (БА)** и **хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)** без использования ингаляторов, в частности **дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ)**.

В настоящее время об ингаляционной терапии известно достаточно много, в том числе изучены размеры частиц аэрозоля, необходимые для получения желаемого эффекта. Напомним, что частицы размером >10 мкм осаждаются в ротоглотке; от 5 до 10 мкм – в глотке, гортани и трахее; от 1 до 5 мкм – в нижних дыхательных путях; от 0,5 до 1 мкм – в альвеолах, а частицы диаметром $<0,5$ мкм остаются взвешенными в воздухе, не осаждаются в органах дыхания. Для эффективной терапии бронхолегочных заболеваний необходимы ингаляционные устройства, позволяющие добиться нужного размера частиц лекарственного аэрозоля.

Преимуществами ингаляционной терапии являются:

- создание высокой концентрации лекарственного препарата в легких;
- отсутствие биотрансформации препарата (связывания с белками крови, метаболизма в печени и др.) до начала его действия;
- снижение выраженности системного действия лекарства;

Надежда Павловна Княжеская – канд. мед. наук, доцент кафедры пульмонологии ФУВ РГМУ.

- уменьшение общей дозы препарата.

Но ингаляционный метод доставки препаратов несет с собой также ряд **недостатков и проблем**:

- технологические сложности производства специальных лекарственных форм и приспособлений для их доставки в дыхательные пути;
- зависимость эффективности лечения от полноты доставки лекарства к органу-мишени;
- невозможность доставки больших доз;
- возможность местного раздражающего действия, высокая депозиция препаратов в ротоглотке;
- необходимость обучения больных технике ингаляции;
- ошибки, допускаемые пациентами при ингаляциях.

Наиболее часто для доставки препаратов в легкие используются **дозированные ингаляторы**. Они представлены обычными ДАИ (активируемыми нажатием на баллончик), активируемыми вдохом ДАИ и активируемыми вдохом порошковыми ингаляторами (ПИ). Несмотря на создание современных ПИ, **ДАИ** остаются наиболее широко используемыми устройствами. ДАИ применяются с 1950-х годов и известны своей надежностью, простотой, компактностью, а также относительно малой стоимостью. Тем не менее проведение ингаляции с помощью ДАИ сопряжено с определенными трудностями.

Основная проблема связана с необходимостью синхронизировать активацию ингалятора со вдохом пациента. Врач, назначающий любые ингаляционные препараты, на каждом приеме должен проверить правильность выполнения ингаляционного ма-

невра. К сожалению, нередки случаи, когда при назначении ингаляторов врачи совсем не объясняют пациентам технику ингаляции, не акцентируют ее важность и не проверяют ее правильность при последующих визитах (а иногда и сами не знают, как правильно использовать то или иное устройство).

Другая проблема, связанная с применением ДАИ, состоит в наличии **пропеллента**. До недавнего времени в качестве пропеллента использовался **фреон** (хлорфторуглерод, ХФУ). Высокая начальная скорость аэрозоля и его низкая температура, связанные с наличием фреона, становились причиной рефлекторного прекращения вдоха, что нарушало технику ингаляции, способствуя увеличению орофарингеальной депозиции препарата и риска нежелательных явлений, в том числе парадоксального бронхоспазма.

В связи с выявлением роли фреона в антропогенном разрушении озонового слоя Земли выпуск фреонсодержащих препаратов должен быть прекращен (Монреальский протокол, 1987 г.), а полный переход на бесфреоновые ДАИ должен быть завершен к 2010 г. Разработка ДАИ на основе **гидрофторалканов (ГФА)** оказалась довольно трудной задачей из-за существенных различий физико-химических свойств у пропеллентов ХФУ и ГФА. Тем не менее экологически безопасный пропеллент ГФА не только не снижает эффективность лекарственных препаратов, применяемых с помощью ДАИ, но даже обеспечивает им определенные преимущества. Меньшая скорость струи и более комфортная для вдыхания температура аэрозоля облегчили для пациентов проведение ингаляции.

Технология Модулит

Переход на ГФА означает не просто механическую замену пропеллента. Он приводит к изменению свойств некоторых лекарственных препаратов, которые в новом пропелленте содержатся в виде растворов (а не суспензий, как в ХФУ). Это позволяет создать ДАИ с заранее заданными характеристиками аэрозоля. Размер частиц лекарственного аэрозоля – это ключевой фактор, определяющий результат терапии. В конце 1990-х годов исследователями компании Chiesi была разработана технология Модулит, позволяющая создавать ДАИ с заданными свойствами, которые обеспечивают необходимое распределение препарата в дыхательных путях. Эта технология представляет собой такое сочетание пропеллента ГФА, дополнительных растворителей и оптимальной геометрии самого ингалятора, которое нужным образом моделирует размеры частиц лекарственного аэрозоля.

В России зарегистрированы два препарата беклометазона, созданные с использованием технологии Модулит, – **Беклоджет** и **Кленил**. Технология Модулит обеспечивает высокую стабильность дозирования и позволяет осуществить переход на бесфреоновые ДАИ без каких-либо сложностей: нет необходимости пересматривать дозы препаратов, размер частиц близок к “старым” лекарственным формам беклометазона, а их распределение в дыхательных путях оптимально.

Врачам хорошо известны два препарата **формотерола фумарата** – форадил и оксис. Обе формы относятся к порошковым ингаляторам. Оксис выпускается в виде резервуарного ингалятора Турбухалер, дозировки – 4,5 и 9 мкг (доставленные дозы, которым соответствуют отмеренные дозы 6 и 12 мкг), форадил – в виде капсул по 12 мкг для ингалятора Аэролайзер. В настоящее время появился новый препарат **формотерола** в виде ДАИ на основе пропеллента ГФА, использующий технологию Модулит, – **Атмос**. Создание ДАИ формотерола было сопряжено с рядом трудностей. Для получения желаемого терапевти-

ческого эффекта нужна ингаляционная форма, создающая очень малую отмеренную дозу формотерола (12 мкг). Процесс разработки этой лекарственной формы в итоге привел к использованию раствора формотерола в ГФА-134а с 12% этанолом в качестве дополнительного растворителя. Ожидалось, что такая форма выпуска значительно улучшит воспроизводимость доставки малых доз – это в дальнейшем подтвердилось при создании ДАИ формотерола по технологии Модулит. В соответствии с процедурами Европейской Фармакопеи было изучено качество доставки доз препарата и оказалось, что доставка формотерола оставалась стабильной на всем протяжении срока службы ингалятора. Полученные результаты испытаний указывают на очень высокую воспроизводимость доставляемой дозы вплоть до того момента, как она была выпущена 120 раз. Это полностью соответствует спецификациям Европейской Фармакопеи. Стабильность лекарственной формы оценивали при хранении ДАИ в вертикальном и в перевернутом положении при различных температурах (в том числе при +5°C – в холодильнике) и в условиях повышенной влажности. Свойства формотерола в ДАИ сохраняются стабильными при температуре +5°C в течение 18 мес, при +25°C – 6 мес, при +40°C – 3 мес.

Итак, традиционные ДАИ с пропеллентом ХФУ образуют крупнодисперсный аэрозоль с высокой начальной скоростью, что не способствует оптимальному попаданию препарата в орган-мишень (легкие). Изменение ряда параметров самого ингаляционного устройства и использование технологии Модулит позволило разработать препарат формотерола в виде бесфреонового ДАИ с высокими рабочими характеристиками.

Фармакологические особенности формотерола

Фармакологические эффекты **β_2 -агонистов**, к которым относится и формотерол, опосредованы через

стимуляцию β_2 -адренорецепторов, широко распространенных не только в гладкой мускулатуре бронхов, но и на других клетках, что обуславливает различные эффекты **β_2 -агонистов**:

- бронходилатационный;
- антиаллергический (подавляют высвобождение гистамина, индуцированное аллергеном);
- улучшение мукоцилиарного клиренса (учащают движение ресничек мерцательного эпителия);
- уменьшение синтеза лейкотриенов;
- снижение проницаемости капилляров.

Особо следует подчеркнуть потенцирование β_2 -агонистами **длительного действия (ДД)** эффектов **ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС)**.

Формотерол является умеренно липофильным препаратом, способным быстро взаимодействовать с рецептором, поэтому его действие начинается через 1–3 мин. В то же время он проникает в липофильную область мембраны, откуда постепенно выделяется для повторного взаимодействия с рецептором, благодаря чему продолжительность действия формотерола достигает 12 ч.

Формотерол является полным β_2 -агонистом, у него отсутствует антагонизм по отношению к β_2 -агонистам **короткого действия (КД)**. Особенностью формотерола является также выраженный дозозависимый эффект: при увеличении дозы происходит дополнительная бронходилатация (в отличие от сальметерола). Сочетание быстрого начала эффекта и возможности многократного дозирования позволило рекомендовать дополнительный прием формотерола по потребности.

Таким образом, для **формотерола** характерно уникальное сочетание фармакологических свойств:

- быстрое начало действия (в течение 1–3 мин);
- продолжительность эффекта 12 ч;
- высокие эффективность и β_2 -селективность, обеспечивающие хороший профиль безопасности препарата;

- отсутствие антагонизма по отношению к β_2 -агонистам КД (это очень важно при их сочетанном приеме);
- отсутствие кумуляции в терапевтических дозах.

Формотерол в базисной терапии БА

Современные руководства рекомендуют использовать в терапии па-

циентов со среднетяжелой и тяжелой БА комбинацию ИГКС и β_2 -агонистов ДД (формотерол или сальметерол). Исследования показали, что добавление β_2 -агонистов ДД к низким, средним или высоким дозам ИГКС обеспечивает лучший контроль БА, чем увеличение дозы ИГКС.

β_2 -агонисты ДД и ИГКС рассматриваются как синергисты, поскольку

они усиливают действие друг друга на молекулярном и рецепторном уровне. β_2 -агонисты способствуют транслокации комплекса глюкокортикостероида с рецептором в ядро клетки, к тому же в присутствии β_2 -агониста ДД для активации рецептора требуются более низкие дозы ИГКС. Таким образом, противовоспалительный эффект достигается меньшими дозами ИГКС.

В свою очередь, присутствие ИГКС обеспечивает высокую плотность β -рецепторов на мембране клеток-мишеней, препятствуя развитию феномена "down"-регуляции β -рецепторов. Этот феномен может приводить к тяжелым обострениям БА, поэтому регулярное применение β_2 -агонистов ДД для плановой терапии БА требует сочетания с ИГКС.

При анализе многочисленных клинических исследований было показано, что добавление β_2 -агонистов ДД к различным дозам ИГКС более эффективно, чем удвоение дозы ИГКС в отношении уменьшения симптомов, сокращения потребности в β_2 -агонистах КД и улучшения функции внешнего дыхания. Опасение о том, что добавление β_2 -агонистов ДД к низким дозам ИГКС способно маскировать прогрессирующее воспаление в дыхательных путях, представляется необоснованным. Таким образом, совокупность имеющихся данных доказывает, что пациентам со среднетяжелой и тяжелой БА при недостаточном контроле болезни на фоне терапии ИГКС желательно назначение β_2 -агонистов ДД. Отличительной особенностью формотерола является быстрое начало действия, что позволяет использовать этот препарат как в составе базисной терапии, так и по потребности для купирования симптомов.

Формотерол в терапии ХОБЛ

В настоящее время происходят определенные изменения в



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

фармакотерапии ХОБЛ. Если в 1980–1990-е годы наиболее распространенными препаратами для облегчения симптомов являлись β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол, фенотерол, тербуталин), то в последние годы всё больше внимания уделяется применению β_2 -агонистов ДД. Эксперты Глобальной инициативы по ХОБЛ (программа GOLD) рекомендуют применять β_2 -агонисты ДД начиная со среднетяжелой стадии заболевания. Это положение подтверждено многими клиническими исследованиями и относится к уровню доказательности А. В рандомизированных контролируемых исследованиях показана способность β_2 -агонистов ДД положительно влиять как на динамику симптомов, так и на качество жизни больных ХОБЛ. Следует учитывать, что частое или регулярное применение β_2 -агонистов КД не является альтернативой применению препаратов длительного действия, так как β_2 -агонисты ДД не просто оказывают более продолжительный эффект, а стали необходимым компонентом терапии БА и ХОБЛ в силу своих уникальных особенностей.

Формотерол нашел широкое применение в терапии ХОБЛ. Показано, что формотерол обеспечивает длительную бронходилатацию, сочетая быстрое облегчение симптомов и их продолжительный контроль. Препарат контролирует бронхиальную проходимость как при обратимой, так и при частично обратимой обструкции. Благодаря улучшению мукоцилиарного транспорта и противоотечному действию формотерол эффективен и у пациентов с необратимой обструкцией.

Пациенты, страдающие ХОБЛ, отмечают хорошую переносимость и эффективность лечения формотеролом (по данным анкетирования качества жизни). Как правило, больные ХОБЛ – люди среднего и пожилого возраста, в связи с чем приобретает особое значение высокая сердечно-

сосудистая безопасность формотерола. В клинических исследованиях отмечен малый процент прекращения терапии формотеролом из-за нежелательных явлений или низкой эффективности терапии.

Таким образом, формотерол улучшает контроль ХОБЛ, уменьшает долю “неблагоприятных” дней, повышает толерантность к физической нагрузке, увеличивает интервал между обострениями, способствует облегчению симптоматики заболевания и улучшает качество жизни.

Сравнительная эффективность и безопасность Атимоса

Формотерол в виде ДАИ-ГФА на основе технологии Модулит (Атимос) сравнивался в клинических исследованиях с известными и широко используемыми препаратами формотерола в виде ПИ. В частности, проведено сравнительное двойное слепое перекрестное плацебоконтролируемое исследование эффективности и безопасности разовой дозы формотерола в виде ДАИ-ГФА и формотерола в виде ПИ Аэролайзер. Параметры эффективности включали 12-часовую динамику объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$), пиковой скорости выдоха и отношения $ОФВ_1$ к форсированной жизненной емкости легких. Безопасность препаратов оценивали по влиянию на показатели калиемии и гликемии, а также частоту сердечных сокращений и параметры ЭКГ (длительность комплексов QRS, интервалов PR и QT). В исследовании было установлено, что формотерол в виде ДАИ-ГФА значительно превосходит плацебо и является клинически эквивалентным ПИ формотерола по всем параметрам эффективности. Показатели безопасности обеих систем доставки формотерола также были сравнимыми. Интересен тот факт, что время до начала бронхорасширяюще-

го эффекта формотерола ДАИ-ГФА было меньше на 2 мин, чем у ПИ формотерола. Длительность эффекта оказалась большей при использовании ДАИ Модулит, чем при использовании ПИ: улучшение функции внешнего дыхания после ингаляции формотерола сохранялось более 720 мин у 51 и 33% больных соответственно.

Таким образом, формотерол в виде ДАИ с пропеллентом ГФА (Атимос) является эффективным препаратом и может использоваться в терапии бронхиальной астмы и ХОБЛ.

Рекомендуемая литература

Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких. Пересмотр 2003 г. / Пер. с англ. под ред. Чучалина А.Г. М., 2003.

Калманова Е.Н., Айсанов З.Р. // Пульмонология. 2001. № 1. С. 65.

Хронические обструктивные болезни легких. Федеральная программа. М., 1999.

Anderson G.P. // Life Sci. 1993. V. 52. № 26. P. 2145.

Barnes P.J. // Eur. Respir. Rev. 1998. V. 8. P. 210.

Barnes P.J. // Respir. Med. 2001. V. 95. Suppl. B. P. 12.

Bousquet J. et al. // Respiration. 2005. Suppl. 1. P. 6.

Bousquet J., Cantini L. // Respir. Med. 2002. V. 96. P. 17.

Chint T. // Rev. Mal. Respir. 2000. V. 17. P. 15.

Dahl R. et al. // Amer. J. Respir. Crit. Care Med. 2001. V. 164. P. 778.

Greening A.P. et al. // Lancet. 1994. V. 344. P. 219.

Mak J.C.W. et al. // J. Clin. Invest. 1995. V. 96. P. 99.

Nials A.T. et al. // Eur. J. Pharmacol. 1994. V. 251. P. 127.

Tattersfield A.E. et al. // Lancet. 2001. V. 357. P. 257.

van Noord J.A. et al. // Eur. Respir. J. 1996. V. 9. P. 1684.

Vervaet C., Byron P.R. // Int. J. Pharmacol. 1999. V. 186. P. 13. ●