

Перспективы использования препарата Спирива Респимат в клинической практике

С.Н.Авдеев

ФГУ НИИ пульмонологии Федерального медико-биологического агентства России

Значение тиотропия для терапии хронической обструктивной болезни легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей (ДП) на повреждающие частицы или газы [1, 2]. По результатам недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня ХОБЛ является 4-й лидирующей причиной смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,75 млн человек, что составляет 4,8% всех причин смерти [1]. Экономические расходы на 1 больного, связанные с ХОБЛ, в три раза выше, чем на больного с бронхиальной астмой, а наибольший экономический ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ [1].

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни больных, уменьшения частоты и тяжести обострений и снижения летальности больных [1, 2]. Препаратами 1-й линии терапии большинства пациентов с ХОБЛ являются длительно действующие бронходилататоры [1], среди которых наиболее изученным и наиболее часто используемым является действующий антихолинэргический препарат (АХП) – тиотропия бромид [4, 5].

Достоинствами тиотропия являются его селективность по отношению к M_1 и M_3 -рецепторам и длительная продолжительность его действия. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинэргических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 ч, что делает возможным его назначение 1 раз в сутки [4–6]. Такие свойства препарата значительно упрощают режим дозирования и улучшают комплаенс больных терапии.

Прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропием во всех исследованиях превышал таковой у пациентов, получавших препараты сравнения (ипратропий, салметерол и др.), и данное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода исследования без развития тахифилаксии [7–10]. Тиотропий оказался первым препаратом, положительное влияние которого на легочную гиперинфляцию было подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [11, 12]. Улучшение легочных функциональных параметров на фоне терапии тиотропием сопровождалось улучшением клинической картины, переносимости физических нагрузок, качества жизни больных, снижением кратности приема короткодействующих бронходилататоров. У больных, принимавших тиотропий, было отмечено меньшее число обострений ХОБЛ, значительно увеличивалось время до первого обострения, уменьшилось число госпитализаций больных [6].

В глобальном 4-летнем исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-term impacts on Function with Tiotropium) впервые получены доказательства уменьшения летальности больных ХОБЛ на фоне длительного

приема тиотропия – было достигнуто достоверное снижение относительного риска (ОР) смерти на 13% ($p < 0,05$) [13]. Исследование UPLIFT показало, что у пациентов со II стадией ХОБЛ, у «наивных» больных (ранее не принимавших никакой терапии) и у больных моложе 50 лет прием тиотропия уменьшает скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_{1,0}$), т.е. замедляет прогрессирование ХОБЛ [14–16]. Исследование UPLIFT также продемонстрировало, что длительная терапия тиотропием не только не повышает риск летальности от сердечно-сосудистых событий, но даже уменьшает его (ОР 0,73; 95% доверительный интервал – ДИ 0,56–0,95). Необходимо также отметить, что прием тиотропия позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,92).

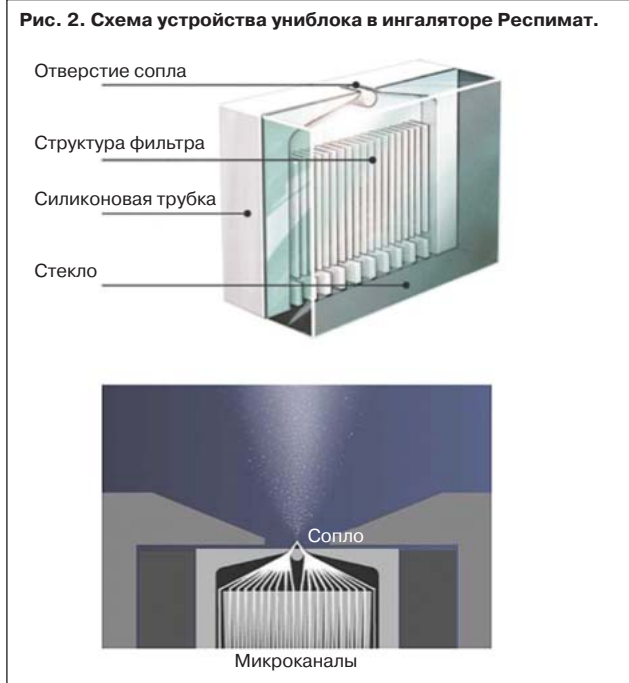
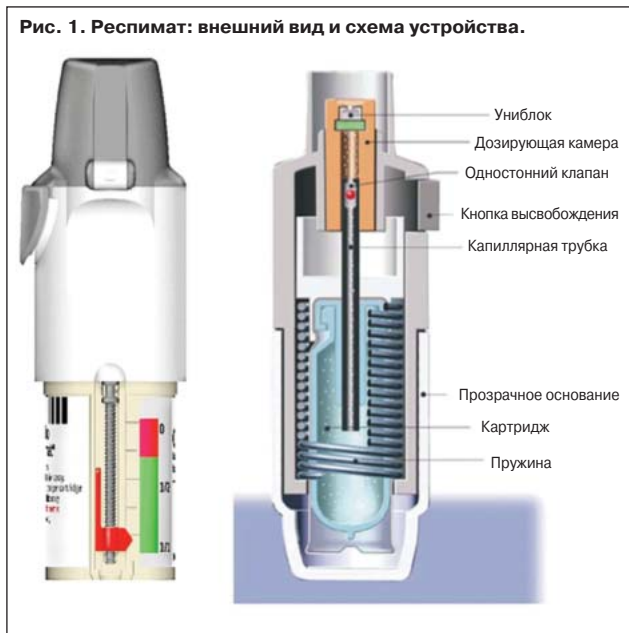
В исследовании POET-COPD (The Prevention of Exacerbations with Tiotropium in COPD) в течение 1 года было проведено сравнение двух длительно действующих бронходилататоров разных классов – тиотропия (18 мкг/сут) и салметерола (100 мкг/сут) – по влиянию на обострения ХОБЛ [17]. Использование тиотропия по сравнению с терапией салметеролом привело к снижению риска развития обострений на 17% ($p < 0,001$) и удлинению времени до 1-го обострения ХОБЛ на 42 дня (187 дней vs 145 дней), риск развития тяжелых обострений на фоне тиотропия уменьшился на 27% ($p < 0,001$).

Сегодня тиотропий (Спирива ХандиХалер) зарегистрирован для терапии ХОБЛ более чем в 110 странах мира, за последние 10 лет объем использования препарата составляет более 31 млн пациентов-лет [5]. Подавляющее большинство исследований, посвященных тиотропию, было выполнено с препаратом Спирива, где в качестве устройства доставки использовался дозированный порошковый ингалятор (ДПИ) ХандиХалер (суточная доза – 1 ингаляция по 18 мкг). Совсем недавно в нашей стране был зарегистрирован новый препарат – Спирива Респимат, кардинальным отличием которого от Спиривы ХандиХалер является устройство доставки препарата – ингалятор Респимат. Общеизвестно, что залогом успешной ингаляционной терапии являются не только свойства лекарственного препарата, но и выбор его оптимальной системы доставки. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать хорошую депозицию препарата в легких, быть надежным, достаточно простым в использовании и доступным для применения в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. С этой точки зрения новый ингалятор Респимат действительно представляет шаг вперед в области ингаляционной терапии.

Основные характеристики ингалятора Респимат

В основе ингалятора Респимат (soft mist inhaler) лежит форсированное прохождение лекарственного раствора через серии каналов, которые сходятся к двум выпускным отверстиям – соплам (рис. 1, 2), создающим две жидкостные струи, при столкновении которых и образуется лекарственный аэрозоль [18–20].

Оптимальный аэродинамический диаметр аэрозольных частиц находится в диапазоне от 1 до 5 мкм; частицы с диаметром менее 1 мкм обычно не оседают в ДП и выдыхаются, а частицы более 5 мкм оседают в верхних ДП (ротоглотке). Приблизительно около 75% аэрозоль-



ных частиц, продуцируемых Респиматом, имеют средний аэродинамический диаметр $\leq 5,8$ мкм и $\leq 3-5\%$ – средний аэродинамический диаметр ≤ 1 мкм [20, 21].

На эффективность доставки лекарственных аэрозолей в нижние ДП существенное влияние оказывают депозиция препарата в ингаляционном устройстве и депозиция его на задней стенке ротоглотки, что является следствием баллистических эффектов аэрозоля и турбулентной дисперсии [22–26]. Координация между активацией устройства и ингаляцией аэрозоля очень зависит от скорости аэрозольного облака и времени его существования. Улучшение доставки аэрозольного препарата в нижние ДП возможно при создании более длительно существующего аэрозольного облака [27]. D.Hochrainer и соавт. провели измерение скорости струи аэрозоля с препаратом ипратропиум/фенотерол на расстоянии 10 см от выхода из разных ингаляторов. Оказалось, что для дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с пропеллентом фреоном, ДАИ с пропеллентом гидрофторалканом и Респимата скорость струи составляет 5,6, 2,4 и 0,8 м/с соответственно [28]. Кроме того, в этом же исследовании с помощью видеорегистрации было показано, что длительность существования аэрозольного облака при использовании

Рис. 3. Длительность существования аэрозольного облака при использовании Респимата и ДАИ (Hochrainer & Holz, J Aerosol Med 2001).

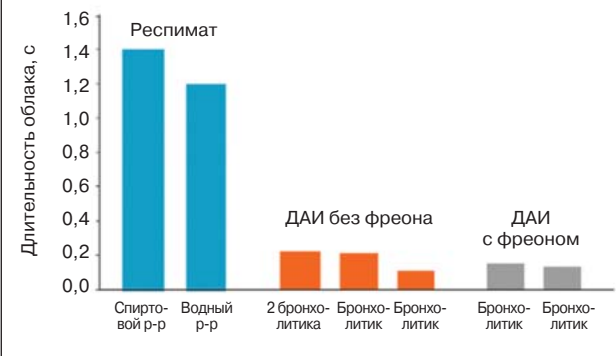
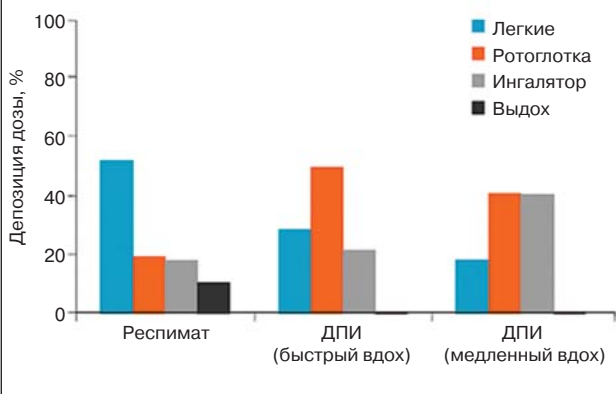


Рис. 4. Депозиция ингаляционных препаратов при использовании Респимата и ДПИ (Newman et al. J Pharm Sci 1996).



данных трех ингаляторов составляет 0,15, 0,21 и 1,45 секунд соответственно (рис. 3) [28]. Таким образом, ингалятор Респимат создает медленное скоростное облако аэрозоля, которое существует в 7–10 раз дольше, чем при использовании ДАИ. Невысокая скорость аэрозольных частиц, выходящих из Респимата, приводит к улучшению захвата частиц во время ингаляционного маневра пациента, их повышенной доставке в нижние ДП, а также к снижению ротоглоточной депозиции.

Сцинтиграфические исследования продемонстрировали более высокую легочную и меньшую ротоглоточную депозицию препаратов при использовании Респимата по сравнению с ДПИ и ДАИ со спейсерами и без них [29–33]. В исследовании со здоровыми добровольцами S.Newman и соавт. показали, что легочная депозиция флунизолида или фенотерола при использовании Респимата составляет 39,2–44,6%, в то время как ротоглоточная депозиция – только 26,2–39,9% (рис. 4) [30, 31]. В этих же исследованиях легочная депозиция лекарственных препаратов при их ингаляции с помощью ДАИ без спейсера составила 11,0–15,3%, а при использовании ДАИ со спейсером – 9,9–28,0% (см. рис. 4) [30, 31]. В другом исследовании проведено сравнение депозиции будесонида, ингалируемого с помощью Респимата и Турбухалера, легочная депозиция препарата составляла 51,6 и 28,5% соответственно, а ротоглоточная – 19,3 и 49,3% соответственно [32].

Для активации устройства его основание поворачивают на 180° (половина оборота) до щелчка, что приводит к сжатию пружины и продвижению капиллярной трубки с раствором, нагнетая жидкость в дозирующую камеру (см. рис. 1). При нажатии на кнопку происходит высвобождение пружины, которая проталкивает капиллярную трубку к так называемому униблоку (см. рис. 1, 2), закрывая односторонний клапан и поворачивая капиллярную трубку к пистону, что приводит раствор к движению через униблок. Далее лекарственный раствор «продавливается» через микроканалы, которые сходятся к

Таблица 1. Сравнение Спиривы Респимат и плацебо: первичные конечные точки [42]

Первичные конечные точки	Δ Тиотропий Респимат 5 мкг – плацебо	Δ Тиотропий Респимат 10 мкг – плацебо	Δ Тиотропий Респимат 10 мкг – 5 мкг
ОФВ ₁ перед приемом препарата, л*	0,127 [†] (0,101–0,153)	0,150 [†] (0,124–0,175)	0,023 (-0,002–0,048)
SGRQ общая оценка	-3,5 [†] (-4,9–-2,1)	-3,8 [†] (-5,3–-2,4)	-0,4 (-1,7–1,0)
Одышка по шкале TDI	1,05 [†] (0,73–1,38)	1,05 [†] (0,73–1,38)	0,02 (-0,29–0,34)

*Изменения по сравнению с исходными; [†]p<0,0001 vs плацебо. Все данные в различиях лечения через 48 нед.

двум зеркальным выпускным отверстиям, при выходе из них жидкостные струи сталкиваются под определенным углом, в результате чего образуется лекарственный аэрозоль.

Ингалятор Респимат имеет компактный дизайн и снабжен цифровым счетчиком доз (см. рис. 1). Стрелка счетчика подходит к красной зоне, когда в ингаляторе остается препарата приблизительно на 1 нед [19]. После активации заданного числа доз (в препарате Спирива Респимат – 60 доз) происходит блокирование механизма ингалятора и дальнейшее его использование становится невозможным.

Дозы тиотропия при использовании Спиривы Респимат

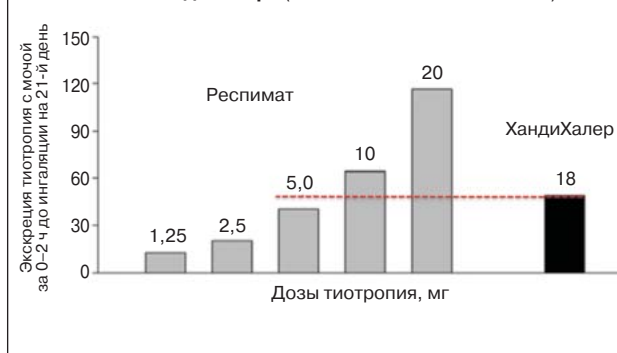
Так как ингаляционное устройство Респимат является более эффективным по сравнению со всеми известными на сегодня другими портативными устройствами доставки (ДАИ и ДПИ), логично было бы предположить, что при использовании Респимата потребуются уменьшение традиционных доз препаратов, используемых с другими ингаляторами. И действительно, в настоящее время рекомендованной суточной дозой тиотропия при использовании препарата является доза 5 мкг (а в Спириве ХандиХалер – 18 мкг). Данная новая доза была установлена в нескольких исследованиях «доза–ответ». В многоцентровом РКИ D.Caillaud и соавт., включавшем 202 пациента с ХОБЛ, в параллельных группах в течение 3 нед проводилось сравнение 5 доз тиотропия, ингалируемого через Респимат (1,25, 2,5, 5, 10 и 20 мкг), 1 традиционной дозы тиотропия, ингалируемого через ХандиХалер (18 мкг) и плацебо [34]. Первичной конечной точкой исследования являлся показатель предбронходилатационного (trough) ОФВ₁ на 21-й день терапии. Дозы тиотропия 5 и 20 мкг, назначенного через Респимат, и 18 мкг, назначенного через ХандиХалер, достоверно отличались от плацебо. При этом по влиянию на функциональные легочные параметры дозы тиотропия-Респимат 5 мкг и тиотропия-ХандиХалер 18 мкг максимально соответствовали друг другу. Кроме того, по другому индексу – экскреции тиотропия с мочой за 0–2 ч до ингаляции на 21-й день – данные дозы тиотропия, назначенные с помощью разных ингаляторов, также были практически эквивалентны (рис. 5).

В рандомизированном перекрестном исследовании японских авторов, где 134 пациента с ХОБЛ (средний возраст – 70 лет, средний ОФВ₁ – 43%) в течение 21 дня принимали либо Спириву Респимат в дозе 5 мкг, либо Спириву ХандиХалер в дозе 18 мкг, была показана полная эквивалентность данных доз тиотропия как по влиянию на прирост функциональных легочных показателей (рис. 6), так и по влиянию на плазменные концентрации тиотропия в первые 3 ч после ингаляции (рис. 7) [35]. Поэтому при назначении препарата Спирива Респимат рекомендовано использовать дозу 5 мкг/сут (т.е. 2 последовательные ингаляции по 2,5 мкг/сут).

Клиническая эффективность Спиривы Респимат

К настоящему времени опубликовано 6 РКИ продолжительностью не менее 12 нед, посвященных изучению

Рис. 5. Сравнение разных доз тиотропия при использовании Респимата и ХандиХалера (Caillaud et al. Int J COPD 2007).



эффективности Спиривы Респимат [36–44]. В совокупности в них были включены 6949 пациентов с ХОБЛ, из которых 4113 получали терапию Спиривой Респимат (3266 пациентов в дозе 5 мкг/сут и 847 – в дозе 10 мкг/сут) и 2836 пациентов – плацебо. Из этих исследований 2 продолжались 12 нед [36, 37, 41], 3 исследования – 1 год [38–40, 42, 43] и 1 – 30 нед [44].

Подводя итоги исследований о клинических эффектах Спиривы Респимат, можно заметить, что полученные данные еще раз подтвердили уже известную высокую эффективность препарата тиотропий [5].

По влиянию на функциональные легочные показатели во всех исследованиях препарата Спирива Респимат в дозах 5 и 10 мкг существенно превосходил плацебо и был сравним с ипратропиумом в первые часы после ингаляции препаратов. Обе дозы препарата в долгосрочных исследованиях приводили к достоверному и клинически значимому улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, и снижению одышки по шкале TDI [42] (табл. 1).

Кроме того, следствием терапии Спиривой Респимат оказалось выраженное уменьшение числа всех обострений ХОБЛ на 31%, а тяжелых обострений, приводящих к госпитализации пациентов, – на 27% [43]. Таким образом, можно сделать вывод, что Спирива Респимат значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и уменьшает риск обострений, в том числе ведущих к госпитализации.

В открытом наблюдательном исследовании H.Rau-Bergег и соавт., включавшем 1230 больных ХОБЛ, было показано, что терапия Спиривой Респимат в дозе 5 мкг в течение 6 нед приводит к значительному улучшению физической активности пациентов: был отмечен значительный прирост баллов по субдомени «физическая функция» опросника SF-36 на 13,4 балла ($p<0,001$), а улучшение на 10 баллов было достигнуто у подавляющего большинства пациентов (61,5%); рис. 8 [45].

Безопасность Спиривы Респимат

Как и другие представители группы АХП, тиотропий традиционно рассматривается как один из наиболее безопасных препаратов для терапии ХОБЛ [5]. Благоприятный профиль Спиривы ХандиХалер подтвержден многочисленными исследованиями. Новый препарат Спирива

Таблица 2. Наиболее распространенные НЯ при приеме Спиривы Респимат [43]

	Тиотропий (n=1952)		Контроль (n=1965)		Тиотропий vs контроль	
	n	ОР	n	ОР	ОР	95% ДИ
Подвергались воздействию лечения, среднее количество дней	308,5	85,9	299,5	97,2	–	
Любые НЯ	1369	155,6	1361	157,4	0,99	0,92–1,07
НЯ в предпочтительных терминах, случившиеся у ≥3% пациентов						
Обострение ХОБЛ	641	44,1	759	56,8	0,78	0,70–0,86
Назофарингит	157	9,16	151	8,95	1,02	0,82–1,28
Одышка	136	7,83	152	9,02	0,87	0,69–1,09
Инфекции ДП	124	7,13	144	8,51	0,84	0,66–1,07
Кашель	124	7,13	108	6,31	1,13	0,87–1,46
Бронхит	67	3,79	95	5,52	0,69	0,50–0,94
Пневмония	65	3,65	74	4,25	0,86	0,62–1,20
Продуктивный кашель	60	3,38	61	3,52	0,96	0,67–1,37
Сухость во рту	60	3,41	27	1,54	2,21	1,41–3,49

Таблица 3. Фатальные НЯ при приеме Спиривы Респимат [43]

Класс системы органов	Тиотропий (n=1952)		Контроль (n=1965)		Тиотропий vs контроль	
	n	ОР	n	ОР	ОР	95% ДИ
Любые летальные НЯ	52	2,94	38	2,13	1,38	0,91–2,10
Общие нарушения	19	1,07	12	0,67	1,60	0,78–3,29
Респираторные (нижние)	9	0,51	16	0,89	0,57	0,25–1,28
Сердечные расстройства	9	0,51	4	0,22	2,27	0,70–7,37
Инфекции/паразитарные инвазии	3	0,17	5	0,28	0,61	0,14–2,53
Респираторные (другие)	5	0,28	2	0,11	2,52	0,49–13,0
Новообразования	4	0,23	2	0,11	2,02	0,37–11,0

Респимат теоретически может иметь еще большую безопасность, так как содержит меньшую дозу тиотропия, характеризуется меньшей депозицией в области ротоглотки, что может привести к снижению его системной биодоступности. При анализе наиболее частых нежелательных явлений (НЯ), зафиксированных в исследованиях Спиривы Респимат, обращает на себя внимание активное развитие такого НЯ, как сухость во рту – традиционного эффекта всех АХП (табл. 2). Однако необходимо подчеркнуть, что данное НЯ встречается приблизительно в два раза реже при использовании Спиривы Респимат по сравнению со Спиривой ХандиХалер [34, 46], что можно объяснить меньшей депозицией препарата в ротоглотке при ингаляции через Респимат.

В исследовании U.Feifel и соавт. при использовании очень высоких доз Спиривы Респимат (до 32 мкг/сут) были отмечены лишь легкие антихолинергические побочные эффекты (сухость слизистых) [47]. В этом же исследовании для изучения «глазных» побочных эффектов проводили закапывание раствора тиотропия в глаза добровольцев, при этом не было отмечено изменений диаметра зрачка, зрачковых рефлексов, внутриглазного давления или аккомодации, т.е. при случайном попадании препарата из ингалятора Респимат в глаза развитие каких-либо НЯ маловероятно.

R.Hodder и соавт. провели специальный анализ годовых исследований Спиривы Респимат (n=1990), посвященный выявлению парадоксальной бронхоконстрикции при использовании этого препарата [48]. В проанализированных исследованиях не было ни одного указания на развитие парадоксального бронхоспазма, 21 больной (1,1%) отметил необходимость использования быстродействующих бронхолитиков или развитие дыхательного дискомфорта, и 6 пациентов (0,3%) отметили дискомфорт, потребовавший приема быстродействующего бронхолитика. При этом данные нежелательные эффекты наблюдались и в группе плацебо. Таким образом, парадоксальная бронхоконстрикция маловероятна при терапии Спиривой Респимат.

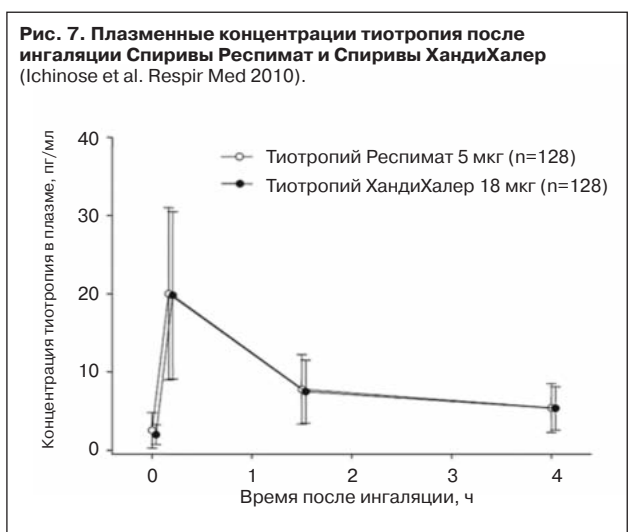
В течение последних 3 лет ведутся бурные дискуссии, посвященные сердечно-сосудистой безопасности Спиривы Респимат [49–53]. В совокупном анализе двух сходных по дизайну годовых исследований E.Bateman и

соавт. показали, что число летальных исходов от любых причин среди больных, принимавших Спириву Респимат, было несколько выше: 2,4 и 2,7% при приеме 5 и 10 мкг тиотропия соответственно по сравнению с пациентами группы плацебо (1,6%) [42]. Данные различия не были статистически достоверными. Существует ли прямая связь между повышенной летальностью больных ХОБЛ при назначении Спиривы Респимат или имеет место простое совпадение (тем более что общая летальность в данных исследованиях не выше или даже ниже, чем в других исследованиях, посвященных эффективности лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ)? При рассмотрении причин смерти больных в данных исследованиях обращает на себя внимание, что среди них фигурируют не только сердечно-сосудистые заболевания, но и новообразования (табл. 3). С учетом одногодичной длительности исследований можно уверенно говорить, что отсутствует биологическая вероятность взаимоотношения между применением Спиривы Респимат и развитием опухолей.

Достаточно широкий резонанс вызвали результаты метаанализа Singh и соавт., основанного на 5 РКИ, посвященных эффективности Спиривы Респимат у пациентов с ХОБЛ (n=6522) [53]. Авторы пришли к заключению, что применение Спиривы Респимат приводит к достоверному повышению риска летальности больных (ОР 1,52; 95% ДИ 1,06–2,16; p=0,02), при этом дозы тиотропия 10 мкг (ОР 2,15; 95% ДИ 1,03–4,51; p=0,04) и 5 мкг (ОР 1,46; 95% ДИ 1,01–2,10; p=0,04) были ассоциированы с повышенным риском летального исхода. В выводах был приведен показатель: число больных, которых необходимо пролечить (NNТ) для 1 летального исхода в течение 1 года, – 124 пациента (95% ДИ 52–5682). Приводя объяснение о возможной ассоциации терапии Спиривой Респимат и повышенной летальности больных, Singh и соавт. предположили, что ингалятор Респимат, обеспечивая лучшую депозицию тиотропия в легких, приводит к его повышенной концентрации в системном кровотоке (повышению системной биодоступности), что в свою очередь увеличивает риск развития аритмических событий.

Однако с точки зрения фармакокинетики данное объяснение маловероятно. Сравнение плазменных концентраций тиотропия после ингаляций через Респимат и Хан-

Параметр	Тиотропий Респимат 2,5 мкг (n=5730)		Тиотропий Респимат 5 мкг (n=5711)		Тиотропий ХандиХалер 18 мкг (n=5694)		Сравнение	ОР (95% ДИ)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Летальность (во время наблюдения)	440	7,7	423	7,4	439	7,7	Респимат 5 мкг vs ХандиХалер	0,96 (0,84–1,09)
							Респимат 2,5 мкг vs ХандиХалер	1,00 (0,87–1,14)
Частота событий (на 100 пациентов в 1 год)	3,35		3,22		3,36			
Летальность (во время терапии), n (%)	359	6,3	326	5,7	357	6,3	Респимат 5 мкг vs ХандиХалер	0,91 (0,79–1,06)
							Респимат 2,5 мкг vs ХандиХалер	1,00 (0,86–1,16)



диХалер, проведенное как минимум в 3 исследованиях, продемонстрировало, что при использовании в данных ингаляторах тиотропия в дозах 5 и 18 мкг соответственно их пиковые концентрации и площади под концентрационной кривой (AUC) были практически одинаковы (см. рис. 7) [21, 35, 54].

В недавно опубликованной редакционной статье B.Lipworth и P.Short отметили, что данные метаанализа Singh и соавт. вряд ли можно назвать надежными, так как они основаны на исследованиях, где летальные исходы не являлись конечными точками и 95% ДИ для NNT имеет просто огромный размах (52–5682 пациента) [53]. С учетом данных, демонстрирующих снижение сердечно-сосудистых событий при терапии Спиривой ХандиХалер и, наоборот, их повышение при терапии Спиривой Респимат, авторы комментария высказались об отсутствии «биологического правдоподобия» (a lack of biological plausibility) возможности развития неблагоприятных эффектов на фоне применения Спиривы Респимат, тем более, опять же, их невозможно объяснить с точки зрения повышенной системной биодоступности препарата.

Рисунок 8. Физическая активность пациентов ХОБЛ при приеме Спиривы Респимат (Rau-Berger et al. Int J COPD 2010).

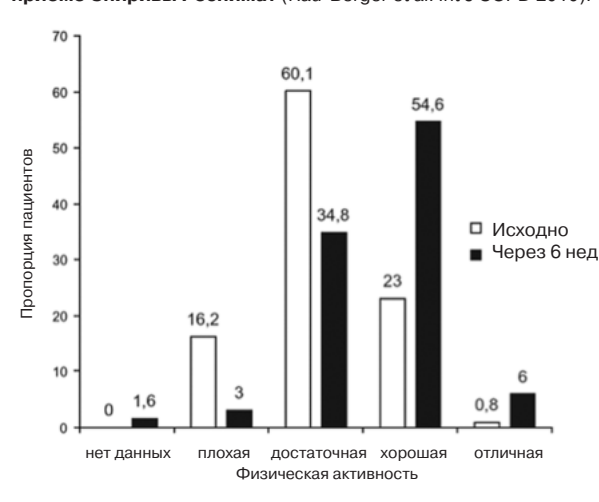
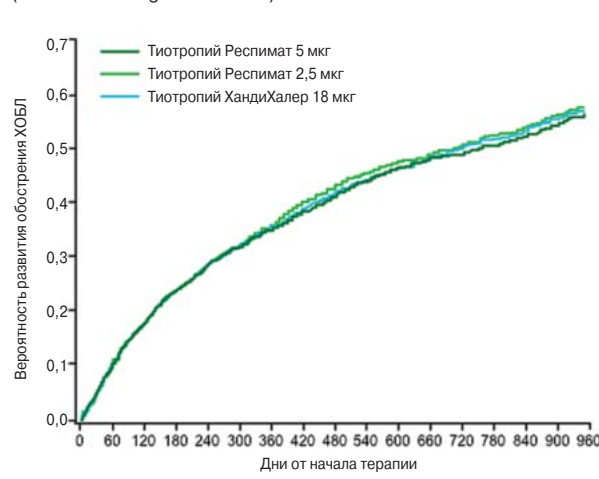


Рис. 9. Время до развития 1-го обострения при терапии пациентов с ХОБЛ препаратами тиотропия (Wise et al. N Engl J Med 2013).



Более надежные данные о безопасности Спиривы Респимат представлены в только что опубликованном крупнейшем на сегодня исследовании в области ХОБЛ – рандомизированном двойном слепом исследовании TioSpir (The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial) [55], включавшем 17 135 пациентов с ХОБЛ (средний возраст – 65 лет, средний ОФВ₁ – 48%), которые на протяжении в среднем 2,3 года принимали Спириву Респимат в суточных дозах 2,5 или 5 мкг или Спириву ХандиХалер в дозе 18 мкг. Первичными конечными точками исследования были риск летального исхода и риск развития 1-го обострения ХОБЛ, также изучалась сердечно-сосудистая безопасность препаратов, включая оценку их безопасности у пациентов со стабильными заболеваниями сердца (среди них 15,2% больных имели ишемическую болезнь сердца, 6,0% – постинфарктный кардиосклероз, 10,6% –

Рис. 10. Влияние тренировки на легочную депозицию при использовании Респимата и ДАИ
(Brand et al. Int J COPD 2008).

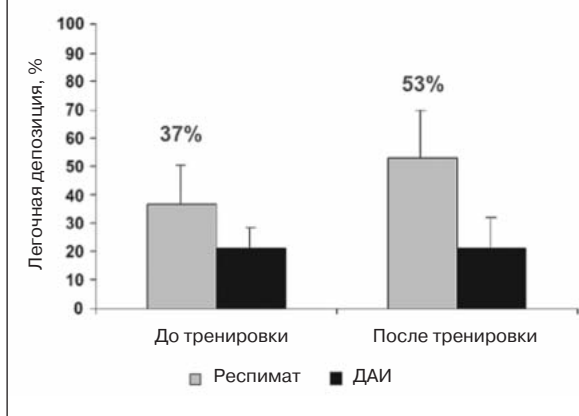
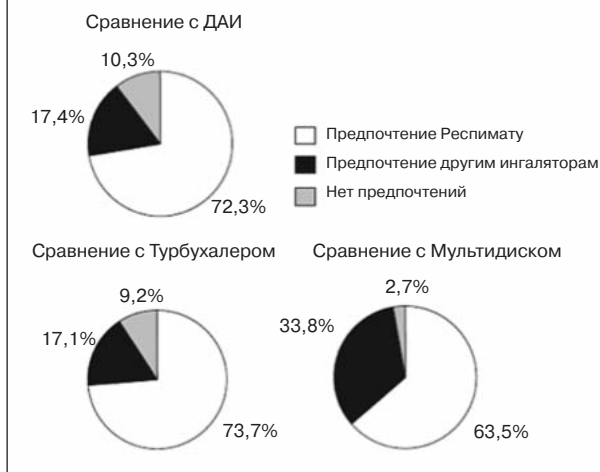


Рис. 11. Предпочтение пациента при использовании Респимата и других ингаляторов
(Hodder et al. Int J COPD 2009).



аритмии). Исследование показало, что длительная терапия Спиривой Респимат не отличается от терапии Спиривой ХандиХалер по риску летальных исходов (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,96; 95% ДИ 0,84–1,09; для тиотропия в дозе 2,5 мкг ОР 1,00; 95% ДИ 0,87–1,14); табл. 4; и по риску развития 1-го обострения (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,98; 95% ДИ 0,93–1,03); рис. 9. Число летальных исходов и «больших» сердечно-сосудистых событий было сходным во всех трех группах терапии тиотропием.

Таким образом, результаты глобального исследования TioSpig практически завершают многолетнюю дискуссию о возможных сердечно-сосудистых рисках терапии Спиривой Респимат, ясно продемонстрировав, что новый препарат обладает хорошим профилем безопасности.

Мнение пациента об ингаляторе Респимат

Выбор ингаляционного устройства для терапии с точки зрения врача зависит от очень многих факторов – таких как свойства лекарственного вещества, его доказанная клиническая эффективность, простота использования ингалятора, экономические аспекты терапии и др. Кроме того, среди этих факторов важное место имеет отношение к устройству со стороны пациента. Достоинством ингаляционного устройства Респимат является простая ингаляционная техника [56]. По данным W.Schurmann и соавт., приемлемая ингаляционная техника при использовании Респимата достигается у 96–98% пациентов всего лишь после первых пяти ингаляций через устройство [57]. Другое преимущество Респимата – хорошая координация «больной–ингалятор», которая обес-

печивает высокую доставку препарата в ДП даже у нетренированного пациента. В исследовании P.Brand и соавт. легочная депозиция препарата при ингаляции через Респимат у больных ХОБЛ составила 37% до тренировки ингаляционной техники и 53% – после тренировки (рис. 10) [33]. В противоположность, в этом же исследовании лучшие показатели легочной депозиции при ингаляции через бесфреоновый ДАИ после тренировки составляли 21% [33].

Среди множества исследований, посвященных оценке разных устройств доставки пациентами, можно найти любые результаты в пользу того или иного ингалятора, однако чаще всего в данных исследованиях были использованы произвольные опросники, не учитывающие основ психометрического тестирования [58]. Поэтому особое внимание среди таких работ привлекают исследования, в которых были использованы более совершенные инструменты, например такие, как опросник удовлетворенности и предпочтений пациента (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – PASAPQ), который является практичным, валидизированным, надежным и чувствительным инструментом для тестирования отношения пациента к ингаляционному устройству [59]. В исследовании W.Schurmann и соавт., включавшем 224 больных ХОБЛ и бронхиальной астмой, с помощью PASAPQ было проведено сравнение предпочтений пациентов при применении ингаляторов Респимат и ДАИ [58]. Исследование продемонстрировало, что подавляющее большинство пациентов (81%) предпочли использовать ингалятор Респимат и хотели бы его применять и в дальнейшем [58]. Среднее число баллов для 13 из 15 вопросов по опроснику PASAPQ было значительно выше в оценке Респимата по сравнению с оценкой ДАИ ($p < 0,05$); Респимат также продемонстрировал превосходство перед ДАИ по общему баллу по шкале PASAPQ ($p < 0,001$).

В двух других, похожих по дизайну исследованиях, включавших 152 и 150 больных ХОБЛ и астмой, при помощи опросника PASAPQ сравнивались предпочтения пациентов в использовании Респимата и ДПИ (Мультидиска и Турбухалера) [60, 61]. Общее предпочтение Респимату было высказано 74 и 64% больных, предпочтение Турбухалеру – 17%, Мультидиску – 34%. В этих исследованиях общее число баллов по шкале PASAPQ для Респимата было существенно выше, чем для ДПИ ($p < 0,001$); рис. 11. Еще в одном крупном открытом исследовании, включавшем 1230 пациентов с ХОБЛ, получавших терапию тиотропием Респимат на протяжении 6 нед, на вопрос об удовлетворенности терапией 77% больных ответили как «удовлетворен» или «очень удовлетворен» [45].

И наконец, в небольшом исследовании из реальной практики, посвященном оценке эффектов перевода пациентов с ХОБЛ со Спиривы ХандиХалер на Спириву Респимат, предпочтение новому ингалятору отдали 72% больных [46].

Заключение

- Длительная поддерживающая терапия препаратом Спирива Респимат у пациентов с ХОБЛ значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и уменьшает риск обострений, в том числе ведущих к госпитализации.
- Отчет по НЯ Спиривы Респимат согласуется с известным профилем безопасности тиотропия.
- Глобальное исследование TioSpig убедительно показало, что препарат Спирива Респимат обладает хорошим профилем безопасности, не отличающимся от препарата Спирива ХандиХалер.
- Новый ингалятор Респимат характеризуется простой ингаляционной техникой, обеспечивает хорошую координацию «больной–ингалятор» и высоко оценивается пациентами.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2013 report is available on www.goldcopd.com
- Celli BR, MacNee W. ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–46.
- Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–50.
- Panning CA, DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 183–9.
- Yohannes AM, Connolly M, Hanania NA. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 117–25.
- Tasbkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med* 2010; 16: 97–105.
- Donohue JF, van Noord JA, Bateman ED et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.
- Vincken W, van Noord JA, Greefborst APM et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur Respir J* 2002; 19: 209–16.
- Casaburi R, Mahler DA, Jones PW et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2002; 1: 217–24.
- Brusasco V, Hodder R, Miravittles M et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399–404.
- Celli B, Wallack RZ, Wang S et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743–8.
- O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 832–48.
- Tasbkin DP, Celli B, Senn S et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543–54.
- Decramer M, Celli B, Kesten S et al for the UPLIFT investigators. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–8.
- Troosters T, Celli B, Lysig T et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur Respir J* 2010; 36: 65–73.
- Morice AH, Celli B, Kesten S et al. COPD in young patients: A pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir Med* 2010; 104: 1659–67.
- Vogelmeier C, Hederer B, Glaab T et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 2011; 364: 1093–103.
- Panos RJ. Efficacy and safety of eco-friendly inhalers: focus on combination ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern J COPD* 2013; 8: 221–30.
- Dalby RN, Eicher J, Zierenberg B. Development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Med Devices (Auckl)* 2011; 4: 145–55.
- Dalby R, Spallek M, Voshaar T. A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler. *Int J Pharm* 2004; 283: 1–9.
- Van Noord JA, Smeets JJ, Creemers JP et al. Delivery of fenoterol via Respimat, a novel «soft mist» inhaler. A randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, cross-over, dose-ranging study in asthmatic patients. *Respiration* 2000; 67: 672–8.
- Longest PW, Hindle M, Choudhuri SD, Byron PR. Numerical simulations of capillary aerosol generation: CFD model development and comparisons with experimental data. *Aerosol Sci Technol* 2007; 41: 952–73.
- Longest PW, Hindle M, Choudhuri SD, Xi J. Comparison of ambient and spray aerosol deposition in a standard induction port and more realistic mouth-throat geometry. *J Aerosol Sci* 2008; 39: 572–91.
- Newman SP, Pavia D, Morén F et al. Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981; 36: 52–5.
- Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985; 88 (Suppl. 2): 152S–160S.
- Stein SW, Gabrio BJ, Dalby RN et al. Understanding Throat Deposition During Cascade Impactor Testing. *Respiratory Drug Delivery VII*. Serentec, Raleigh, NC. 2000: 573–6.
- Longest PW, Hindle M. Quantitative analysis and design of a spray aerosol inhaler. Part 1: effects of dilution air inlets and flow paths. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2009; 22: 271–83.
- Hochrainer D, Holz H, Kreber C et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med* 2005; 18: 273–82.
- Khachikian D. VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, VISN Pharmacist Executives. Ipratropium/Albuterol (Combivent® Respimat®) Abbreviated Review. 2012. Available from: [http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropium-albuterol\(CombiventRespimat\).doc](http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropium-albuterol(CombiventRespimat).doc). Accessed February 12, 2013.
- Newman SP, Steed KP, Reader SJ et al. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer. *J Pharm Sci* 1996; 85: 960–4.
- Newman SP, Brown J, Steed KP et al. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. *Chest* 1998; 113: 957–63.
- Pitcairn G, Reader S, Pavia D, Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J Aerosol Med* 2005; 18: 264–72.
- Brand P, Hederer B, Austen G et al. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 763–70.
- Caillaud D, Le Merre C, Martinat Y et al. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat® Soft Mist™ Inhaler or HandiHaler® in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2007; 2: 559–65.
- Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5 mg via Respimat and 18 mg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir Med* 2010; 104: 228–36.
- ClinicalTrials.gov. 12 week comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium/RespimatR, placebo and Ipratropium MDI in COPD. NCT00239473. 2010; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00239473>
- ClinicalTrials.gov. 12 week comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium/RespimatR, placebo and Ipratropium MDI in COPD. NCT00240435. 2010; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00240435>
- ClinicalTrials.gov. Tiotropium/RespimatR one-year study. NCT00168844. 2010; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168844>
- ClinicalTrials.gov. Tiotropium/Respimat® one-year study. NCT00168831. 2010; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168831>
- ClinicalTrials.gov. Tiotropium/Respimat one-year study in COPD. NCT00387088. 2010; <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00387088>
- Voshaar T, Lapidus R, Maleki-Yazdi R et al. A randomized study of tiotropium Respimat Soft Mist inhaler vs ipratropium pMDI in COPD. *Respir Med* 2008; 102: 32–41.
- Bateman E, Singh D, Smith D et al. Efficacy and safety of tiotropium Respimat® SMI in COPD in two 1-year randomized studies. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 197–208.
- Bateman ED, Tasbkin D, Siafakas N et al. A one-year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients. *Respir Med* 2010; 104: 1460–72.
- Abraham R, Moroni-Zentgraf P, Ramsdell J et al. Safety and efficacy of the once-daily anticholinergic BEA 2180 compared to tiotropium in patients with COPD. *Respir Med* 2013; 107: 854–62.
- Rau-Berger H, Mitfessel H, Glaab T. Tiotropium Respimat® improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 367–73.
- Asakura Y, Nishimura N, Maezawaet K et al. Effect of Switching Tiotropium HandiHaler to Respimat Soft Mist Inhaler in Patients with COPD: The Difference of Adverse Events and Usability Between Inhaler Devices. *J Aerosol Med Pulm Drug Delivery* 2013; 26: 41–5.
- Feifel U, Wallenstein G, Rominger K-L et al. Pharmacokinetics and tolerability (Study 1) with particular reference to ocular safety (Study 2) of tiotropium Respimat® Soft Mist™ Inhaler: findings from two dose-ranging studies in healthy men. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2008; 3: 397–403.
- Hodder R, Pavia D, Lee A, Bateman E. Lack of paradoxical bronchoconstriction after administration of tiotropium via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 245–51.
- Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: pro. *Eur Respir J* 2013; 42: 584–9.
- Bateman ED. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: con. *Eur Respir J* 2013; 42: 590–3.
- Jenkins CR, Beasley R. Tiotropium Respimat increases risk of mortality. *Thorax* 2013; 68: 5–7.
- Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342: d3215.
- Lipworth BJ, Short PM. Explaining differential effects of tiotropium on mortality in COPD. *Thorax* 2013; 68: 589–90.
- Tiotropium Respimat Pharmacokinetic Study in COPD (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01222533); <http://www.clinicaltrials.gov/> (accessed 1 Sep 2013).
- Wise RA, Anzueto A, Cotton D et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the Risk of Death in COPD. *N Engl J Med* 2013. DOI: 10.1056/NEJMoa1303342
- Hodder R, Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat® Soft Mist™ Inhaler. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 381–90.
- Schurmann W, Schmidtman S, Moroni P et al. Respimat® Soft Mist Inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: Patient preference and satisfaction. *Treat Respir Med* 2005; 4: 53–61.
- Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices. *Eur Respir Rev* 2005; 14: 109–16.
- Kozma CM, Slaton TL, Monz BU et al. Development and validation of a patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices. *Treat Respir Med* 2005; 4: 41–52.
- Hodder R, Reese PR, Slaton T. Asthma patients prefer Respimat® Soft Mist™ Inhaler to Turbuhaler®. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009; 4: 225–32.
- Freytag F, Rau-Berger H, Glaab T et al. Respimat® Soft Mist™ Inhaler preferred to Diskus by patients with COPD and/or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A639.