

А.А.Визель, И.Ю.Визель

От ХандиХалера к Респимату: пути доставки тиотропия

ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, 49

A.A. Vizeľ, I. Yu. Vizeľ

From Handihaler to Respimat: tiotropium delivery systems

Key words: tiotropium bromide, chronic obstructive pulmonary disease, safety.

Ключевые слова: тиотропия бромид, хроническая обструктивная болезнь легких, безопасность.

Новейшая история респираторной медицины богата открытиями: новые молекулы, устройства, методики. Наряду со стремлением к эффективности, надежности, скорости наступления эффекта, отчетливо звучит призыв к усилению контроля безопасности. Примером служит требование *Food and Drug Administration* (США) (<http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm251512.htm>) провести в течение 2011–2017 гг. 5 постмаркетинговых исследований безопасности применяемых в практике β_2 -агонистов длительного действия в сочетании с ингаляционными глюкокортикостероидами, хотя многие из них одобрены большинством международных соглашений и рекомендаций.

Важным событием следует признать появление первого ингаляционного бронхолитика с 24-часовым действием – холиноблокатора тиотропия бромида, который быстро занял одну из лидирующих позиций в зарубежных и отечественных стандартах лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) благодаря не только способности улучшать функцию легких, повышать работоспособность и состояние здоровья, снижать частоту обострений, но и благодаря новой лекарственной форме, в которой использован дозирующий порошок ингалятор тиотропия бромида ХандиХалер (ТХ) в дозе 18 мкг. Среди многих рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ) ТХ наиболее значим 4-летний проект UPLIFT (*Understanding Potential Long-Term Impacts on Function with Tiotropium*). Показано, что благодаря применению ТХ при ХОБЛ снижается смертность от всех причин [1]. Дальнейшее изучение и применение тиотропия бромида стало связано с новой лекарственной формой – Респимат (*Respimat Soft Mist Inhaler*), представляющей собой новое оригинальное устройство, в котором отсутствует пропеллент, а подача аэрозоля осуществляется при помощи встроенной пружины. При этом мелкодисперсный аэрозоль доставляется в виде "медленного облака", позволяющего больному сделать спокойный вдох. Доза тиотропия бромида, доставляемая с помощью устройства Респимат (ТР), 5 мкг обеспечивает не меньшее спирометрическое улучшение, чем ТХ 18 мкг [2],

а исследованиями сроком до 12 мес. было продемонстрировано сходное улучшение в снижении риска обострений ХОБЛ [3]. Устройство Респимат было сопоставлено с другими средствами доставки аэрозолей. В метаанализе публикаций показано, что Респимат не уступает существующим ингаляторам по своим клиническим возможностям, а в ряде экспериментальных работ показаны его преимущества, а также высказано мнение о недостаточной изученности влияния ТР на летальные исходы при ХОБЛ, особенно у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы (ССС) [4]. Опасение это было не гипотетическим, а основанным на ряде публикаций, где приведены достаточные доказательства для глобальной отмены ТР из-за повышенного риска смерти у пациентов с ХОБЛ [5, 6]. В полемической статье, опубликованной в Европейском респираторном журнале, также весьма категорично звучат опасения относительно безопасности применения ТР при ХОБЛ [7].

Клиническая наука всегда допускает полемику. А любое сомнение в безопасности лечения больных, особенно страдающих ХОБЛ, пожилых и с сопутствующей патологией, требует тщательного анализа.

Что является основной причиной высказанного беспокойства – молекула тиотропия или новая форма доставки? Факт, что у больных с кардиальной патологией холиноблокаторы следует применять с осторожностью, известен очень давно, особенно если обратиться к первому препарату этой группы – атропину [8]. Вопросы применения холиноблокаторов у пожилых пациентов обсуждались еще в 1989 г. [9]. В 2008 г. был опубликован метаанализ 17 РКИ, на основании которого высказано мнение о необходимости осторожного применения ингаляционных М-холиноблокирующих средств в связи с риском смерти от сердечно-сосудистой патологии, развития инфаркта миокарда и инсульта [5]. Однако при внедрении ТХ не появилось заключения о повышенной опасности его применения, а в последнем критическом метаанализе [7] справедливо отмечено, что применение ТХ не увеличивает риска летального исхода при лечении больных ХОБЛ в сравнении с плацебо (относительный риск – ОР – 0,92; 95%-ный доверительный интервал – ДИ – 0,80–1,05). Все это свидетельствует

о том, что до появления устройства Респимат серьезные нежелательные явления и риск смерти у больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией не были причиной для отказа в применении этой группы препаратов в пульмонологии, в частности при ХОБЛ. Это очень логично показано в аналитической статье Европейского респираторного журнала [10]. Судя по появлению новых молекул этого класса, данное направление продолжает развиваться. Аclidиния бромид уже рекомендован для применения при ХОБЛ в виде порошкового многодозного ингалятора. Он сопоставим по влиянию на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) с ТХ, но требует применения каждые 12 ч [11]. Недавно были представлены результаты РКИ гликопиррония – 24-часового холиноблокатора, доставляемого через порошковый ингалятор [12]. Следовательно, антихолинергические препараты как класс, особенно избирательно блокирующие М-холинорецепторы, расположенные в дыхательных путях, при минимальном системном эффекте представляют интерес и перспективу в лечении ХОБЛ.

Логично предположить, что беспокойство в адрес ТР связано с новой лекарственной формой – жидкой и доставляемой через Респимат. Аэрозоль, поступающий из устройства с невысокой скоростью, в котором высока доля "респираторной фракции" частиц, может обладать лучшим проникновением в мелкие дыхательные пути и привести к усилению системных эффектов и более высокой пиковой концентрации в крови. На основании этой гипотезы существует прогноз повышенной токсичности ТР [13]. Однако на сайте *ClinicalTrials.gov* [14] представлены результаты исследования фармакокинетики ТХ и ТР. Оказалось, что максимальная концентрация тиотропия в плазме крови для ТР 5 мкг составила 81 % от таковой для ТХ, а медиана времени достижения максимальной концентрации – 5–7 мин для обоих устройств. Если обсуждать проблему доставки лекарственных средств, то в первую очередь тревогу должны вызывать небулайзеры, в которых доза препарата в любой момент может быть модифицирована пациентом. Однако повышения риска тахикардии при небулизации холиноблокаторов не отмечено [15]. Сегодня в мире и в России с успехом небулизируются антихолинергические препараты как в чистом виде, так и в сочетании с β_2 -адреномиметиками короткого действия, применение которых успешно продолжается, а список их расширился воспроизведенными лекарственными формами.

На сайте *ClinicalTrials.gov* можно найти данные о 88 РКИ с применением Респимата, одобренного регуляторными органами. Некоторые из них завершены, другие начинаются или продолжаются. Возможно, высказанные опасения основаны на представлении и интерпретации РКИ, разных математических подходах к обработке материала в оригинальных сообщениях и метаанализах, поскольку и в метаанализе, и в обзорах литературы, указывающих на риски применения ТР, сравниваются исследования разных форм тиотропия бромидом с плацебо, а не прямые

клинико-фармакологические исследования Респимата против ХандиХалера [7]. В этом случае необходимо было также провести подобный математический анализ для групп, получавших плацебо, и только после этого делать вывод. Оппонентом отказа от ТР справедливо замечено, что при обосновании опасности ТР было использовано только 5 из 6 РКИ ТР в сравнении с плацебо, а выводы сформулированы по данным 3 исследований, продолжавшихся в течение 1 года [10]. В метаанализ не были включены данные 6-месячного исследования с участием 2 080 пациентов (регистрационный номер NCT00528996; *ClinicalTrials.gov*), в котором были зарегистрированы 2 смерти среди получавших ТР и 5 – среди получавших плацебо [16]. Несмотря на спорность критики ТР как препарата с высоким риском повышения смертности при ХОБЛ, в большинстве публикаций указано на необходимость прямого сравнения ТР и ТХ на большой выборке РКИ с многоцентровым дизайном. Такое РКИ недавно было завершено и опубликовано.

В рандомизированном двойном слепом исследовании, проведенном в параллельных группах с участием 17 135 больных ХОБЛ, была оценена безопасность и эффективность ТР в дозах 2,5 и 5 мкг в сравнении с ТХ 18 мкг (обе лекарственные формы применялись 1 раз в сутки). Первичной конечной точкой исследования TIOSPIR [17] в оценке результатов исследования было наступление летального исхода и риска наступления 1-го обострения ХОБЛ. В то же время проводилась оценка безопасности в отношении ССС, включая безопасность для больных со стабильными сердечными заболеваниями. Средний период наблюдения пациентов составил 2,3 года, в течение которого применение ТР 5 мкг не сопровождалось более высоким риском смерти, чем ТХ 18 мкг (ОР – 0,96; 95%-ный ДИ – 0,84–1,09, а для ТР 2,5 мкг – ОР – 1,0; 95%-ный ДИ – 0,87–1,4). По влиянию на время наступления 1-го обострения обе лекарственные формы также не имели различий (ТР 5 мкг vs ТХ 18 мкг, ОР – 0,98; 95%-ный ДИ – 0,93–1,03). По причинам смерти и частоте серьезных нежелательных явлений со стороны ССС все 3 группы были сопоставимы. На основании этого клинического исследования был сделан вывод о том, что ТР в дозах 5 и 2,5 мкг по своей безопасности и влиянию на частоту обострений ХОБЛ подобен широко применяемому в мире ТХ в дозе 18 мкг [17].

Заключение

С публикацией исследования TIOSPIR можно считать, что ответы на вопросы, заданные оппонентами применения ТР при ХОБЛ, получены. С точки зрения клинициста, проводящего лечение больного ХОБЛ, понятно, что, как правило, это пожилые больные с рядом сопутствующих заболеваний, фармакотерапия которых всегда сопровождается обсуждением проблем безопасности, сочетания с другими лекарственными средствами для лечения как ХОБЛ, так и сопутствующих заболеваний. Возникшая вокруг ТР дискуссия показала зрелость современного



Респимат® – ингалятор нового поколения



SPIRIVA®
(tiotropium)

Respimat®
Soft Mist™ Inhaler

Имеются противопоказания, проконсультируйтесь у врача. Для получения более подробной информации обратитесь к Инструкции по применению препарата. Спирива® Респимат® раствор для ингаляции 2,5 мкг.

Регистрационное удостоверение ЛП N000890

ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingenlheim.ru

 **Boehringer
Ingelheim**

респираторного сообщества, разумную осторожность при внедрении новой формы доставки и адекватный обоснованный ответ создателя и производителя в виде проведения нового крупного РКИ. Эти факты рождают новые вопросы, на которое респираторное сообщество и регуляторные органы также должны найти ответы. На рынке появляются воспроизведенные лекарственные формы, где применяется как выпущенная другим производителем субстанция, так и иная форма доставки. Однако исследования влияния этих генериков на прогноз заболевания и смертность пока отсутствуют. При регистрации аналогов логично обязать производителя представлять доказательства безопасности новой формы, иначе приходится сталкиваться с двойными стандартами: высокой требовательностью к оригиналам и молчаливым согласием – к генерикам.

Литература

1. Celli B., Decramer M., Kesten S. *et al.* Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2009; 180 (10): 948–955.
2. Ichinose M., Fujimoto T., Fukuchi Y. Tiotropium 5 mcg via Respimat and 18 mg via HandiHaler1; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (2): 228–236.
3. Bateman E.D., 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. Pulm. Dis.* 2010; 5: 197–208.
4. Ram F.S., Carvallho C.R., White J. Clinical effectiveness of the Respimat inhaler device in managing chronic obstructive pulmonary disease: evidence when compared with other handheld inhaler devices. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 129–139.
5. Singh S., Loke Y.K., Furberg C.D. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *J.A.M.A.* 2008; 300 (12): 1439–1450.
6. Ram F.S. Spiriva (Respimat) increases mortality by 52 % in patients with COPD: time to take action. *N. Z. Med. J.* 2011; 124 (1337): 117–118.
7. Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: pro. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (3): 584–589.
8. Stewart H.J. The effect of increased heart rate due to the injection of atropine on the oxygen saturation of the arterial and venous blood of patients with heart disease. *J. Clin. Invest.* 1926; 3 (2): 241–251.
9. Peters N.L. Snipping the thread of life. Antimuscarinic side effects of medications in the elderly. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149 (11): 2414–2420.
10. Bateman E.D. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: con. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 590–593.
11. Beier J., Kirsten A.M., Mruz R. *et al.* Efficacy and safety of aclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: Results from a 6-week, randomized, controlled phase iiiib study. *COPD* 2013; 10 (4): 511–522.
12. D'Urzo A. Role of once-daily glycopyrronium bromide (NVA237) in the management of COPD. *Ther. Clin. Risk. Manag.* 2013; 9: 341–353.
13. Singh S., Loke Y.K., Enright P.L. *et al.* Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br. Med. J.* 2011; 342: d3215.
14. US National Institutes of Health. *ClinicalTrials.gov*. Tiotropium Respimat pharmacokinetic study in COPD. 2010. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01222533
15. Khorfan F.M., Smith P., Watt S., Barber K.R. Effects of nebulized bronchodilator therapy on heart rate and arrhythmias in critically ill adult patients. *Chest.* 2011; 140 (6): 1466–1472.
16. Abrahams R., Moroni-Zentgraf P., Ramsdell J. *et al.* Safety and efficacy of the once-daily anticholinergic BEA2180 compared to tiotropium in patients with COPD. *Respir. Med.* 2013; 107 (6): 854–862.
17. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. *et al.* Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013 Aug 30 [Epub ahead of print].

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (987) 296-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru
 Визель Ирина Юрьевна – к. м. н., профессор РАЕ, ассистент кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО "Казанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (843) 279-80-03; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Поступила 02.10.13
 © Визель А.А., Визель И.Ю.
 УДК 615.23.07