

ДуоРесп Спиромакс® – новый интуитивный дозирующий порошковый ингалятор будесонида и формотерола

А.А.Визель, И.Ю.Визель

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России: 420012, Республика Татарстан, Казань, ул. Бултерова, 49

Резюме

Представленный обзор литературы посвящен применению фиксированной комбинации будесонида и формотерола в лечении бронхообструктивной патологии. Положительный эффект этой комбинации при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме (БА) имеет высокий уровень доказательности. Одной из проблем в достижении клинического эффекта ингаляционной терапии является корректность применения дозирующего ингалятора. Представлена информация о новом дозирующем порошковом ингаляторе ДуоРесп Спиромакс®: простота применения которого близка к интуитивной. По результатам сравнительных исследований показано, что применение ДуоРесп Спиромакс® позволит повысить эффективность терапии и снизить затраты здравоохранения на лечение ХОБЛ и БА.

Ключевые слова: формотерол, будесонид, дозирующий порошковый ингалятор, ДуоРесп Спиромакс®.

DOI: 10.18093/0869-0189-2016-26-4-498-504

DuoResp Spiromax® is a new intuitive dosing dry powder inhaler of budesonide and formoterol

A.A. Vizeľ, I. Yu. Vizeľ

Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia: 49, Butlerova str., Kazan', 420012, Tatarstan Republic

Summary

A review of efficacy of budesonide/formoterol fixed combination in obstructive lung diseases has been done in the article. The efficacy of this combination in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma has been supported by high-level evidence. Clinical effect of inhalation therapy depends on proper use of the inhaler. Information on a new dosing dry powder inhaler DuoResp Spiromax® is given in the review. The ease of use of this inhaler is close to intuitive use. According to comparative trials, DuoResp Spiromax® is a promising inhaler which could improve the therapeutic efficacy and reduce cost of treatment of COPD and asthma.

Key words: formoterol, budesonide, dosing dry powder inhaler, DuoResp Spiromax®.

Обструктивные заболевания органов дыхания представляют собой одну из ведущих проблем здравоохранения, среди которых хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) имеет наиболее выраженную тенденцию к росту распространенности и смертности в России и в мире [1, 2]. Отмечается меньший рост эпидемиологических показателей бронхиальной астмы (БА), однако ключевая задача – полный контроль над заболеванием, при котором, в отличие от ХОБЛ, есть надежда на обратимость обструкции, – остается труднодостижимой. Согласно данным мультицентрового проспективного исследования, проведенного в 12 странах Европы, субоптимальный контроль над БА достигается только у 56,3 % больных [3]. Все это делает актуальным постоянное изучение и совершенствование лечения бронхообструктивного синдрома и нозологий, его вызывающих.

Значимость комбинации ингаляционного глюкокортикостероида с β_2 -адреномиметиком длительного действия

Согласно глобальным инициативам GINA и GOLD последнего пересмотра, фиксированные комбинации β_2 -адреномиметиков длительного действия (ДДБА)

и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) занимают лидирующее место в лечении БА и обладают существенным положительным влиянием при определенных фенотипах (ХОБЛ) [4].

Первенство формотерола среди ДДБА с 12-часовым действием обусловлено его высоким сродством к β_2 -адренергическим рецепторам и быстротой наступления устойчивой бронходилатации [6]. Будесонид применяется в клинической практике с 1982 г. и зарекомендовал себя как эффективный иГКС, обладающий низким системным эффектом [7]. Высокая клиническая эффективность комбинации будесонида и формотерола (БФ) – как фиксированной, так и при последовательном применении – доказана в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) и в условиях реальной клинической практики при применении таких средств доставки, как дозирующие порошковые ингаляторы (ДПИ) – Турбухалер, Изихалер, Аэролайзер и дозированные аэрозольные ингаляторы (ДАИ) [8, 9]. Сочетанное применение БФ стало одной из лучших по эффективности и безопасности комбинацией ДДБА и иГКС, проверенной временем [9]. Особую практическую ценность комбинация БФ приобрела с внедрением в практику тактики единого ингалятора, или смарт-терапии – когда ингаляции БФ назначаются

на регулярной основе 2 раза в день и по требованию – при затруднении дыхания и усилении одышки [10]. Уникальность этого подхода состоит в том, что пациент сам контролирует свое состояние и «титрует» дозу иГКС. Опасения о передозировке гормона не оправдались – со снижением потребности в бронхолитическом препарате автоматически снижается и доза иГКС. В последней редакции GINA рекомендуется тактика единого ингалятора для препаратов, содержащих комбинацию формотерола как с будесонидом (смарт-терапия), так и беклометазоном (смарт-терапия) [4]. Согласно одному из систематических обзоров Кохрейновских экспертов, в РКИ, отвечающих всем требованиям доказательной медицины, опыт применения этой комбинации в режиме единого ингалятора – одного из самых эффективных режимов на 3–5-й ступенях лечения БА – учтены данные 9 130 больных [11].

Значимость устройств и техники ингаляций

Эффективность клинического эффекта ингаляционной терапии (в отличие от системного применения лекарств) в значительной степени зависит от человеческого фактора – способности правильно подготовить дозу и выполнить маневр вдоха из каждого из предлагаемых индустрией зарегистрированных устройств. В последней редакции GINA среди факторов риска плохого исхода БА отмечено неправильное или нерегулярное использование назначенного ингалятора. На каждом визите экспертами рекомендуется контролировать технику ингаляций и оценивать терапевтическое сотрудничество [4].

По результатам проведенного в Швеции наблюдательного исследования, в котором принимали участие больные БА ($n = 15\ 169$), показано, что при лечении ингаляционным будесонидом перевод пациентов с одного ДПИ на другое сопровождался снижением уровня контроля над БА, увеличением частоты обострений и посещений медицинских учреждений [12]. Выбор устройства в каждом случае должен быть основан на тщательной оценке клинического состояния больного (степени обструкции, сопутствующей патологии), так же, как и способности к координации при выполнении вдоха с достижением достаточного инспираторного потока. Этот фактор, зависящий от пациента, должен быть учтен в соответствии с преимуществами и ограничениями каждого ингалятора. Кроме того, приверженность терапии зависит не только от пациента, но и от окружающих его медицинских работников [13].

В клинической практике широко применяются такие ДПИ, как Турбухалер, Изихалер, Хандихалер, Мультидиск. Наряду с созданием новых молекул и комбинаций в последние годы одобрены к применению новые ДПИ – Бризхалер, Элипта, Джезуэйр и т. п. [14], что свидетельствует об актуальности развития данного направления в лечении БА и ХОБЛ.

Сопоставлению ингаляторов разного типа в клинической практике посвящено много публикаций, хотя далеко не во всех проведено прямое сравнение

устройств в одной популяции у одной группы исследователей. Чаще встречаются обзоры и метаанализы, в которых сравниваются разные исследования. В публикации *B.L. Laube et al.* [15] такие сопоставления свидетельствовали о высокой вариабельности результатов. Так, при использовании ДАИ частота ошибок достигала 50–76 %, а ДПИ – от 4 до 94 %. Каждый 4-й больной не получил инструкций от медицинского работника. В этой работе сделан важнейший вывод о том, что врач обязан знать все типы устройств, доступных для доставки конкретного препарата, и не должен переводить больного на другое устройство без согласования с пациентом и последовательного обучения технике использования нового устройства доставки. При прямых сравнениях также были получены разнонаправленные результаты: при сравнении ингаляторов Аккухалер (Мультидиск), Турбухалер, Аэролайзер и ХандиХалер самым удобным для ингаляций пациентами определен Турбухалер, а наименьшая частота фатальных ошибок отмечена у устройства Аккухалер [16]. При подсчете всех ошибок при применении ДПИ их частота распределена следующим образом: 53, % – ХандиХалер, 34,9 % – Турбухалер, 26,7 % – Мультидиск и 9,1 % – Аэролайзер [17]. При анализе случаев применения разных ДПИ в 24 клиниках Италии ($n = 2\ 288$) частота критических ошибок составила 12 % для ДАИ, 35 % – для ингаляторов Мультидиск и ХандиХалер и 44 % – для устройства Турбухалер [18]. В недавно опубликованной работе исследователей из Иордании [19] наилучшая техника ингаляций отмечена при применении ДАИ, тогда как для ингаляторов Аккухалер (Мультидиск) и Турбухалер она была хуже. Однако это не повлияло на уровень контроля над БА, поскольку устройства содержали бронхолитические препараты короткого действия.

При сравнении пригодности устройств разработаны и применяются тренирующие варианты ингаляторов, которые издадут звук при использовании. При сравнении таких устройств показано, что при переходе с ДПИ Дискус на ДПИ Элипта дополнительно инструктировать больного не требуется, тогда как ДПИ Бризхалер также был пригоден для доставки препарата у больных со сниженной функцией, но требовалось обучение больного не делать слишком сильный вдох, превышающий уровень звучания тренирующего устройства [20].

В этом ряду особое место занимает ДПИ ДуоРесп Спиромакс®, с помощью которого предложено ингалировать сочетание БФ.

ДПИ ДуоРесп Спиромакс®

БФ ДуоРесп Спиромакс® был разработан в США (*Teva Branded Pharmaceutical Products Research and Development, США*) и выпущен в 3 дозировках – 100 / 6, 200 / 6 и 400 / 12 мкг, для которых доставленные дозы составляли 80 / 4,5, 160 / 4,5 и 320 / 9 мкг соответственно [21].

ДуоРесп Спиромакс® – оригинальный ДПИ, главными техническими особенностями которого явля-

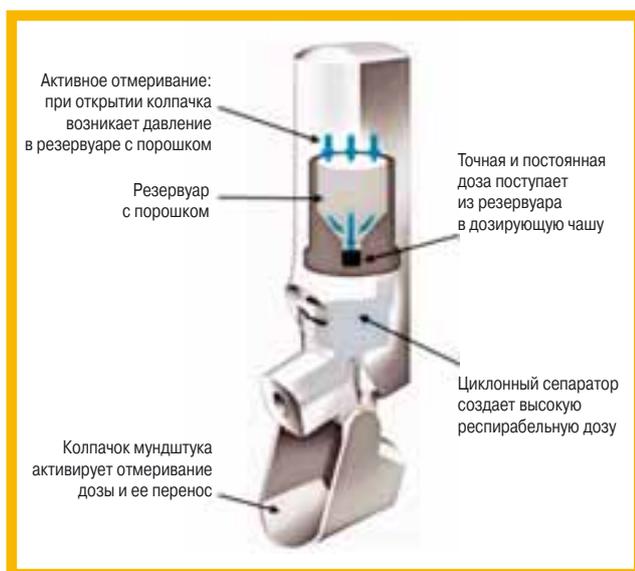


Рисунок. ДуоРесп Спиромакс® от других ДПИ отличают технологии X-АСТ и циклонной сепарации
 Figure. Spiromax differs from other dosing dry powder inhaled by the active metering (X-АСТ® system) and cyclone separation technologies

ются технология активного отмеривания (X-АСТ) и циклонная сепарация (см. рисунок). X-АСТ обеспечивает точность и постоянность дозирования на протяжении всего срока использования препарата вплоть до последней дозы. Отмеривание дозы препарата осуществляется при открытии колпачка устройства, при котором создается давление в резервуаре с порошком — т. е. отмеривание дозы происходит активно, а не пассивным просыпанием порошка. В отличие от других ДПИ, ДуоРесп Спиромакс® меньше зависит от гравитации (это сильфонный / воздушный насос), а отмеренная доза остается стабильной даже при существенном отклонении ингалятора от вертикальной оси во время подготовки устройства к ингаляции.

Уникальный циклонный сепаратор эффективно измельчает порошок, создавая высокую респираторную фракцию ультрамелкодисперсного препарата. На крышке сепаратора имеются выступающие пандусы, которые при вращении увеличивают турбулентность потока. Тангенциальные входные отверстия создают циклон внутри сепаратора. Циклон отделяет лактозный носитель от частиц препарата. Ультрамелкие частицы доставляются в легкие, а лактоза остается во рту как информация о доставленной дозе (сладковатый вкус).

Устройство ДуоРесп Спиромакс® оснащено удобным загубником, его счетчик доз, отображающий каждую 2-ю принятую дозу, обеспечивает точную индикацию оставшегося препарата, сводя к минимуму риск использования пустого ингалятора.

В исследовании G.W.Canonica et al. [22] подчеркнуто, что средняя эмитируемая (выпущенная из ингалятора) доза БФ в начале, в середине и в конце периода использования ингалятора ДуоРесп Спиромакс® при низкой, средней и высокой скоростях инспираторного потока существенно не менялась. Также в данном исследовании подтверждено, что при отклонении устройства от вертикального положения во

время подготовки дозы на $\pm 45^\circ$ и $\pm 90^\circ$ эмитируемая доза не менялась [22].

Разработка нового средства доставки ДуоРесп Спиромакс® направлена на достижение максимальной простоты и понятности использования ДПИ больными БА и ХОБЛ. Техника применения этого ДПИ предельно проста и интуитивно понятна для большого — «открыл-вдохнул-закрыл».

Одним из наиболее убедительных исследований, в которых подтверждена терапевтическая эквивалентность оригинальной комбинации БФ (Симбикурт + Турбухалер) ДуоРесп Спиромакс®, стало мультицентровое двойное слепое двойное заслепленное РКИ III фазы ASSET (*A Spiromax Safety and Efficacy Study*), зарегистрированное на сайте <http://www.clinicaltrials.gov/> как NCT01803555), в рамках которого в течение 12 нед. проводилось сравнение данных препаратов у больных персистирующей БА в возрасте 12 лет и старше.

Первичной целью исследования стало подтверждение того, что БФ ДуоРесп Спиромакс® в дозе 160 / 4,5 мкг (в пересчете на эмитированную дозу) 2 раза в сутки не уступает по эффективности препарату БФ Турбухалер, назначенному в дозе 160 / 4,5 мкг (в пересчете на эмитированную дозу) 2 раза в сутки, при еженедельном сравнении результатов утренней пиковой скорости выдоха (ПСВ) перед следующей ингаляцией препарата. В качестве вторичных конечных точек определялись уровень удовлетворенности пациентов и оценка шкалы предпочтения устройств, изменения вечерней ПСВ относительно исходного значения, показатели объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) перед следующей ингаляцией препарата, процент бессимптомных дней и дней без приема бронхолитических препаратов короткого действия по потребности, а также безопасность препаратов. В исследовании использован специализированный вопросник PASAPQ (*Patient Satisfaction And Preference Questionnaire For Inhalation Devices*), разработанный компанией Boehringer Ingelheim (2004) для оценки удовлетворенности пациента и его предпочтении в выборе средства ингаляции.

В исследование были включены больные, получавшие БФ ДуоРесп Спиромакс® ($n = 290$) и БФ Турбухалер ($n = 284$). В наименьшем квартиле изменений утренней ПСВ относительно исходных данных к 12-й неделе лечения значение ПСВ для БФ ДуоРесп Спиромакс® составило 18,8 л / мин, а для БФ Турбухалер — 21,8 л / мин. Доказано, что БФ ДуоРесп Спиромакс® не менее эффективен, чем БФ Турбухалер (нижний предел 95%-го двустороннего доверительного интервала составлял $-9,02$ л / мин, что было больше, чем -15 л / мин (достижение критерия эквивалентности по наименьшей эффективности)). После 1-й ингаляции у большего числа больных, получавших БФ ДуоРесп Спиромакс®, чем БФ Турбухалер, в течение 6 ч произошло увеличение ОФВ₁ на $\geq 12\%$ _{исх.} (94 % vs 71 % соответственно). В то же время по скорости достижения эффекта различий не отмечено, а длительность была сопоставимой (4,4 ч vs 3,8 ч соответственно).

При сравнении результатов применения вопросника по оценке удовлетворенности пациента и предпочтении в выборе средства ингаляции (PASAPQ) среднее различие в доменах общей оценки препарата БФ ДуоРесп Спиромакс® vs БФ Турбухалер составило 0,248 балла в исходной точке и 0,353 балла – на 12-й неделе (в обеих точках различия были достоверными; $p < 0,001$), что свидетельствовало о статистически значимом преимуществе комбинации БФ в системе доставки ДуоРесп Спиромакс®. Оценка по шкалам «Предпочтение устройства» и «Желание продолжать пользоваться устройством» свидетельствовали о преимуществе БФ ДуоРесп Спиромакс® в исходной точке и спустя 12 нед. ($p = 0,0005$ по сравнению с БФ Турбухалер). Статистически значимых различий по другим конечным точкам не получено. Оба варианта лечения хорошо переносились больными, не различаясь по частоте и тяжести развития нежелательных явлений и обострений БА.

По эффективности и безопасности лечения БА БФ ДуоРесп Спиромакс® 160 / 4,5 мкг (в пересчете на эмитированную дозу) был сходен с БФ Турбухалер 200 / 6 мкг (в пересчете на эмитированную дозу), однако специфические домены инструмента PASAPQ указывали на преимущество ингалятора ДуоРесп Спиромакс® как средства доставки. Пациентами отмечено, что ДуоРесп Спиромакс® более понятен и прост в применении, они делали меньше критических ошибок, однако окончательное заключение о преимуществе одного из этих устройств покажет реальная клиническая практика и ее последующий анализ. На основании исследования ASSET был сделан вывод о том, что препарат БФ ДуоРесп Спиромакс® не уступает комбинации БФ Турбухалер по эффективности и безопасности лечения БА у больных 12 лет и старше. Что же касается сравнения самих ДПИ, то большая часть пациентов отдали предпочтение ДуоРесп Спиромакс® в сравнении с ингалятором Турбухалер, выразив желание продолжать использовать этот ингалятор после завершения 12-недельного периода исследования [23].

Исследование ASSET было не единственным, в котором сравнивались свойства ингаляционных систем ДуоРесп Спиромакс® и Турбухалер как средств доставки фиксированной комбинации БФ. Поскольку целью создания ДПИ ДуоРесп Спиромакс® было преодоление проблем с техникой ингаляции и повышение уровня приверженности пациентов проводимой терапии, интересны результаты исследования интуитивного освоения техники ингаляции при использовании дозированных ингаляционных устройств.

Так, в рамках рандомизированного открытого перекрестного исследования, выполненного *W. Azouz et al.* [24], в которое были включены больные БА дети ($n = 23$), подростки ($n = 27$), взрослые ($n = 50$), а также взрослые с ХОБЛ ($n = 50$) и здоровые добровольцы ($n = 50$). Все участники исследования ранее не использовали ДПИ ДуоРесп Спиромакс® и Турбухалер. Им предлагалось продемонстрировать ингаляционную технику при использовании обоих ингаляторов

после кратких объяснений и изучения информационного листка для пациента (от производителя устройства), а также после проведения специального инструктажа с применением устройства *In-Check Dial device™* (*Clement Clarke International*), позволяющего оценить ингаляционный маневр. На всех этапах исследования для объективной оценки технических характеристик ингаляторов и параметров вдоха, влияющих на эффективность доставки препарата в легкие, выполнялась оценка пиковой объемной скорости вдоха (ПОС_{вд.}, л / мин), объема ингаляции (л) и его длительности (с), перепадов давления (ΔР, кПа), возникающих в ингаляционном устройстве на протяжении вдоха, а также уровня начального ускорения инспираторного потока (кПа / с)⁻¹. Внутреннее сопротивление каждого устройства измерялось по методике, предложенной *Clark* и *Hollingworth*. Внутреннее сопротивление пустого ДПИ ДуоРесп Спиромакс® составило 0,0313 кПа^{1/2} (л / мин)⁻¹, а используемого в исследовании ДПИ Турбухалер – 0,0355 кПа^{1/2} (л / мин)⁻¹. Полученные значения соответствуют сопротивлению доступных для приобретения в аптеке ингаляторов ДуоРесп Спиромакс® и Турбухалер. После изучения информационного листка участниками исследования продемонстрированы более высокие показатели ПОС_{вд.}, ΔР (разница между максимальным и минимальным давлением в ингаляторе на протяжении вдоха), а также объема ингаляции при использовании ДПИ ДуоРесп Спиромакс® vs Турбухалер (для всех групп больных $p < 0,05$). Следует отметить высокую статистическую значимость различий ПОС_{вд.}, развиваемую при использовании ингаляторов ДуоРесп Спиромакс® и Турбухалер во всех 5 группах ($p \leq 0,0001$). Проведенный всем участникам усиленный тренинг с использованием устройства *In-Check Dial device™* позволил существенно улучшить значения ПОС_{вд.}, уровень начального ускорения инспираторного потока, ингаляционного объема и ΔР во всех группах для обоих ингаляторов ($p < 0,05$). При детализированном тренинге наибольшее значение продемонстрировано в отношении устройства Турбухалер, что подчеркивает интуитивный характер корректного использования ДПИ ДуоРесп Спиромакс® и его меньшую зависимость от обучения ингаляционной технике. Важно, что и после проведенного тренинга преимущества по всем исследуемым показателям по-прежнему сохранял ДуоРесп Спиромакс®, за исключением значения максимального изменения давления в ингаляционном устройстве на вдохе (ΔР) у больных ХОБЛ. Следует также отметить, что после первичного освоения навыков вдоха только 1 взрослый больной БА и 1 пациент с ХОБЛ развивали объемную скорость вдоха < 30 л / мин через ДуоРесп Спиромакс® в сравнении с 1 взрослым больным БА и 5 пациентами с ХОБЛ, у которых при использовании ингалятора Турбухалер ПОС_{вд.} < 30 л / мин. Однако после детального инструктажа все больные при использовании обоих ДПИ достигли ПСВ ≥ 30 л / мин. Сделан вывод о том, что оба ДПИ имели сходное сопротивление

вдыхаемому потоку, и, вероятно, равным был перепад давления на вдохе (обеспечивающий энергию турбулентности). Более высокие значения инспираторного потока у ДуоРесп Спиромакс® в сравнении с ингалятором Турбухалер после первичного инструктажа и прочтения информационного листка указывали на то, что ДПИ ДуоРесп Спиромакс® обладал преимуществами интуитивного использования в отношении «человеческого фактора», значимого для реальной практики. После последующего обучения различия в инспираторном потоке сохранились, но достаточный для адекватной доставки БФ поток был достигнут на обоих ДПИ. В исследовании также показано, что существенную роль для больных ХОБЛ в эффективности применения ДПИ играет дополнительное обучение пациентов технике применения конкретного устройства доставки [24].

Преимущества интуитивного применения ДПИ ДуоРесп Спиромакс® также были продемонстрированы по результатам опроса специалистов здравоохранения и пациентов, проведенного в 9 европейских странах. Участникам исследования впервые было предложено вдохнуть из ДПИ ДуоРесп Спиромакс®, не читая инструкцию. В результате 74 % больных и 77 % врачей оценили ингалятор ДуоРесп Спиромакс® как «идеальный», а 76 % больных и 87 % специалистов здравоохранения совершили корректный ингаляционный маневр из устройства, не читая инструкцию [25].

Учеными из Финляндии и Нидерландов проведено исследование по оценке корректности ингаляционной техники и определению предпочтений пациентов при использовании 3 ДПИ – ДуоРесп Спиромакс®, Изихалер и Турбухалер. Исследование FINHALER проведено в 1 медицинском центре, в рамках 1 визита, при перекрестном использовании устройств. При использовании пустых устройств здоровыми финскими волонтерами фиксировались ошибки и оценивались предпочтения. Ранее не пользовавшиеся ингаляторами взрослые добровольцы были обследованы работником здравоохранения в 3 этапа:

- 1) интуитивное использование устройства (без прочтения инструкции);
- 2) после прочтения приложенной к препарату инструкции;
- 3) после обучения медицинским работником.

Работник здравоохранения отслеживал и фиксировал ошибки, характерные для каждого устройства. После завершения исследования участники заполняли вопросник по предпочтениям и удовлетворенности каждым из 3 устройств. Правильно использован на 1-м и 2-м этапах был ДуоРесп Спиромакс® (37,5 и 93,3 % участников), Изихалер – 0 и 58,2 %, Турбухалер – 9,2 и 76,7 % соответственно. На 3-м этапе все 3 устройства правильно применяли > 95 % участников. Наиболее типичной ошибкой, совершаемой больными при использовании ДуоРесп Спиромакс®, была неправильная ориентация устройства. Отсутствие встряхивания было типично для устройства

Изихалер. Ошибка в подготовке устройства к ингаляции встречалась наиболее часто в применении ингалятора Турбухалер. По критерию «Наиболее простое устройство для применения» 73,1 % участников назван ДуоРесп Спиромакс®, 14,3 % – Турбухалер и 12,6 % – Изихалер. Отмечено, что прочтение инструкции существенно улучшает технику ингаляций из всех устройств. Сделан вывод о том, что в сравнении с ингаляторами Изихалер и Турбухалер применение ДуоРесп Спиромакс® в большем числе случаев было правильным среди «наивных» добровольцев. Среди недостатков исследования FINHALER отмечен высокий уровень образования участников. Отмечено также, что перед назначением средства доставки целесообразно сравнить способность их использования каждым пациентом [26].

Данными клинических исследований подтверждены результаты экспериментальной работы, проведенной с применением моделирования ингаляций лекарственного порошка. Традиционно *in vitro*-тестирование эмитируемой дозы из ДПИ подразумевает использование вакуумного насоса для симуляции ингаляции. В исследовании методика адаптирована путем применения системы с ингаляционным профилем пациента и анатомической гортанью. Использовались 3 анатомических профиля гортани и 3 ингаляционных профиля, которые были смоделированы в соответствии с 10-м, 50-м и 90-м перцентилями инспираторного потока и уровня начального ускорения инспираторного потока в популяции больных ХОБЛ ($n = 50$), вдыхавших из пустых устройств ДуоРесп Спиромакс® и Турбухалер. При комбинировании результатов эмиссии для 3 размеров глотки средняя доза мелких частиц будесонида ($M \pm SD$) из устройства ДуоРесп Спиромакс® 320 / 9 мкг составила 78,91 (20,18), 79,91 (15,36) и 75,10 (19,91) мкг, а общая эмитируемая доза будесонида – 263,69 (40,74), 261,20 (21,65) и 261,61 (45,65) мкг. Для аналогичной дозы из устройства Турбухалер 320 / 9 мкг были 22,45 (3,24), 52,20 (12,57) и 69,11 (75,10) мкг и 143,80 (14,90), 149,50 (26,61) и 158,61 (43,04) мкг соответственно. ДуоРесп Спиромакс® обеспечивал большую стабильность эмитируемой дозы в сравнении с ингалятором Турбухалер при различных профилях инспираторного потока. По результатам подтверждены не только различия в характеристиках 2 устройств, но и показана значимость нового метода для оценки эмитируемой дозы из ДПИ, которую будет получать пациент в реальной жизни при использовании своего устройства [27].

На основании базы данных *Farmadati Italia*, цен *Tariffario Regione Lombardia* учеными из Великобритании и Италии смоделирован прогноз расходов при внедрении ДПИ ДуоРесп Спиромакс®. В Италии у 85 442 из 196 419 взрослых пациентов, получавших ежегодно БФ Турбухалер®, и у 174 451 из 505 564 – флутиказон / сальметерол Дискус®, отмечена низкая техника ингаляций. При применении в этой ситуации ДуоРесп Спиромакс® с гипотетической частотой

той до 10,1 % в год и предполагаемой в Италии цены, в течение 5 лет прогнозируется экономия затрат на лекарства на сумму 53,66 млн евро. Более того, станет возможным избежать 33 948 внеплановых обращений к врачу (в сравнении с применением других ДПИ), что позволит сэкономить еще 4,12 млн евро. Иначе говоря, при внедрении в практику DuoРесп Спиромакс® может оказаться сберегающей бюджет технологией, в основе которой лежит значительное увеличение доли пациентов, правильно применяющих новое устройство, по сравнению с применяющимися в настоящее время ДПИ [28].

Заключение

По результатам анализа данных литературы показано, что фиксированная комбинация БФ, применяемая при БА и ХОБЛ, по-прежнему сохраняет свою клиническую значимость. На эффективность применения этой комбинации существенное влияние оказывает выбор дозирующего порошкового ингалятора и правильность его использования. У больных с недостаточным эффектом от проводимой терапии или его отсутствием при каждом посещении врача в первую очередь следует проверять технику ингаляционного маневра.

Проведенные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что DuoРесп Спиромакс® не уступает по клинической эффективности существующим лекарственным средствам, содержащим ту же фиксированную комбинацию БФ. При этом использование интуитивно понятного ДПИ DuoРесп Спиромакс® обеспечивает большую уверенность в корректном применении ингалятора, что объясняет высокую частоту предпочтений данного ингаляционного устройства больными БА и ХОБЛ для регулярной терапии.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться в ООО «Тева»: 115054, Москва, ул. Валовая, 35. Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35; e-mail: www.teva.ru

There is no conflict of interests to declare.

The publication is supported by TEVA LLC Company.

Additional information is available at TEVA LLC Company Office: 35, Valovaya str., Moscow, 115054, Russia; tel.: +7(495) 644-22-34; fax: +7 (495) 644-22-35; e-mail: www.teva.ru

Литература / References

- Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 963–974.
- Adeloye D., Chua S., Lee C. et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health.* 2015; 5 (2): 020415.
- Braido F., Brusselle G., Guastalla D. et al. Determinants and impact of suboptimal asthma control in Europe: The international cross-sectional and longitudinal assessment on asthma control (LIAISON) study. *Respir. Res.* 2016; 17 (1): 51.
- Global initiative for asthma (GINA). A pocket guide for health professionals: Updated 2016.
- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): Updated 2016.
- Baker J.G. The selectivity of beta-adrenoceptor agonists at human beta1-, beta2- and beta3-adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 160 (5): 1048–1061.
- Willey R.F., Godden D.J., Carmichael J. et al. Comparison of twice daily administration of a new corticosteroid budesonide with beclomethasone dipropionate four times daily in the treatment of chronic asthma. *Br. J. Dis. Chest.* 1982; 76 (1): 61–68.
- Lähelmä S., Sairanen U., Haikarainen J. et al. Equivalent lung dose and systemic exposure of budesonide/formoterol combination via Easyhaler and Turbuhaler. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (6): 462–473.
- Latorre M., Novelli F., Vagaggini B. et al. Differences in the efficacy and safety among inhaled corticosteroids (ICS) / long-acting beta2-agonists (LABA) combinations in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Role of ICS. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 30: 44–50.
- Hozawa S., Terada M., Haruta Y., Hozawa M. Comparison of early effects of budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy with fluticasone furoate/vilanterol for asthma patients requiring step-up from inhaled corticosteroid monotherapy. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2016; 37: 15–23.
- Kew K.M., Karner C., Mindus S.M., Ferrara G. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus combination inhaler maintenance for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 12: CD009019.
- Ekberg-Jansson A., Svenningsson I., Rågdell P. et al. Budesonide inhaler device switch patterns in an asthma population in Swedish clinical practice (ASSURE). *Int. J. Clin. Pract.* 2015; 69 (10): 1171–1178.
- Scichilone N., Benfante A., Bocchino M. et al. Which factors affect the choice of the inhaler in chronic obstructive respiratory diseases? *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2015; 31: 63–67.
- Cohen J.S., Miles M.C., Donohue J.F., Ohar J.A. Dual therapy strategies for COPD: the scientific rationale for LAMA + LABA. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2016; 11: 785–797.
- Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H.C. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies: ERS/ISAM task force report. *Eur. Respir. J.* 2011; 37 (6): 1308–1331.
- Wilson D.S., Gillion M.S., Rees P.J. Use of dry powder inhalers in COPD. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61 (12): 2005–2008.
- Wieshammer S., Dreyhaupt J. Dry powder inhalers: Which factors determine the frequency of handling errors? *Respiration.* 2008; 75:1 8–25.
- Melani A.S., Bonavia M., Cilenti V. et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir. Med.* 2011; 105 (6): 930–938.
- Basheti I.A., Obeidat N.M., Ammari W.G., Reddel H.K. Associations between inhaler technique and asthma control among asthma patients using pressurised MDIs and DPIs. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2016; 20 (5): 689–695.
- Kondo T., Tanigaki T., Hibino M. et al. Resistances of dry powder inhalers and training whistles and their clinical significance. *Aerugi.* 2014; 63 (10): 1325–1329.
- Wolthers O.D., Shah T.A. Comparison of short-term growth during treatment with two dry powder combinations of inhaled corticosteroids and long-acting β_2 -agonists. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (3): 182–188.

22. Canonica G.W., Arp J., Keegstra J.R., Chrystyn H. Spiromax, a new dry powder inhaler: dose consistency under simulated real-world conditions. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2015; 28 (5): 309–319.
23. Virchow J.C., Rodriguez-Roisin R., Papi A. et al. A randomized, double-blinded, double-dummy efficacy and safety study of budesonide-formoterol Spiromax® compared to budesonide-formoterol Turbuhaler® in adults and adolescents with persistent asthma. *BMC Pulm. Med.* 2016; 16: 42.
24. Azouz W., Chetcuti P., Hosker H. et al. Inhalation characteristics of asthma patients, COPD patients and healthy volunteers with the Spiromax® and Turbuhaler® devices: a randomised, cross-over study. *BMC Pulm. Med.* 2015; 15: 47.
25. Plusa T. Pijos P. Features of the ideal inhaler in testing a new inhaler devices. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol. Family Med.* 2015; 21 (1): 21–24.
26. Sandler N., Holländer J., Långström D. et al. Evaluation of inhaler handling-errors, inhaler perception and preference with Spiromax, Easyhaler and Turbuhaler devices among healthy Finnish volunteers: a single site, single visit crossover study (Finhaler). *Br. Med. J. Open Respir. Res.* 2016; 3 (1): e000119.
27. Chrystyn H., Safioti G., Keegstra J.R., Gopalan G. Effect of inhalation profile and throat geometry on predicted lung deposition of budesonide and formoterol (BF) in COPD: An in-vitro comparison of Spiromax with Turbuhaler. *Int. J. Pharm.* 2015; 491 (1–2): 268–276.
28. Torvinen S., Nicolai J., Pulimeno S. et al. The budget impact of DuoResp® Spiromax® compared with commonly prescribed dry powder inhalers for the management of asthma and chronic obstructive pulmonary disease in Italy: estimated impact of inhalation technique. *Value Health.* 2015; 18 (7): A496.

Поступила 26.08.16
УДК 615.23-032.2
Received August 26, 2016
UDC 615.23-032.2

Информация об авторах

Визель Александр Андреевич – д. м. н., профессор, зав. кафедрой физиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна – к. м. н., профессор РАЕ, ассистент кафедры физиопульмонологии ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России; тел.: (9872) 96-25-99; e-mail: tatpulmo@mail.ru

Author information

Vizel' Aleksandr Andreevich, MD, Professor, Head of Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: lordara@inbox.ru

Vizel' Irina Yur'evna, PhD, Assistant Lecturer at the Department of Phthysiology and Pulmonology, Kazan State Medical University, Healthcare Ministry of Russia; tel.: (9872) 96-25-99; e-mail: tatpulmo@mail.ru