



ИЗИХЕЙЛЕР®

Многодозовый порошковый ингалятор
Монография

 Easyhaler®

Инновационная форма доставки
для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ



Медицинским спонсором является Orion Corporation

© 2014 Orion Corporation

Все права защищены, включая право на перевод на другие языки. Ни одна из частей данного издания не может быть воспроизведена или передана в любой форме или любыми средствами, электронными или механическими, включая фотокопирование, запись или применение любой системы хранения и извлечения информации, без письменного разрешения Orion Corporation.

Редакционное содержание: несмотря на то, что подбор и проверка представленной здесь информации для обеспечения ее точности проводились с особой тщательностью, издатель не будет нести ответственности за ее постоянную актуальность или любые ошибки, упущения или неточности в данной публикации. Для воспроизведения оригинальных изображений было получено соответствующее разрешение.

Высказанные в данной публикации точки зрения не обязательно отражают мнения издателя или спонсора.



Инновационная форма доставки
для лечения бронхиальной астмы и ХОБЛ

ИЗИХЕЙЛЕР®: ключевые моменты

Изихейлер®, многодозовый ингалятор сухого порошка, разработанный и запатентованный корпорацией Orion Corporation, — безвредный для окружающей среды, эффективный и в то же время простой в использовании ингалятор для лечения хронических заболеваний дыхательной системы — бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Ингалятор Изихейлер® — это:

Высокая производительность при точности дозирования и стабильности осаждения

Устройство Изихейлер® обеспечивает эффективную доставку лекарственного средства благодаря точности дозирования и стабильности осаждения в легких. В частности, точность дозирования стабильна в широком диапазоне скорости потока по сравнению с препаратами Дискус® и Турбухалер®.¹⁻⁴

Конструкция устройства также имеет ряд уникальных особенностей, что делает его предпочтительным для многих пациентов. Например:

- счетчик доз указывает точное количество оставшихся доз;
- благодаря привкусу лактозы пациент может ощутить, что применение прошло успешно;
- активация устройства достаточно проста и требует выполнения лишь трех действий: встряхнуть, нажать, вдохнуть.

Хорошая переносимость и высокая эффективность

Доставка различных лекарственных средств (в зависимости от конкретного рынка — сальбутамола, беклометазона, будесонида, формотерола и будесонида-формотерола) с помощью ингалятора Изихейлер® обеспечивает безопасный и эффективный контроль заболевания. Эффективность активных веществ эквивалентна эффективности дозирующих ингаляторов (ДИ) и других ингаляторов сухого порошка, однако при применении Изихейлер® отмечают менее выраженное системное воздействие.⁵⁻⁷



Легкость в обучении и применении

Клинические исследования продемонстрировали, что использованию Изихейлер® легко обучить, научиться, а также устройство легко применять.⁵⁻⁷ Устройство эффективно даже при низкой скорости вдоха, что делает его идеальным для всех пациентов — от детей⁸, страдающих бронхиальной астмой, до пожилых пациентов с ХОБЛ.^{9,10}

Предпочтения пациентов

По сравнению с аэрозольными ингаляторами^{11,12} Турбухалер®,¹³ Аккухейлер®¹³ и Дискусхейлер®¹⁴ большинство пациентов предпочитают Изихейлер®, поскольку наряду с другими преимуществами он прост в использовании, не привлекает внимания и характеризуется простотой очистки. Большое предпочтение и удовлетворенность пациентов могут увеличить приверженность к лечению и показатели контроля заболевания.¹⁰

Экономическая эффективность

Изихейлер® имеет конкурентоспособную цену, при этом на многих рынках его стоимость в большей степени приближена к стоимости дозирующих аэрозольных ингаляторов, чем других ингаляторов сухого порошка. Большое предпочтение пациентов в отношении Изихейлер® может увеличить показатели приверженности к лечению, в результате чего уменьшается нагрузка на систему здравоохранения.^{15,16}

Эффективность в спектре заболеваний БА/ХОБЛ

С помощью Изихейлер® осуществляется доставка ряда клинически доказанных лекарственных средств для лечения БА и ХОБЛ в рамках спектра этих заболеваний. Продукты имеют цветовой код, который помогает легко их различать. Существуют различные дозировки, которые обеспечивают гибкость и позволяют подобрать дозу индивидуально для каждого пациента.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) — глобальная проблема современности

БА — хроническое заболевание со значительным генетическим и средовым компонентами. Поскольку его патогенез точно не выяснен, определение данного заболевания является в значительной степени описательным. На основании функциональных последствий воспаления дыхательных путей, Глобальная инициатива по бронхиальной астме (GINA; www.ginasthma.org) предлагает следующее рабочее определение:

«Бронхиальная астма — гетерогенное заболевание, которое обычно характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей. Оно определяется наличием в анамнезе респираторных симптомов, таких как хрипы, одышка, сдавленность в груди и кашель, интенсивность которых может со временем меняться, наряду с ограничением воздушного потока на выдохе».¹⁷

БА страдают 1-18% населения различных стран.¹⁷ Согласно данным Всемирной организации здраво-

охранения (ВОЗ), приблизительно 235 млн человек по всему миру сегодня страдают БА, при этом действительная распространенность может быть больше по причине недостаточной диагностики, которая представляет собой существенную проблему. Считается, что распространенность БА увеличивается на 50% каждое десятилетие. Кроме того, согласно прогнозам, количество людей, страдающих БА, увеличится на более чем 100 млн человек к 2025 году, что свидетельствует об увеличении глобальной нагрузки заболевания.^{18,20}

Медикаментозное лечение БА

В руководстве Глобальной инициативы по бронхиальной астме (GINA) представлена классификация БА по уровню контроля на основании дневных симптомов, ограничений физической активности, ночных симптомов и пробуждений, необходимости применения препаратов для уменьшения симптомов и препаратов экстренной терапии, функции легких и частоты обострений. У пациентов с неконтролируемой или частично контролируемой БА проводится ступенчатое лечение до достижения контроля заболевания. Минимально возможную дозу лекарственного средства, необходимую для поддержания контроля, следует применять постоянно.

Подход к лечению бронхиальной астмы¹⁷

Уровень контроля		Необходимый шаг	Действие в рамках лечения [‡]	
Полный контроль		Уменьшение	Поддерживающее лечение и поиск минимального контролирующего шага	
Частичный контроль		↑ Увеличение	Рассмотреть возможность повышения дозы для достижения контроля	
Контроль отсутствует Обострение			Повышение дозы до достижения контроля Лечение аналогично мерам при обострении [*] На основании представленных ниже шагов	
← Уменьшение		Шаг лечения	Увеличение →	
Шаг 1	Шаг 2	Шаг 3	Шаг 4	Шаг 5
Обучение. Контроль окружающей среды				
При необходимости — β ₂ -агонист быстрого действия		При необходимости — β ₂ -агонист быстрого действия		
Варианты препаратов, применяемых для достижения контроля ^{***}	Выбрать один	Выбрать один	Добавить один или более	Добавить один или оба
	ИКС* в низкой дозе	Ингаляционный ИКС в низкой дозе плюс β ₂ -агонист длительного действия	ИКС в средней или высокой дозе плюс β ₂ -агонист длительного действия	Пероральный глюкокортикостероид (минимальная доза)
	Модификатор лейкотриена**	ИКС в средней или высокой дозе	Модификатор лейкотриена	Анти-IgE терапия
		ИКС в низкой дозе плюс модификатор лейкотриена	Теофиллин замедленного высвобождения	
	ИКС в низкой дозе плюс теофиллин замедленного высвобождения			

(* ИКС — ингаляционный кортикостероид; ** Антагонист рецептора или ингибиторы синтеза; *** Предпочтительный вариант отмечен оттененными ячейками.)

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — недостаточная диагностика и недостаточное лечение

Согласно определению Глобальной инициативы по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — это распространенное заболевание, которое поддается профилактике и лечению и характеризуется устойчивым ограничением воздушного потока, обычно носит прогрессирующий характер и ассоциируется с усиленным хроническим воспалительным ответом в дыхательных путях и легких на вредные частицы и газы. Обострения и сопутствующие заболевания усиливают общую тяжесть у отдельных пациентов.²¹

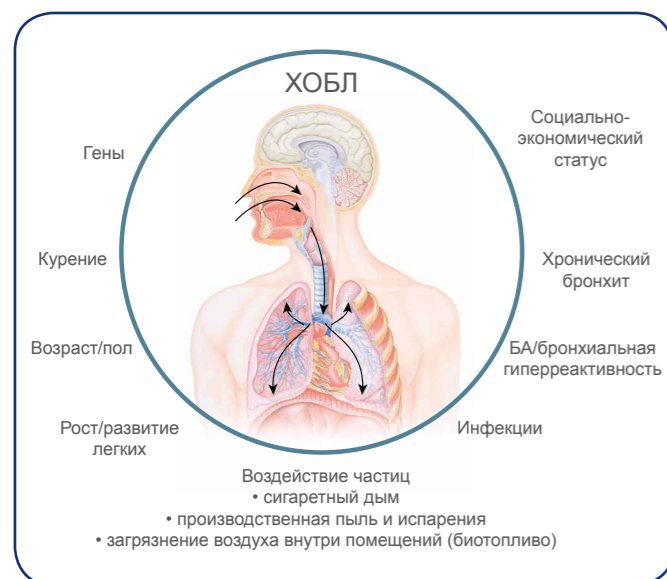


Рис. 1. Факторы, которые способствуют развитию ХОБЛ.

Роль ХОБЛ как причины заболеваемости и смертности по всему миру неуклонно растет. Заболевание может начинаться бессимптомно, однако с его прогрессированием пациенты ощущают усиление симптомов и ухудшение качества жизни как в физическом, так и в психическом аспекте.²²⁻²⁴

Хроническое ограничение воздушного потока, характерное для ХОБЛ, вызвано комбинацией заболевания периферических дыхательных путей (обструктивного бронхита) и деструкции паренхимы (эмфиземы), относительная роль которой различна у отдельных пациентов. Хроническое воспаление вызывает структурные изменения и сужение малых дыхательных путей. Деструкция паренхимы легких, в том числе под действием воспалительных процессов, приводит к потере альвеолярных соединений

с малыми дыхательными путями и уменьшению эластической тяги легкого; в свою очередь, эти изменения снижают способность дыхательных путей оставаться открытыми во время выдыхания. Ограничение воздушного потока оценивается с помощью спирометрии, так как это наиболее широкодоступный, воспроизводимый тест функции легких.²¹

Важно понимать, что хронический кашель и отделение мокроты (хронический бронхит) является независимой нозологической формой, которая может предшествовать или следовать за развитием ограничения воздушного потока и может ассоциироваться с развитием и/или усилением установленного ограничения воздушного потока. Хронический бронхит также отмечают у пациентов с нормальными показателями спирометрии. У курящих с хроническим бронхитом не всегда развивается обструкция дыхательных путей, и не все пациенты с ХОБЛ страдают хроническим бронхитом. Впрочем, у многих курящих отмечают оба заболевания (А — низкий риск, меньше симптомов; В — низкий риск, больше симптомов; С — высокий риск, меньше симптомов; D — высокий риск, больше симптомов).

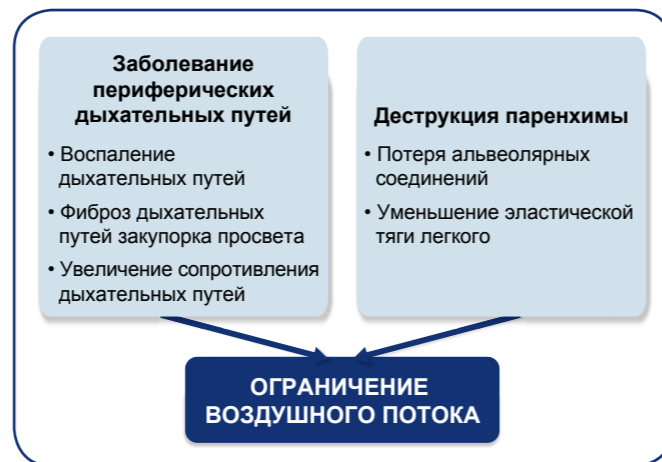


Рис. 2. Механизмы, которые лежат в основе ограничения воздушного потока при ХОБЛ. Данные Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ 2014 г. © Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), все права защищены. Информация доступна на сайте <http://www.goldcopd.org>.

Начальная медикаментозная терапия ХОБЛ

Группа пациентов	Рекомендованный препарат первого выбора*	Альтернативный препарат	Другие возможные варианты лечения
A — низкий риск, меньше симптомов	АМР КД или β_2 -агонист КД при необходимости	АМР ДД или β_2 -агонист ДД или АМР КД или β_2 -агонист КД	Теофиллин
B — низкий риск, больше симптомов	АМР ДД или β_2 -агонист ДД	АМР ДД или β_2 -агонист ДД	АМР КД и/или β_2 -агонист КД Теофиллин
C — высокий риск, меньше симптомов	ИКС + АМР ДД или β_2 -агонист ДД	АМР ДД и β_2 -агонист ДД или ингибитор ФДЭ-4 плюс АМР ДД или β_2 -агонист ДД + ингибитор ФДЭ-4	АМР КД и/или β_2 -агонист КД Теофиллин
D — высокий риск, больше симптомов	ИКС + АМР ДД и/или β_2 -агонист ДД	ИКС + АМР ДД и β_2 -агонист ДД или ИКС + β_2 -агонист ДД + ингибитор ФДЭ-4 или АМР ДД + β_2 -агонист ДД или АМР ДД + ингибитор ФДЭ-4	Карбоцистеин АМР КД и/или β_2 -агонист КД Теофиллин

* АМР КД — антагонист мускариновых рецепторов кратковременного действия; АМР ДД — антагонист мускариновых рецепторов длительного действия; β_2 -агонист КД — β_2 -агонист кратковременного действия; β_2 -агонист ДД — β_2 -агонист длительного действия; ФДЭ — фосфодиэстераза; ИКС — ингаляционный кортикостероид. Данные Глобальной стратегии диагностики, лечения и профилактики ХОБЛ 2014 г., © Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD), все права защищены. Информация доступна на сайте <http://www.goldcopd.org>.

Медикаментозное лечение ХОБЛ

Медикаментозное лечение ХОБЛ включает бронходилататоры (β_2 -агонисты, антихолинергики, теофиллин), ингаляционные кортикостероиды и ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (ФДЭ-4). Ни один из существующих препаратов для лечения ХОБЛ не предотвращает прогрессирующее ухудшение функции легких.

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ

В соответствии с рекомендациями по лечению БА и ХОБЛ, ингаляция является предпочтительным способом введения препаратов для пациентов с заболеваниями легких. Ингаляция обеспечивает доставку препаратов непосредственно в дыхательные пути, поэтому доза может быть меньшей по сравнению с пероральной терапией. Таким образом, снижается риск системных побочных эффектов. Непосредственная доставка агонистов β_2 -рецепторов кратковременного действия и антихолинергиков также приводит к более быстрой бронходилатации, по сравнению с пероральной терапией. При применении β_2 -агониста быстрого и длительного действия формотерола длительность бронходилатации является большей по сравнению с пероральным приемом.²⁵

Для введения ингаляционных лекарственных средств существует ряд устройств, среди которых дозирующие аэрозольные ингаляторы, ингаляторы сухого порошка и небулайзеры.²⁶ Большинство средств двух основных классов препаратов для лече-

ния БА — ИКС и бронходилататоров — активны при ингаляционном применении, и их форма выпуска предполагает ингаляционное применение.

На эффективность ингаляционных препаратов могут влиять такие факторы, как возраст, пол, обучение, длительность и тяжесть заболевания, тип используемого ингалятора, методика проведения ингаляции и множество других.^{27, 28} Было установлено, что различия в эффективности ингаляторов имеют клинические последствия. Впрочем, мета-анализы демонстрируют, что если пациенты могут применять правильную методику проведения ингаляции, все ингаляторы могут обеспечить аналогичный терапевтический эффект, несмотря на различия в отмеряемой или применяемой дозировке.^{29, 30} Несмотря на наличие подробных инструкций, ингаляторы зачастую сложно использовать

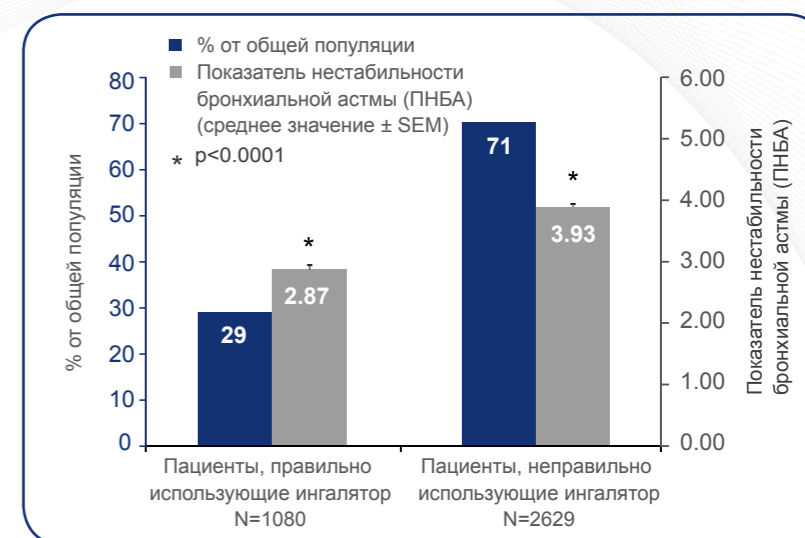


Рис. 3. Доля пациентов с БА, правильно и неправильно использующих ингаляторы, и распределение показателя нестабильности бронхиальной астмы (ПНБА). Адаптировано из Giraud et al. 2002.³¹ SEM — стандартная ошибка среднего.

правильно, а неправильное использование может ассоциироваться с уменьшением контроля заболевания (Рис. 3).³¹⁻³⁵

Простая и надежная ингаляция может увеличить эффективность ингалятора, а также приверженность к назначенному препарату.³⁶⁻³⁷

Характеристики идеального ингалятора основаны на конструкции устройства и используемом препарате, включая простоту применения, предпочтения пациентов, а также, при использовании по назначению, на стабильности доставки терапевтически эффективной дозы.³⁸ Несмотря на то, что аэрозольные ингаляторы являются доступным и удобным средством введения препарата, значительное количество пациентов не получают максимального преимущества таких устройств, так как не могут использовать их правильно. По результатам исследований, доля пациентов, которые используют аэрозольные ингаляторы неправильно, значительно разнится и составляет от 24% до 89%.³⁸⁻⁴¹ Несмотря на то, что методику использования ингалятора можно улучшить с помощью консультаций и закрепления навыков правильного использования, до 20% пациентов не могут научиться использовать аэрозольные ингаляторы. Еще более настораживающим является тот факт, что многие врачи не имеют достаточных навыков применения таких устройств и не обучаются их использованию.^{42, 43} Пациентам с недостаточными навыками могут помочь спейсеры, которые могут увеличить уровень осаждения аэрозоля в легких до уровня, который достигается при правильном использовании аэрозольных ингаляторов.⁴⁴

Ингаляторы сухого порошка, активируемые вдохом, были разработаны для решения проблем координации, ассоциированных с аэрозольными ингаляторами. Существует несколько типов ингаляторов сухого порошка: однодозовые, капсульные и многодозовые блистерные и резервуарные устройства.⁴⁵ Ниже представлены характеристики ингалятора сухого порошка Изихейлер® и доступных продуктов Изихейлер®.

ИЗИХЕЙЛЕР®

Многодозовый ингалятор сухого порошка Изихейлер® разрабатывался в качестве надежной альтернативы аэрозольным ингаляторам (Рис. 4). Он состоит из семи пластмассовых компонентов и пружины из нержавеющей стали; ингалятор содержит порошок, количество которого достаточно на 60–200 доз лекарственного средства. Каждая доза точно отмеряется нажатием на накладной колпачок данного устройства, который вращает дозирующий цилиндр на дне порошковой камеры. Дозирующая полость цилиндра с точно отме-

ренным количеством лекарственного средства располагается в мундштуке, через который лекарственное средство будет подаваться при вдохе. Сам мундштук выполнен таким образом, чтобы максимально отделять мелкодисперсные частицы лекарственного средства с поверхности материала-носителя — лактозы, а воздушный канал в мундштуке имеет форму, позволяющую достигать оптимального осаждения лекарственного средства в дыхательных путях. Важной особенностью данного устройства является счетчик доз, который позволяет пациенту видеть количество оставшихся доз в ингаляторе. Защитный футляр предохраняет ингалятор от попадания влаги.

Изихейлер® — многодозовый ингалятор сухого порошка, который объединяет множество характеристик идеального ингалятора, отмеченных специалистами в области заболеваний дыхательных путей.¹⁵

Главные цели, преследуемые при разработке устройства Изихейлер®

- Простота и удобство применения.
- Оптимальная приверженность лечению пациентов за счет подбора дизайну аэрозольного ингалятора.
- Пригодность данной системы доставки ЛС для противоастматических препаратов, уже имеющих в продаже и находящихся в стадии разработки.
- Клиническая эквивалентность с устройствами аэрозольных ингаляторов при введении идентичных доз лекарственного средства.
- Переносимость, сопоставимая с таковой для существующих систем доставки ЛС.
- Функционирование устройства независимо от характеристик потока вдыхаемого воздуха.
- Доставка 100–200 единичных доз в зависимости от применяемого средства и величины дозы.
- Встроенный счетчик доз.

Точность и стабильность доставки препарата

Одним из важнейших технических и фармацевтических аспектов любого ингаляционного устройства является воспроизводимость дозы. Было продемонстрировано, что Изихейлер® обеспечивает точность и однородность дозирования⁴⁶, при этом доставляемая доза была точной и воспроизводимой.^{47, 48}

В исследовании *in vitro*¹ точность и стабильность дозы (выражаемые в виде процента от заявленной на этикетке дозы сальбутамола) Изихейлер® была срав-

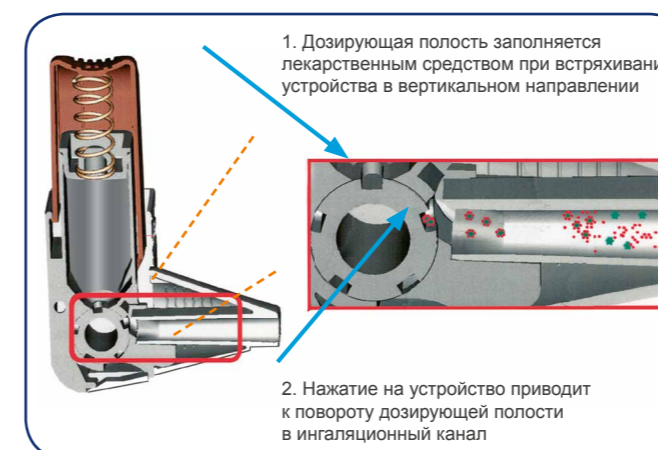


Рис. 4. Многодозовый порошковый ингалятор Изихейлер® в разрезе.

нима с аналогичными показателями Турбухалер® (AstraZeneca, Лондон, Великобритания) и Дискус® (GlaxoSmithKline, Лондон, Великобритания). В широком диапазоне скорости воздушного потока Изихейлер® показал очень хорошие характеристики точности и стабильности дозы, тогда как производительность Дискус® и особенно Турбухалер® варьировалась в значительно больших пределах (Рис. 5).

При использовании будесонида Изихейлер® и Турбухалер® были более эффективными системами доставки по сравнению с аэрозольными ингаляторами. Доза тонкодисперсных частиц (The fine particle dose — FPD) у аэрозольного ингалятора колеблется от 22 до 31 мкг на одну дозу, тогда как у Изихейлер® она составляет 61 мкг, у Турбухалер® — 49 мкг, при давлении прохождения частиц в ингаляторах 4 кПа. При скорости воздушного потока 60 л/мин значения FPD у Изихейлер® и Турбухалер® были схожими (70 и 72 мкг соответствен-

но). Необходимо отметить, что в условиях *in vitro* значение FPD у Изихейлер® в значительно меньшей степени зависело от скорости воздушного потока: если у Турбухалер® при скорости потока 20 л/мин значение FPD составляло лишь 7% от скорости потока при 60 л/мин, то у Изихейлер® оно составило 56%.²

Эффективное осаждение в легких и управление заболеванием при низких системных эффектах

Показатели осаждения в легких сальбутамола, доставляемого с помощью устройства Изихейлер® и аэрозольного ингалятора, сравнивали с использованием гамма-сцинтиграфии в открытом перекрестном исследовании на восьми здоровых добровольцах. Осаждение в легких было сходным при использовании обоих устройств, хотя фракция, осажденная после применения Изихейлер®, была несколько большей, чем при использовании аэрозоля (28,9% против 26,2%). Схожие результаты были получены в аналогичном исследовании у пациентов, страдающих БА.³

Показатели осаждения в легких беклометазона, доставляемого с помощью устройства Изихейлер®, в сравнении с использованием аэрозольного ингалятора со спейсерным устройством изучали на здоровых субъектах в открытом рандомизированном перекрестном исследовании с радиоактивной меткой.⁴ Средний показатель осаждения в легких меченого 99mTc беклометазона составил 18,9% от отмеренной Изихейлер® дозы, а для аэрозоля со спейсером этот показатель составил 11,2% ($p < 0,05$). Абсолютное значение массы осевшего в легких лекарственного средства было выше при использовании Изихейлер® (37,8 мкг против 28,0 мкг при

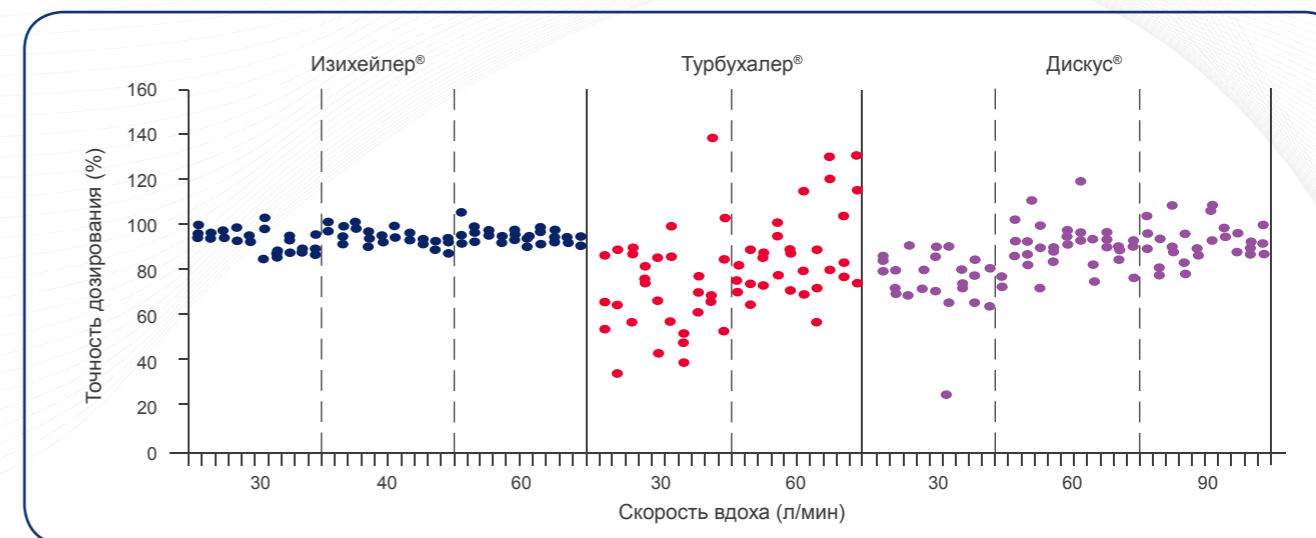


Рис. 5. Улучшенная точность и стабильность дозирования устройства Изихейлер® (доставляемая доза, выраженная в виде процента от номинальной дозы, заявленной на этикетке).¹ Опубликовано с разрешения Springer Science + Business Media.

использовании аэрозольного ингалятора со спейсерным устройством), хотя выявленное различие не было статистически достоверным.

Эффективность даже при низкой скорости воздушного потока при вдохе

Терапевтическую дозу сальбутамола (180 мкг) можно ингалировать с помощью Изихейлер®, начиная со столь низкого значения пиковой скорости вдоха (peak inspiratory flow — PIF), как 28 л/мин.⁴⁹ В исследовании Изихейлер® у детей, страдающих БА, только у 4 из 120 детей значение PIF было ниже, чем 28 л/мин (Рис. 6),⁸ при этом в исследовании у 93 пациентов с ХОБЛ все пациенты, кроме двоих, могли достичь данного значения PIF.⁹

В дальнейших исследованиях с помощью спирометрии было установлено, что даже дети в возрасте 4-16 лет в состоянии генерировать воздушный поток, достаточный для использования данного устройства.^{50, 51, 52}

Приведенные результаты дают основание полагать, что устройство Изихейлер® может эффективно применяться при относительно низких скоростях потока вдыхаемого воздуха, что делает его пригодным для использования у детей, пожилых людей и пациентов с тяжелой обструкцией дыхательных путей.

Легко обучить, научиться и использовать

Устройство Изихейлер® использовать несложно, а инструкции для пользователя предельно просты:

- **ВСТРЯХНИТЕ** устройство, удерживая его в вертикальном положении.
- **НАЖМИТЕ** на устройство, медленно сдвигая его между большим и указательным пальцами до появления характерного щелчка, чтобы отмерять дозу лекарственного средства. Затем верните устройство в исходную позицию.
- **ВДЫХАЙТЕ** дозу лекарственного средства в соответствии со следующими инструкциями:
 - сделайте нормальный выдох;
 - поместите мундштук в рот и начните форсированный вдох;
 - продолжайте вдыхать как можно дольше;
 - выньте ингалятор изо рта и задержите дыхание на 10 секунд.

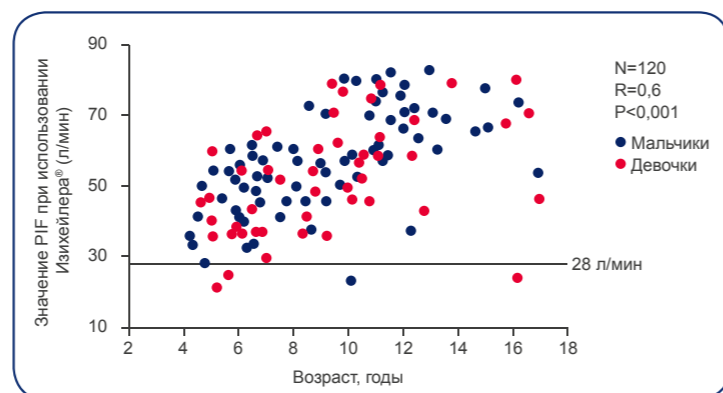


Рис. 6. Значения PIF у детей, использующих Изихейлер®.⁸
© 1999 John Wiley & Sons



1 ВСТРЯХНУТЬ 2 НАЖАТЬ 3 ВДОХНУТЬ

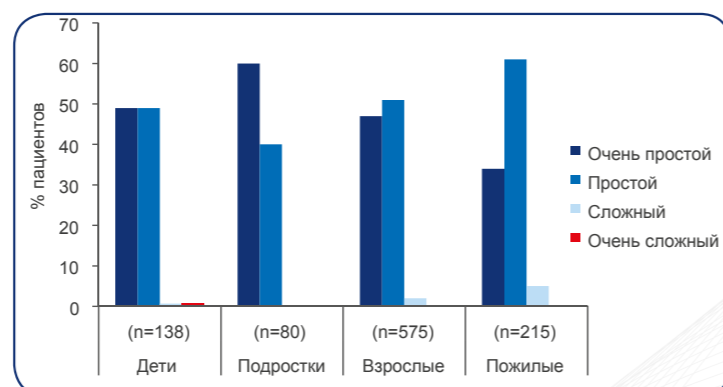


Рис. 7. Мнение пациентов о простоте обучения правильному использованию Изихейлер®. Адаптировано из Galffy et al.¹⁰

В нескольких исследованиях была продемонстрирована простота использования Изихейлер® для пациентов различных групп.

В рандомизированном двойном слепом исследовании 20 пациентов с БА и/или бронхиальной гиперреактивностью пациенты оценили Изихейлер® намного выше, чем дозированный ингалятор, учитывая простоту в обучении по использованию, простоту использования, простоту применения и простоту ингаляции, кроме того, все пациенты выбрали Изихейлер® в качестве предпочтительного устройства.⁵³

В одном из последних клинических исследований, проведенном в Венгрии у более 1000 пациентов с БА или ХОБЛ, большинство пациентов во всех возрастных группах оценили Изихейлер® как очень простой или простой для обучения использованию и использования, а исследователи оценили Изихейлер® как очень простой для обучения (Рис. 7).¹⁰

В ряде последующих сравнительных исследований у взрослых и детей было подтверждено, что большинство детей считают Изихейлер® более простым в обращении и использовании, чем аэрозольные ингаляторы.^{46, 54, 55, 56, 57}

Было также установлено, что Изихейлер® значительно превосходит Турбухалер® в обеспечении ингаляции порошка, учете оставшихся доз, размере устройства и ощущении ингаляции дозы.⁵⁸

Пациенты выбирают Изихейлер®

Целью множества исследований было определение пациентами эффективности, предпочтений, приверженности к применению устройства, а также конечных точек эффективности и безопасности.^{46, 54, 55, 56}

Большинство пациентов при использовании устройства Изихейлер® оценили его как простое и аналогичное по использованию традиционным ингаляторам. В двух открытых рандомизированных параллельногрупповых исследованиях пациентов с БА, которые уже получали ИКС, большинство пациентов предпочли Изихейлер® дозирующему ингалятору в отношении простоты использования (72%), простоты введения препарата (71%), размера (75%) и дизайна (68%). Пациенты также отмечали, что Изихейлер® более простой в очистке (56%), вызывает меньшую неловкость при применении в общественных местах (82%), при этом введение препарата является аналогичным или более простым (97%).¹¹ Во втором исследовании было установлено, что Изихейлер® более прост в использовании (72%), удобен в транспортировке (95%) и очистке (82%).¹²

В рандомизированном перекрестном исследовании 30 пациентов, в котором сравнивали Аккухейлер® (GlaxoSmithKline), Изихейлер® и Турбухалер®, пациенты отдали предпочтение Изихейлер® по сравнению с Аккухейлер® (p=0,02) и Турбухалер® (p=0,001). Изихейлер® поставили на первое место 53% пациентов, по сравнению с показателями 27% для Турбухалер® и 20% для Аккухейлер® (Рис. 8).¹³

В рандомизированном двойном слепом параллельногрупповом исследовании с применением двух плацебо дети отдали предпочтение Изихейлер® над Турбухалер® в целом (p<0,001), а также в отношении использования и других параметров. Большинство пациентов (64%) выбрали Изихейлер®, отдав ему предпочтение над Турбухалер® (Рис. 9).⁵

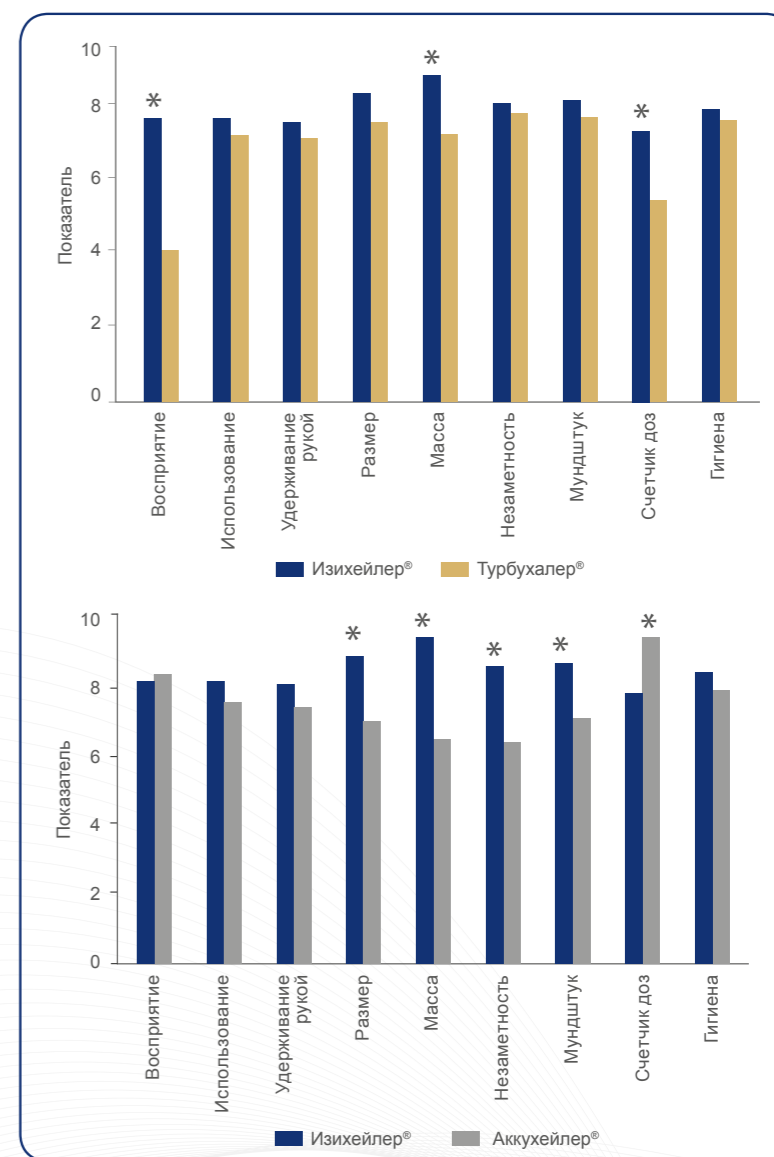


Рис. 8. Показатели характеристик, которые оценивали для Изихейлер® в сравнении с Турбухалер® (вверху) и Аккухейлер® (внизу). Адаптировано из Giner et al., 2004.¹³ © Elsevier

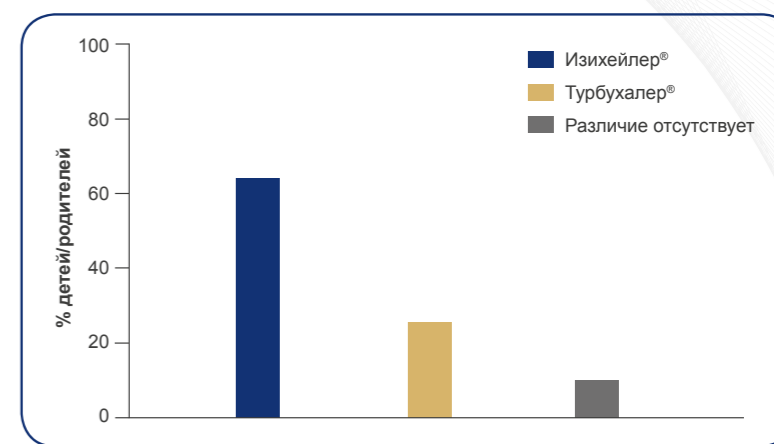


Рис. 9. Дети предпочитают Изихейлер®. Адаптировано из Vanto et al., 2004.⁵

В следующем исследовании 80% пациентов отметили, что Изихейлер® более прост или настолько же прост в использовании, как и Дискхейлер®.¹⁴

Мета-анализ девяти клинических исследований, в которые вошли 802 пациента, показал, что ингалятору Изихейлер® было отдано предпочтение по сравнению с аэрозольными ингаляторами (с или без использования спейсера) по всем показателям характеристик.⁵⁹ Обнаруженная простота использования особенно четко показала предпочтение в отношении устройства Изихейлер® ($p < 0,001$) (Рис. 10 и 11).

Аналогичным образом, простота обучения использованию ингалятора была большей для Изихейлер®, чем для препаратов сравнения в этих исследованиях.⁵⁹

Простота дозирования и ингаляций Изихейлер® также получили наивысшую оценку. Предпочтение Изихейлер® было значительно выше по сравнению с аэрозольным ингалятором с использованием спейсера. (87% против 7%; $p < 0,001$) и Турбухалер® (60% против 35%; $p < 0,01$).⁵⁹

Более высокая удовлетворенность пациентов приводит к увеличению приверженности к лечению, а также увеличению показателя контроля заболевания, что наблюдали в большом исследовании пациентов с БА и ХОБЛ различных возрастных групп (Рис. 12 и 13).¹⁰

Экономическая эффективность

Неконтролируемая БА приводит к госпитализации, незапланированным визитам в клинику и необходимости приема препаратов экстренной терапии. Все это вызывает увеличение затрат. В частности, расходы на незапланированное использование ресурса здравоохранения взрослыми с недостаточным контролем БА более чем в два раза превосходит аналогичные расходы при хорошо контролируемой БА.^{15, 16}

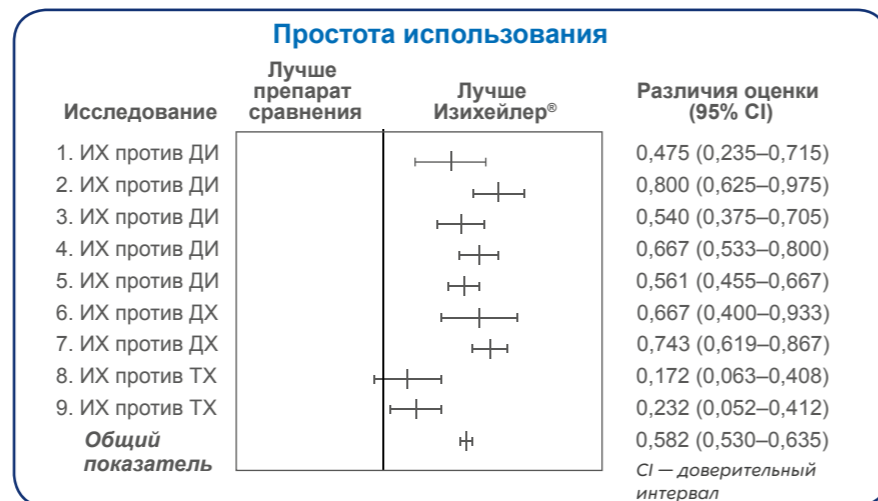


Рис. 10. Доля пациентов, которые предпочли Изихейлер® (ИХ) в отношении простоты использования по сравнению с дозирующим ингалятором (ДИ) Турбухалер® (ТХ) или Дискхейлер® (ДХ).
Адаптировано из Ahonen et al., 2000.⁵⁹

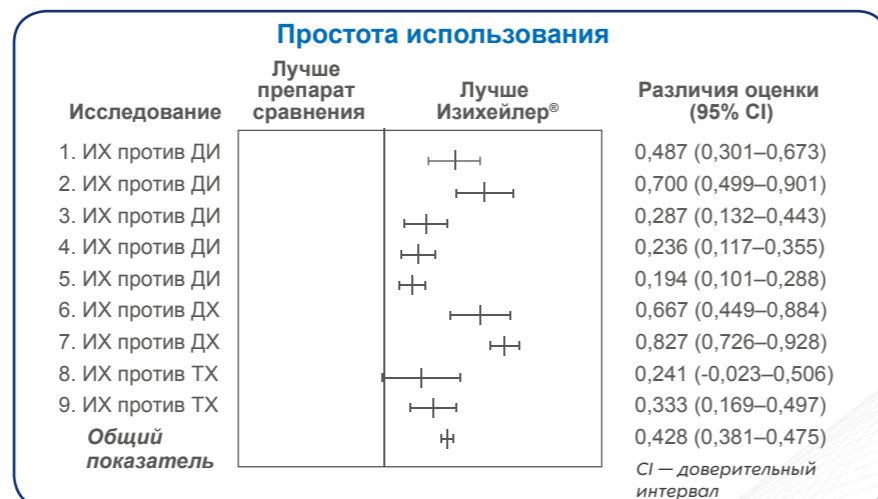


Рис. 11. Доля пациентов, которые предпочли Изихейлер® (ИХ) в отношении простоты обучения использованию по сравнению с дозирующим ингалятором (ДИ) Турбухалер® (ТХ) или Дискхейлер® (ДХ).
Адаптировано из Ahonen et al., 2000.⁵⁹

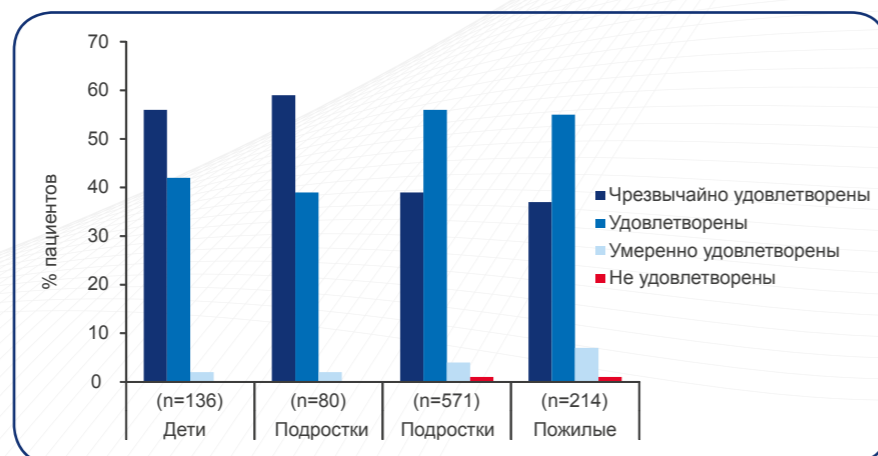


Рис. 12. Удовлетворенность пациентов устройством Изихейлер®.
Адаптировано из Galffy et al.¹⁰

Высокие экономические затраты на медикаментозное лечение создают определенное давление на бюджетные системы доставки лекарственного средства. При этом, распространенность неконтролируемых БА и ХОБЛ требует четкой доставки препарата, приемлемой для пациентов. В случае роста удовлетворенности доставкой у пациента возрастает приверженность, что в свою очередь обеспечивает лучший контроль заболеваний и уменьшает нагрузку на ресурсы здравоохранения (Рис. 13).^{10, 15, 16}

Устройство Изихейлер® имеет конкурентоспособную стоимость по сравнению с другими ингаляторами сухого порошка. Так, стоимость устройства в большей степени сравнима со стоимостью аэрозольных ингаляторов, чем ингаляторов сухого порошка.¹⁵ Более того, высокие уровни предпочтений пациентов в отношении Изихейлер®, которые приводят к улучшению приверженности и повышению уровня контроля, ограничивают нагрузку со стороны БА и ХОБЛ на ресурсы здравоохранения. Недавно было проведено исследование данных анамнеза в когорте попарно подобранных пациентов, в которое вошли 1958 пациентов с БА (детей и взрослых), получавших лечение согласно практике первичной помощи в Великобритании. Результаты исследования продемонстрировали, что пациенты с БА могут переходить с других устройств ИКС на Изихейлер®, что не сопровождается уменьшением клинической эффективности или увеличением стоимости.⁶⁰

Эффективность при лечении БА/ХОБЛ

Количество лекарственных препаратов, которые обладают доказанной и клинически значимой эффективностью в лечении БА и ХОБЛ, неуклонно растет. Впрочем, весь потенциал этих препаратов может быть использован только в случае правильного применения препаратов, их точности и стабильности в отношении терапевтической мишени. В основе этих качеств — не только технические характеристики ингалятора, но и простота использования устройства и конечное желание пациента следовать протоколам лечения.

В недавно проведенном исследовании пациентов с БА и ХОБЛ пациенты всех возрастных групп отмечали высокие уровни удовлетворенности Изихейлер®. Значения функции легких также статистически значимо улучшились, что свидетельствует о высокой эффективности ингалятора и приверженности к лечению.¹⁰

Критерии, определяющие «идеальный» ингалятор, который пациент может и будет использовать¹⁶:

- Производительность ингалятора
- Хорошая переносимость и эффективность
- Легкость и простота использования
- Предпочтения пациентов
- Общая стоимость для здравоохранения

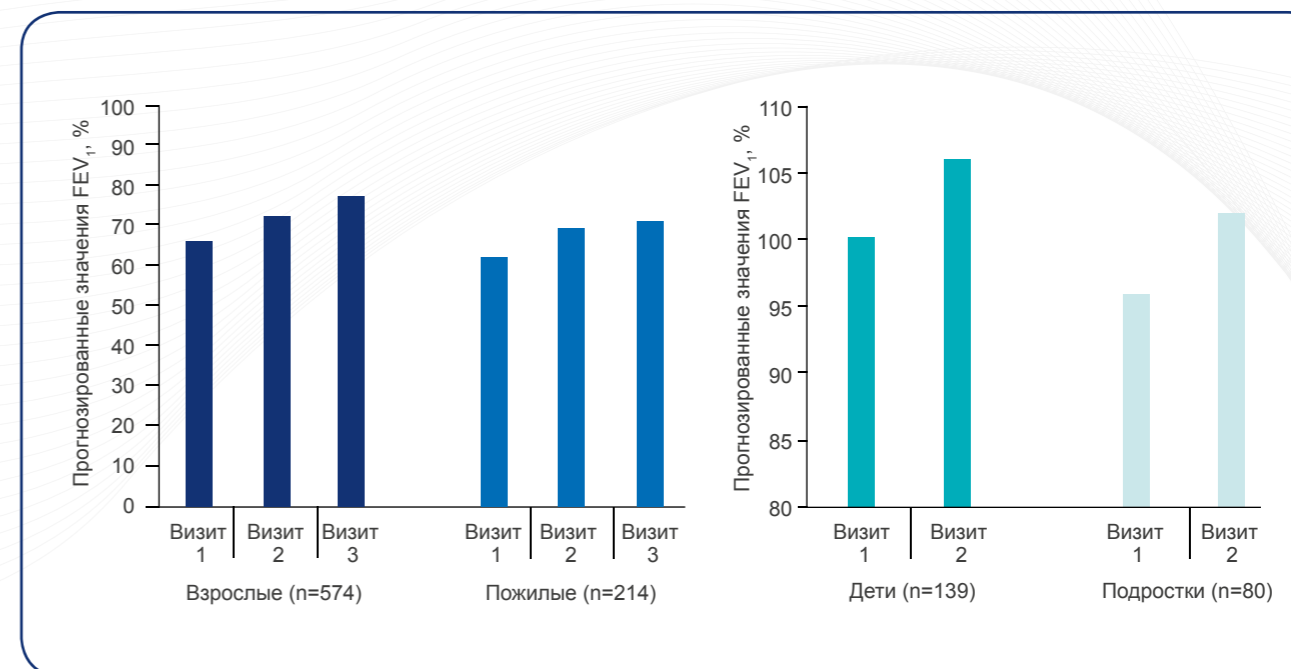


Рис. 13. Изменение значений FEV₁ (объем форсированного выдоха за 1 с) (% от расчетного значения) у пациентов, использующих Изихейлер®. Адаптировано из Galffy et al.¹⁰

Продукты Изихейлер®

К продуктам Изихейлер® относятся сальбутамол, беклометазон, формотерол и будесонид, будесонид-формотерол (в зависимости от конкретного рынка), обеспечивающие доступ пациентов к четырем часто используемым и эффективным препаратам, которые применяют в спектре БА и ХОБЛ, с помощью одного ингалятора, простого в использовании. В данный момент проводится разработка дополнительных продуктов Изихейлер®, расширение ряда активных веществ, доступных для применения с этим простым в использовании устройством.

Цветовой код на устройстве помогает различать действующие вещества. Большинство препаратов доступно в различных дозировках, что позволяет подобрать дозу для каждого пациента.

Линейка Изихейлер® была разработана для того, чтобы пациенты могли использовать продукты Изихейлер® с помощью одного, простого в использовании ингалятора в лечении БА и ХОБЛ.

Более подробная информация об Изихейлере® содержится на сайте www.easyhaler.eu.

Литература:

- Palander A, Mattila T, Karhu M, et al. *In vitro* comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers- Buventol Easyhaler®, Inspiaryl Turbuhaler®, and Ventoline Diskus. *Clin Drug Invest* 2000;20:25-33.
- Väänänen A, Mattila T, Hanhineva P, et al. *In vitro* particle characteristics of budesonide containing MDI and DPI products. *Eur Resp J* 2002;20 (Suppl 38):P3355 (Abstract).
- Vidgren M, Arppe J, Vidgren P, et al. Pulmonary deposition of 99mTc labelled salbutamol particles in healthy volunteers after inhalation from a metered-dose inhaler and from a novel multipledose powder inhaler. *Stp Pharma Sci* 1994;4:29-32.
- Newman SP, Pitcairn GR, Adkin DA, et al. Comparison of beclomethasone dipropionate delivery by Easyhaler® dry powder inhaler and pMDI plus large volume spacer. *J Aerosol Med* 2001;14:217-225.
- Vanto MD, Hämäläinen KM, Vahteristo M, et al. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children. *J Aerosol Med* 2004;17:15-24.
- Hämäläinen KM, Granander M, Toivanen P, et al. Assessment of the systemic effects of budesonide inhaled from Easyhaler® and from Turbuhaler® in healthy male volunteers. *Resp Med* 2001;95:863-869.
- Randell J, Saarinen A, Walamies M, et al. Safety of formoterol after cumulative dosing via Easyhaler® and Aerolizer®. *Respir Med* 2005;99:1485-1493.
- Malmström K, Sorva R, Silvasti M. Application and efficacy of the multi-dose powder inhaler, Easyhaler®, in children with asthma. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;109:66-70.
- Malmberg LP, Ryttilä P, Happonen P, et al. Inspiratory flows through dry powder inhaler in chronic obstructive pulmonary disease: age and gender rather than severity matters. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010;5:257-262.
- Gölfy G, Mezei G, Nemeth G et al. Inhaler Competence and Patient Satisfaction with Easyhaler: Results of Two Real-Life Multicentre Studies in Asthma and COPD. *Drugs R D* 2013 Sep;13(3):215-22.
- Poukkula A, Alanko K, Kilpiö K, et al. Comparison of a multidose powder inhaler containing beclomethasone dipropionate (BDP) with a BDP metered dose inhaler with spacer in the treatment of asthmatic patients. *Clin Drug Invest* 1998;16:101-110.
- Nieminen MM, Vidgren P, Kokkarinen J, et al. A new beclomethasone dipropionate multidose powder inhaler in the treatment of bronchial asthma. *Respiration* 1998;65:275-281.
- Giner J, Torreon M, Ramos A, et al. Patient preference in the choice of dry powder inhalers. *Arch Bronchopneumol* 2004;40:106-109.
- Laurikainen K, Silvasti M, Calderon P, et al. Comparison of bronchodilating effects of two salbutamol dry powder inhalers in asthmatic patients. *Drug Res* 1997;47:44-46.
- Chrystyn H. Closer to an "ideal inhaler" with the EasyhalerR. An innovative dry powder inhaler. *Clin Drug Invest* 2006;26:175-183.
- Chrystyn H, Hahtela T. Real-life inhalation therapy-inhaler performance and patient education matter. *Eur Respir Dis* 2012;8:11-18.
- The Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2014. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
- Braman SS. The global burden of asthma. *Chest* 2006;130:4S-12S.
- World Health Organisation. Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach, 2007.
- Dahl R, Andersen PS, Chivato T, et al. National prevalence of respiratory allergic disorders. *Respir Med* 2004;98:398-403.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Heart Lung and Blood Institute. National Institutes of Health. GOLD report. Global strategy for diagnosis, management and prevention of COPD. Bethesda, NIH 2009. Updated 2013 at www.goldcopd.org (accessed 16 June 2013).
- Arne KFA, Janson C, Janson S, et al. Physical activity and quality of life in subjects with chronic disease: chronic obstructive pulmonary disease compared with rheumatoid arthritis and diabetes mellitus. *Scand J Prim Health Care* 2009;27:141-147-7.
- Voll-Aanerud M, Eagan TM, Wentzel-Larsen T, et al. Respiratory symptoms, COPD severity, and health related quality of life in a general population sample. *Respir Med* 2008;102:399-406.
- Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;367:1747-1757.
- Laube BL, Janssens HM, de Jongh FHC, et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308-1331.
- Van der Palen J, Klein JJ, van Herwaarden CLA, et al. Multiple inhalers confuse asthma patients. *Eur Respir J* 1999;14:1034-1037.
- Lavorini F, Magnan A, Dubus JC, et al. Effect of incorrect use of dry powder inhalers on management of patients with asthma and COPD. *Respir Med* 2008;102:593-604.
- Brocklebank D, Ram F, Wright J, et al. Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Technol Assess* 2001;5:1-149.
- Dolovich MB, Ahrens RC, Hess DR, et al. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma.
- Lindgren S, Bake B, Larsson S. Clinical consequences of inadequate inhalation technique in asthma therapy. *Eur J Respir Dis* 1987;70:93-98.
- Giraud V, Roche N. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002;19:246-25.
- Melani AS, Bonavia M, Cilenti V, et al. Inhaler mishandling remains common in real life and is associated with reduced disease control. *Respir Med* 2011;105:930-938.
- Al-Jahdali H, Ahmed A, Al-Harbi A, et al. Improper inhaler technique is associated with poor asthma control and frequent emergency department visits. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013;9:8.
- Crompton GK, Barnes PJ, Broeders M, et al. The need to improve inhalation technique in Europe: a report from the Aerosol Drug Management Improvement Team. *Respir Med*. 2006;100:1479-1494.
- Allen SC, Prior A. What determines whether an elderly patient can use a metered dose inhaler correctly? *Br J Dis Chest* 1986;80:45-49.
- Epstein SW, Manning CPR, Ashley MJ, et al. Survey of the clinical use of pressurized aerosol inhalers. *Can Med Assoc J* 1979;120:813-816.
- Crompton GK. Problems patients have using pressurised aerosol inhalers. *Eur J Respir Dis* 1982;63 (Suppl 119):101-104.
- Shim C, Williams MH Jr. The adequacy of inhalation of aerosol from canister nebulizers. *Am J Med* 1980;69:891-894.
- Preskey M. The benefits of teaching inhaler technique. *Practitioner* 1985;229:960-962.
- Price D, Bosnic-Anticevich S, Briggs A, et al. Inhaler competence in asthma: common errors, barriers to user and recommended solutions. *Respir Med* 2013;107:37-46.
- Taylor D, Tunstell P. Metered dose inhalers: a system for assessing technique in patients and health professionals. *Pharm J* 1991;246:626-627.
- Kelceher S, Brownoff R. Teaching residents to use asthma devices. *Can Fam Physician* 1994;40:2090-20954.
- Thorsson L, Edsbacker S. Lung deposition of budesonide from a pressurized metered-dose inhaler attached to a spacer. *Eur Respir J* 1998;12:1340-1345.
- Atkins PJ. Dry powder inhalers: an overview. *Respir Care* 2005;50:1304-1312.
- Ministry of Social Affairs and Health, Helsinki. Asthma programme in Finland 1994-2004. *Clin Exp Allergy*.1996;26, suppl 1:1-24.
- Vidgren M, Silvasti M, Korhonen P, et al. Clinical equivalence of a novel multiple dose powder inhaler versus a conventional metered dose inhaler on bronchodilating effects of salbutamol. *Arzneimittelforschung* 1995;45:44-7.
- Vidgren M, Vidgren P, Hyvärinen L, et al. In vitro and in vivo deposition of salbutamol delivered from a metered dose inhaler and from a novel multiple dose powder inhaler. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1994 (special issue):144-9.
- Vidgren M, Arppe J, Vidgren P, et al. Pulmonary deposition and clinical response of 99mTc labelled salbutamol delivered from a novel multiple dose powder inhaler. *Pharm Res* 1994;11:1320-4.
- Vidgren M, Silvasti M, Vidgren P, et al. Easyhaler® multiple dose powder inhaler practical and effective alternative to the pressurized MDI. *Aerosol Sci Technol* 1995;22:335-45.
- Arppe J, Vidgren M. Characterisation of dry powder inhaler resistance and peak inspiratory flow rates through powder inhalers [abstract]. *Pharmacol Toxicol* 1995;76.
- Koskela T, Malmström K, Sairanen U, et al. Efficacy of salbutamol via Easyhaler® unaffected by low inspiratory flow. *Resp Med* 2000;94:1229-33.
- Kaukonen K, Sorva R. Peak inspiratory flow via a novel multi-dose powder inhaler in children. *Eur Respir J* 1995;8 (Suppl 19):208S.
- Randell J, Hämäläinen KM, Leinonen M, et al. Salbutamol via Easyhaler® multidose dry powder inhaler produces equivalent relief of histamine-induced bronchoconstriction to salbutamol via pressurised metered-dose inhaler. *Clin Drug Invest* 2000;19:335-41.

54. Silvasti M, Laurikainen K, Nieminen M, et al. Single dose comparison between a novel multiple dose powder inhaler and a conventional metered dose inhaler in asthmatic patients. Acta Ther 1993; 19:125-35.

55. Nieminen M, Vidgren M, Laurikainen K, et al. Easyhaler®, a novel multiple dose powder inhaler: clinically equivalent to salbutamol metered dose inhaler and easier to use. Respiration 1994;61:37-41.

56. Tammivaara R, Aalto E, Lehtonen K, et al. Comparison of a novel salbutamol multidose powder inhaler with a salbutamol metered dose inhaler in patients with asthma. Curr Ther Res 1997;58:734.

57. Juntunen-Backman K, Kajosaari M, Laurikainen K, et al. Comparison of Easyhaler® metered-dose dry powder inhaler and a pressurized metered-dose inhaler plus spacer in the treatment of asthma in children. Clin Drug Invest 2002;22:827-35.

58. Rönmark E, Jögi R, Lindqvist A, et al. Correct use of three powder inhalers: comparison between Diskus®, Turbuhaler®, and Easyhaler®. J Asthma 2005;42:173-8.

59. Ahonen A, Leinonen M, Ranki-Pesonen M. Patients' satisfaction with Easyhaler® compared with other inhalation systems in the treatment of asthma: a meta-analysis. Curr Ther Res 2000;61:61-73.

60. Price D, Thomas V, von Ziegenweid J, et al. Switching patients from other inhaled corticosteroid devices to the Easyhaler®: historical, matched-cohort study of real-life asthma patients. Journal of Asthma and Allergy 2014;7 31-51.

Будесонид

Клиническая эффективность и терапевтическая эквивалентность устройств Изихейлер® и Турбухалер® была продемонстрирована у пациентов, ранее применявших и не применявших стероиды.^{1,2}

Обзор исследований эффективности и безопасности будесонида Изихейлер®

Исследование	Изихейлер® (доза)	Препарат сравнения (доза)	Популяция (n)	Результат
Schweisfurth 20021	Будесонид (200 мкг 2 р./сутки)	Будесонид Турбухалер® (200 мкг 2 р./сутки)	Впервые диагностированные пациенты с БА, которые ранее не получали стероиды (326)	Эквивалентность клинической эффективности и терапевтических преимуществ Изихейлер® и Турбухалер®, значение PEF значительно улучшилось относительно исходного уровня в обеих группах
Tukiainen 20022	Будесонид (200 мкг 2 р./сутки)	Будесонид Турбухалер® (200 мкг 2 р./сутки)	Пациенты с БА, которые ранее получали ИКС (161)	Устройства сравнимы в отношении эффективности (PEF, FEV1 и FVC) и безопасности. Уровни кортизола сыворотки в утреннее время сравнимы; уровни кортизола в моче увеличились относительно исходных значений в обеих группах, изменение было значимым для устройства Изихейлер®
Vanto 20043	Будесонид (2 × 200 мкг 2 р./сутки) в течение 2 мес., затем будесонид (2 × 100 мкг 2 р./сутки) в течение 4 мес.	Будесонид Турбухалер® (2 × 200 мкг 2 р./сутки) в течение 2 мес., затем будесонид (2 × 100 мкг 2 р./сутки) в течение 4 мес.	Дети с симптоматической БА в возрасте 5–10 лет (229)	Достигнут сравнимый контроль симптомов. Среднее количество обострений БА на каждого пациента было несколько ниже при применении Изихейлер® (2,7 против 3,5). Системные нежелательные явления были менее выражены при ингаляции будесонида с помощью Изихейлер®, по сравнению с Турбухалер®. Более высокий показатель роста отмечали в группе Изихейлер® (p<0,01)
Hämäläinen 20014	Будесонид (несколько доз 800 мкг/сутки и 1600 мкг/сутки в течение 7-дневных периодов)	Будесонид Турбухалер® (несколько доз 800 мкг/сутки и 1600 мкг/сутки в течение 7-дневных периодов)	Здоровые добровольцы (15)	Концентрации будесонида в сыворотке. Минимальная супрессия функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при применении дозы 800 мкг и умеренная, статистически значимая супрессия при применении дозы 1600 мкг для обоих устройств. Уровни кортизола сыворотки в утреннее время оставались значительно выше при использовании Изихейлер® при дозе 800 мкг, однако для дозы 1600 мкг различий между устройствами не отмечали
Lähelmä 20045	Будесонид (1000 мкг однократно)	Будесонид Турбухалер® (1000 мкг однократно)	Здоровые добровольцы (33)	Осаждение в легких эквивалентно для устройств Изихейлер® и Турбухалер®
Hirst 20016	Будесонид (200 мкг однократно)	Будесонид Турбухалер® (200 мкг однократно)	Пациенты с БА легкой и умеренной степени тяжести (12)	Общее и региональное осаждение в легких (оценивали с помощью сцинтиграфии) было сравнимым после применения в обеих группах

У детей была продемонстрирована сравнимая клиническая эффективность будесонида при применении с помощью Изихейлер® или Турбухалер®³ (Рис. 1), при этом системные эффекты были менее выраженными³ (Рис. 2).

Осаждение в легких было сравнимым при доставке будесонида с помощью Изихейлер® или Турбухалер®^{5,6}

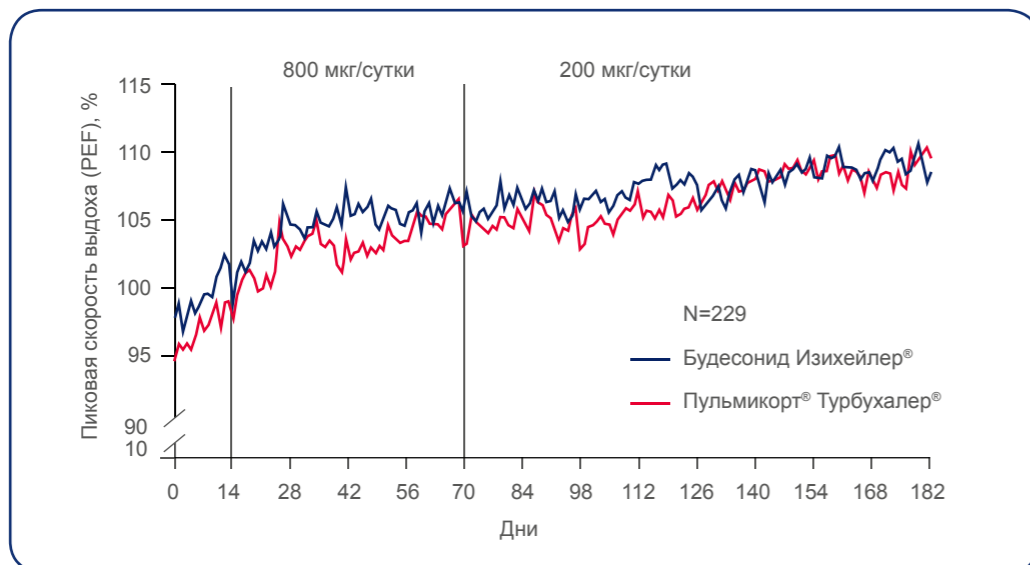


Рис. 1. Ежесуточные средние утренние значения показателя PEF (% от расчетного значения) во время периода скрининга и периодов лечения, когда вводили высокую или низкую дозу будесонида с использованием ингаляторов Изихейлер® и Турбухалер® у детей в возрасте 5-10 лет, страдающих БА.³ Издатель данных материалов, защищенных авторским правом: Mary Ann Liebert, Inc. publishers.

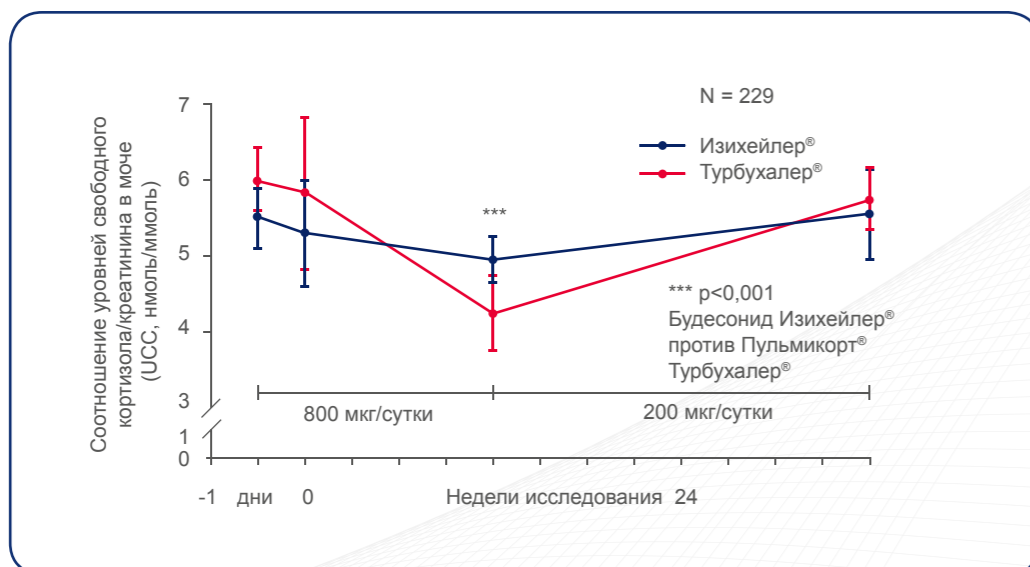


Рис. 2. Значения соотношений уровней свободного кортизола/креатинина в моче (УСС, нмоль/ммоль) во время скрининга, в начале исследования и после 8 недель ингаляционного приема будесонида в высокой дозе (800 мкг/сут) и 24 недели ингаляционного приема будесонида в низкой дозе (200 мкг/сут) с применением устройств Изихейлер® и Турбухалер® у детей 5-10 лет, страдающих БА (N=229).³ Издатель данных материалов, защищенных авторским правом: Mary Ann Liebert, Inc. publishers.

Литература:

- Schweisfurth H, Malinen A, Koskela T, et al. Comparison of two budesonide powder inhalers, Easyhaler® and Turbuhaler®, in steroid-naïve asthmatic patients. *Resp Med* 2002;96:599-606.
- Tukiainen H, Ryttilä P, Hämäläinen KM, et al. Safety, tolerability, and acceptability of two dry powder inhalers in the administration of budesonide in steroid-treated asthmatic patients. *Resp Med* 2002;96:221-229.
- Vanto MD, Hämäläinen KM, Vahteristo M, et al. Comparison of two budesonide dry powder inhalers in the treatment of asthma in children. *J Aerosol Med* 2004;17:15-24.
- Hämäläinen KM, Granander M, Toivanen P, et al. Assessment of the systemic effects of budesonide inhaled from Easyhaler® and from Turbuhaler® in healthy male volunteers. *Resp Med* 2001;95:863-869.
- Lähelmä S, Kirjavainen M, Kela M, et al. Equivalent lung deposition of budesonide in vivo: a comparison of dry powder inhalers using a pharmacokinetic method. *Br J Clin Pharmacol* 2004;59:167-173.
- Hirst PH, Bacon RE, Pitcairn GR, et al. A comparison of the lung deposition of budesonide from Easyhaler®, Turbuhaler®, and pMDI plus spacer in asthmatic patients. *Resp Med* 2001;95:720-727.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

БУДЕСОНИД ИЗИХЕЙЛЕР®

Состав: действующее вещество: будесонид; 1 доза содержит будесонида 200 мкг.

Показания. Персистирующая астма легкого, умеренного и тяжелого течения. Будесонид Изихейлер® не подходит для лечения острых приступов астмы.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к будесониду или лактозе (которая содержит небольшое количество молочных белков).

Применение в период беременности и кормления грудью.

Во время беременности следует применять наименьшую эффективную дозу будесонида, учитывая при этом риск ухудшения астматического состояния. Будесонид выделяется в грудное молоко. Возможность применения женщинами, кормящими грудью, следует рассматривать в случае, если ожидаемая польза для женщины превышает любой возможный риск для ребенка.

Способ применения и дозы.

Дозирование дважды в сутки

Взрослые (в том числе пожилые пациенты) и подростки в возрасте от 12 лет: в начале терапии, при тяжелом течении астмы, при снижении дозы либо при отмене пероральных глюкокортикостероидов доза составляет 200-1600 мкг в сутки, разделенная на 2 ингаляции.

Легкое и умеренное течение астмы: доза составляет 200-800 мкг в сутки, разделенная на 2 ингаляции.

Дети в возрасте 5-12 лет: доза составляет 200-800 мкг в сутки, разделенная на 2 ингаляции.

Дозирование один раз в сутки

Взрослые (в том числе пожилые пациенты) и подростки в возрасте от 12 лет: доза составляет 200-800 мкг в сутки при бронхиальной астме легкого и умеренного течения у пациентов, которые ранее не получали ингаляционные глюкокортикостероиды.

Дети в возрасте 5-12 лет: доза составляет 200-400 мкг в сутки при бронхиальной астме легкого и умеренного течения у пациентов, которые раньше не получали ингаляционные глюкокортикостероиды или у которых течение заболевания уже контролировалось ингаляционными стероидами, которые назначаются дважды в сутки.

Категория отпуска. По рецепту.

Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA/14857/01/01.



Формотерол

Было продемонстрировано, что формотерол при доставке с помощью устройства Изихейлер® является не менее эффективным и безопасным, чем Форадил Аэролайзер® (Merck, Нью-Джерси, США).^{1,2} В проведенном недавно исследовании были установлены аналогичные профили эффективности и безопасности двух устройств доставки у детей и взрослых, страдающих БА, а также пациентов с хронической ХОБЛ.³

Различия профиля безопасности формотерола при применении с помощью устройств Изихейлер® и Аэролайзер®

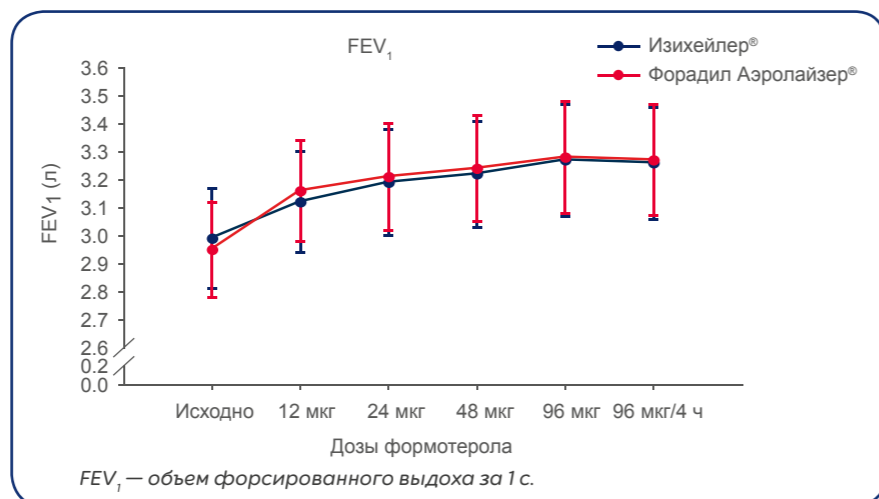


Рис. 1. Сравнимая клиническая эффективность формотерола у взрослых при использовании устройств Изихейлер® или Форадил Аэролайзер®. Адаптировано из Dubakiene et al.

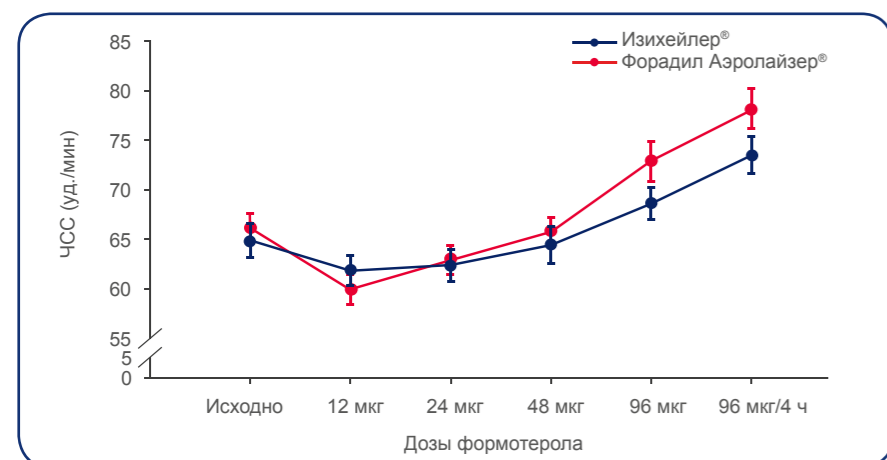


Рис. 2. Среднее (\pm стандартная ошибка) значение частоты сердечных сокращений (ЧСС) после ингаляции кумулятивных доз формотерола с помощью устройств Изихейлер® и Аэролайзер® (N=28).² Адаптировано из Randell et al.

отсутствовали.^{1,2} При этом изменения частоты сердечных сокращений (ЧСС) показали, что системный эффект формотерола был менее выражен при применении Изихейлер®.²

Формотерол Изихейлер® обладает меньшими системными эффектами, чем Форадил Аэролайзер®.²

Изменений систолического или диастолического артериального давления после кумулятивных доз формотерола при использовании обоих устройств не отмечали.²

Обзор исследований эффективности и безопасности формотерола в составе Изихейлер®

Исследование	Изихейлер® (доза)	Препарат сравнения (доза)	Популяция (n)	Результат
Dubakiene 20061	Формотерол (12 мкг или 48 мкг)	Формотерол Аэролайзер® (12 мкг или 48 мкг) или плацебо	Пациенты с БА в возрасте 18–65 лет (67)	Не меньший бронходилатационный эффект формотерола при использовании Изихейлер® по сравнению с Аэролайзер®
Randell 20052	Формотерол 96 мкг кумулятивная доза (12, 24 и 48 мкг)	Формотерол Аэролайзер® 96 мкг кумулятивная доза (12, 24 и 48 мкг)	Пациенты с БА (32)	Не меньшая безопасность формотерола, ингалированного с помощью Изихейлер®, по сравнению с Аэролайзер®
Haahetla 20113	Формотерол (12 мкг 2 р./сутки)	Формотерол Аэролайзер® (12 мкг 2 р./сутки)	Дети (72) и взрослые (231) с БА и пациенты с ХОБЛ (122)	Оба варианта терапии формотеролом имеют схожую эффективность, улучшают FEV ₁ , уменьшают симптомы и необходимость в использовании препаратов для уменьшения симптомов. Приблизительно треть пациентов отмечали нежелательные явления, которые были связаны, главным образом, с исследуемым заболеванием

Литература:

- Dubakiene R, Nargela R, Sakalauskas R, et al. Clinically equivalent bronchodilation achieved with formoterol delivered via Easyhaler® and Aerolizer®. Respiration 2006;73:441-448.
- Randell J, Saarinen A, Walamies M, et al. Safety of formoterol after cumulative dosing via Easyhaler® and Aerolizer®. Respir Med 2005;99:1485-1493.
- Haahetla T, Happonen P, Mäkelä M, et al. Safety of the formoterol dry powder Easyhaler in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. European Respiratory Disease 2011;7:42-50.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

ФОРМОТЕРОЛ ИЗИХЕЙЛЕР®

Состав: действующее вещество: формотерол; 1 доза, выходящая из мундштука, содержит 12 мкг формотерола фумарата дигидрата.

Показания. Лечение бронхиальной астмы у пациентов, которые используют ингаляционные кортикостероиды или требующих лечения β_2 -агонистами длительного действия.

Для уменьшения симптомов обструкции дыхательных путей у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), которые нуждаются в лечении β_2 -агонистами длительного действия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к формотеролу фумарату или лактозы моногидрату. Повышенная чувствительность к другим β_2 -адренергическим стимуляторам. Тахикардия, атриовентрикулярная блокада третьей степени, идиопатический подклапанный аортальный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, тиреотоксикоз. Пациенты с подозреваемым или известным удлинением интервала QT (QTc >0,44 сек).

Применение в период беременности или кормления грудью. Отсутствуют достаточные данные о применении формотерола беременным женщинам. Лечение формотеролом можно рассматривать только, если это необходимо для контроля бронхиальной астмы и если нет другой безопасной альтернативы, учитывая, что ожидаемая польза для матери превышает риск для плода. Неизвестно, проникает ли формотерол в грудное молоко. В случае необходимости лечения следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Способ применения и дозы.

Взрослые (в том числе пожилые пациенты) и дети с 12 лет

Бронхиальная астма. Регулярная поддерживающая терапия: 1 ингаляция (12 мкг) 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 4 ингаляции (48 мкг) в сутки.

Хроническая обструктивная болезнь легких. Регулярная поддерживающая терапия: 1 ингаляция (12 мкг) 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 2 ингаляции (1 ингаляция 2 раза в сутки).

Дети 6-12 лет.

Бронхиальная астма. Регулярная поддерживающая терапия: 1 ингаляция (12 мкг) 2 раза в сутки. Максимальная суточная доза составляет 24 мкг.

Категория отпуска. По рецепту.

Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA/14856/01/01.



Будесонид/формотерол

Доказательства терапевтической эквивалентности

Будесонид/формотерол Изихейлер®, порошок для ингаляций, 160/4,5 в каждой ингаляции, был разработан в соответствии с руководством EMA (Европейская служба по надзору в сфере лекарственных средств).¹ Были проведены исследования *in vitro* и *in vivo*, с целью продемонстрировать терапевтическую эквивалентность с препаратом сравнения будесонид/формотерол Турбухалер® (Симбикорт Турбухалер® AstraZeneca).^{2,3,4}

В поддержку эффективности и безопасности были проведены четыре фармакокинетических исследования, в которых сравнивали дозу, поступающую в легкие, и общее системное воздействие будесонида и формотерола при применении в составе будесонид/формотерол Изихейлер® и препарата сравнения. Открытое пилотное исследование (PAX-PILOT) и три двойных слепых рандомизированных перекрестных исследования одной дозы (REPECO, TRIPECO и REFLI) проводили у здоровых добровольцев.^{2,3,4}

Во всех исследованиях исследуемый препарат и препарат сравнения применяли одновременно с активированным углем, который вводили перорально (для изучения легочной дозы), и в двух исследованиях (TRIPECO и REPECO) также без активированного угля (для изучения общего системного воздействия). Основными фармакокинетическими параметрами были максимальная отмеченная концентрация на кривой концентрации-времени (C_{max}) и площадь под кривой концентрации-времени от времени 0 до последней оценки (AUC_t) для будесонида и формотерола, рассчитанных с помощью кривых плазменных концентраций-времени. Наблюдаемая биоэквивалентность продуктов для осаждения в легких (суррогатный маркер для эффективности) и не меньшие показатели системного воздействия (суррогатный маркер для безопасности) считали доказательством терапевтической эквивалентности.^{2,3,4}

В исследовании TRIPECO была продемонстрирована не меньшая безопасность Изихейлер® по сравнению с Турбухалер® (Рис. 1). Эквивалентность эффективности была продемонстрирована для всех параметров, за исключением AUC_t формотерола. В целом воздействие будесонида и формотерола было несколько меньшим по сравнению с препаратом сравнения в исследовании TRIPECO. Впрочем, в данном исследовании использовали партию пре-

парата сравнения, в которой дозы тонкодисперсных частиц (FPD) были несколько выше, чем средние значения. С другой стороны, в исследовании REPECO воздействие и легочная доза будесонида и формотерола были несколько выше по сравнению с препаратом сравнения. В исследовании REPECO использовали другую партию препарата сравнения (отличную от партии в исследовании TRIPECO), в которой FPD были на нижнем уровне репрезентативного диапазона. Результаты исследований TRIPECO и REPECO вместе с результатами исследований REFLI и PAX-PILOT демонстрируют тенденцию к тому, что использование препарата сравнения с высокими FPD приводит к меньшему соотношению фармакокинетических параметров исследуемого препарата/препарата сравнения, а использование препарата сравнения с низкими FPD приводит к большему указанному соотношению. Поскольку партия будесонид/формотерол Изихейлер® в исследованиях была одинаковой, результаты исследования с большой вероятностью зависят от FPD препарата сравнения.^{2,3,4}

Для последующего сравнения взаимосвязи фармакокинетических параметров и отмеченных *in vitro* FPD, на основании данных четырех исследований были построены корреляции *in vitro in vivo* (cIVIV). Построенные модели использовали для расчета прогнозируемых результатов исследования при различных FPD препарата сравнения. Как показано на Рис. 2, все первичные параметры находились в пределах биоэквивалентности для осаждения в легких при расчете прогнозируемого результата для сравнения партий препарата будесонид/формотерол Изихейлер®

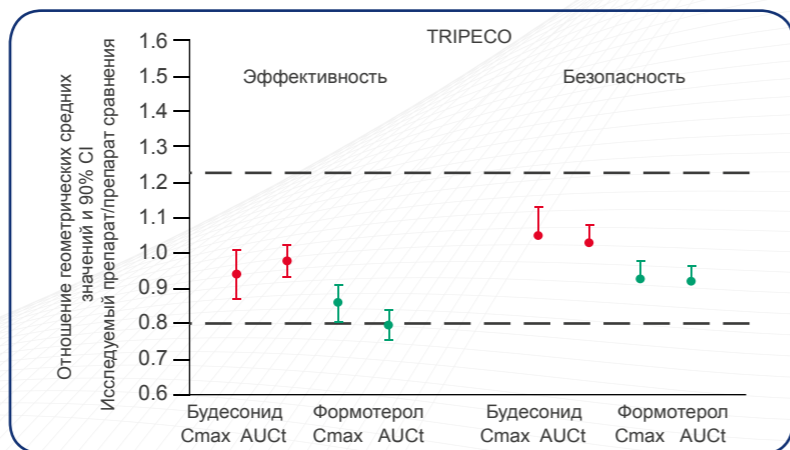


Рис. 1. Обзор сравнения C_{max} и AUC_t будесонида и формотерола между исследуемым препаратом (будесонид/формотерол Изихейлер®) и препаратом сравнения (будесонид/формотерол Турбухалер®) в исследованиях TRIPECO. Для оценки эффективности одновременно применяли активированный уголь перорально. Пределы биоэквивалентности/меньшей эффективности представлены пунктирными линиями.^{2,3,4}

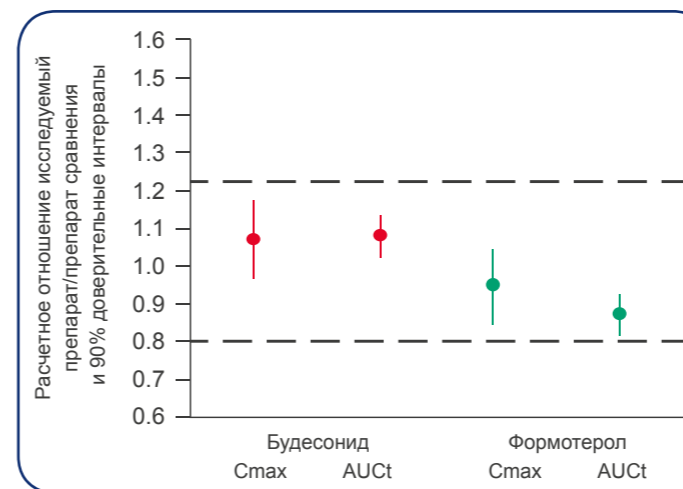


Рис. 2. Прогнозируемый результат исследования для сравнения партий препарата будесонид/формотерол Изихейлер® и средней FPD препарата сравнения (расчетное отношение исследуемый препарат/препарат сравнения и 90% доверительные интервалы).^{2,3,4}

и средней FPD препарата сравнения. Таким образом, cIVIV доказывают терапевтическую эквивалентность препарата будесонид/формотерол Изихейлер® и препарата сравнения.^{2,3,4}

Аналогичное *in vitro* линейное дозирование между препаратом будесонид/формотерол Изихейлер® и препаратом сравнения позволяет экстраполировать фармакокинетические результаты с наибольшей дозой на дозу 160/4,5 мкг в каждой ингаляции.^{2,3} Кроме того, *in vitro* была продемонстрирована аналогичная зависимость скорости потока между препаратом будесонид/формотерол Изихейлер® и препаратом сравнения, при этом диапазон скорости потока был достижим для целевой популяции пациентов (Рис. 3).^{2,3,5}

Таким образом, исследования продемонстрировали терапевтическую эквивалентность различных дозировок препарата будесонид/формотерол Изихейлер® и препарата сравнения.

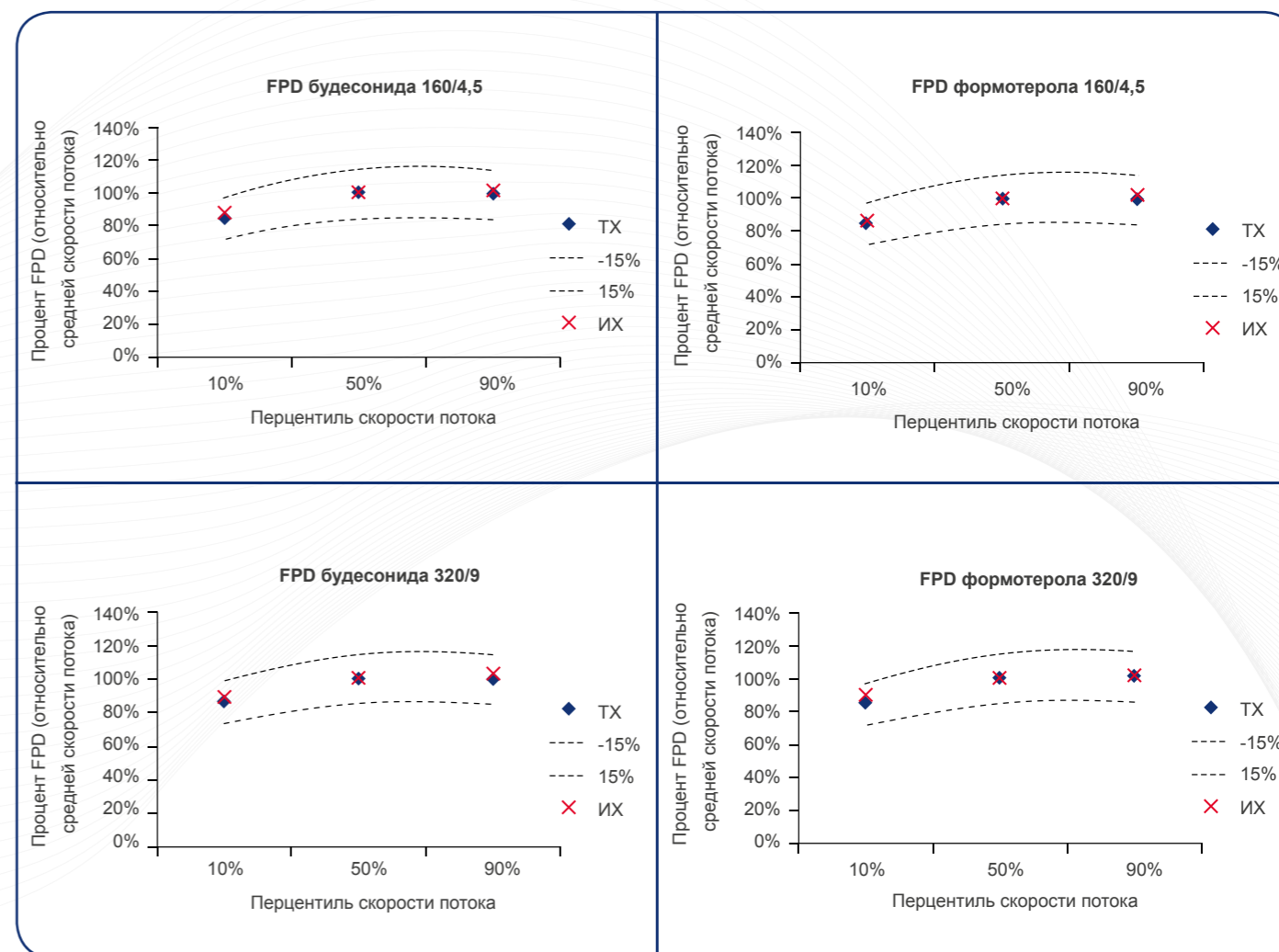


Рис. 3. Зависимость относительной *in vitro* скорости потока от FPD будесонида и формотерола на 10-м, 50-м и 90-м перцентиле скорости потока препарата будесонид/формотерол Изихейлер® (ИХ) 160/4,5 и 320/9 мкг на одну ингаляцию и Турбухалер® (ТХ).^{2,3,5}

Клиническое использование препарата будесонид/формотерол Изихейлер®

Препарат будесонид/формотерол Изихейлер® доступен в двух различных дозировках — 160/4,5 мкг в каждой ингаляции.

Бронхиальная астма:

В лечении пациентов с БА будесонид/формотерол Изихейлер® можно использовать у детей в возрасте 12 лет и старше и у взрослых один или 2 раза в сутки:

- а) для поддерживающей терапии у пациентов с недостаточным контролем при применении ИКС плюс применению β_2 -агонистов быстрого действия при необходимости;
- б) у пациентов, которые достигли контроля заболевания при применении ИКС и β_2 -агонистов длительного действия с использованием различных ингаляторов.

Клинический опыт применения будесонида/формотерола при БА

Эффективность и безопасность комбинации ИКС и β_2 -агонистов длительного действия была продемонстрирована в исследовании FACET, в котором будесонид и формотерол применяли с использованием различных ингаляторов.⁶ Значительное уменьшение риска тяжелых обострений отмечали при применении комбинаций для двух уровней доз по сравнению с применением ИКС в отдельности.

Поддерживающая терапия

В 12-недельном двойном слепом рандомизированном исследовании (n=362) пациенты с умеренно-тяжелой БА получали комбинацию будесонид/формотерол 160/4,5 мкг 2 ингаляции 2 раза в сутки, аналогичные дозы будесонида и формотерола в отдельных ингаляторах или только будесонид.⁷ По сравнению с применением будесонида в отдельности, комбинация будесонид/формотерол, а также будесонид плюс формотерол вызывали значительное уменьшение риска легких обострений, улучшение утреннего и вечернего PEF, кроме того, пациенты отмечали значительно большее количество дней, когда был достигнут контроль БА.

Литература:

1. CHMP. Guideline on the requirements for clinical documentation for orally inhaled products (OIP) including the requirements for demonstration of therapeutic equivalence between two inhaled products for use in the treatment of Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Last updated 1 Aug 2009. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003508.pdf
2. Data on File, Orion Pharma 2014.
3. Public Assessment Report. Scientific discussion budesonide/formoterol Easyhaler (budesonide, formoterol fumarate dihydrate). SE/H/1213/02-03/DCData on file.
4. Lähelmä S, Sairanen U, Haikarainen J, et al. Equivalent lung dose of systemic exposure of budesonide/formoterol combination via Easyhaler and Turbuhaler. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2015; 28: DOI:10.1089/jamp.2014.1195.
5. Malmberg LP, Everard ML, Haikarainen J, Lähelmä S. Evaluation of In Vitro and In Vivo flow rate dependency of budesonide/formoterol Easyhaler. J Aerosol Med Pulm Drug Deliv 2014; 27. DOI: 10.1089/jamp.2013.1099.
6. Pauwels RA, Löfdahl C-G, Postma DS, et al. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroid Establishing Therapy (FACET) international study group. N Engl J Med 1997;337:1405-1411.
7. Zetterström O, Buhl R, Mellem H, et al. Improved asthma control with budesonide/formoterol in a single inhaler, compared with budesonide alone. Eur Respir J 2001;18:262-268.
8. Szafranski W, Cukier A, Ramirez A, et al. Efficacy and safety of budesonide/formoterol in the management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;21:74-81.
9. Calverley PM, Boonsawat W, Cseke Z, et al. Maintenance therapy with budesonide and formoterol in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 2003;22:912-919.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

БУФОМИКС ИЗИХЕЙЛЕР®

Состав: действующие вещества: 1 доза содержит будесонида 160 мкг и формотерола фумарата дигидрата 4,5 мкг.

Показания. Для регулярного лечения бронхиальной астмы, когда применение комбинации является целесообразным: для пациентов, у которых не достигается адекватный контроль с помощью ингаляционных кортикостероидов и агонистов β_2 -адренорецепторов кратковременного действия, применяемых «по необходимости», или для пациентов, у которых уже достигнут адекватный контроль при применении как ингаляционных кортикостероидов, так и агонистов β_2 -адренорецепторов длительного действия.

Противопоказания. Повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или лактозе.

Применение в период беременности или кормления грудью. Во время беременности следует применять, только если ожидаемая польза превосходит потенциальный риск. Нужно применять самую низкую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля бронхиальной астмы. Кормление грудью. Применение женщинам, которые кормят грудью, следует рассматривать, только если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Способ применения и дозы.

Взрослые от 18 лет: 1-2 ингаляции дважды в сутки. Некоторым пациентам может потребоваться до 4 ингаляций 2 раза в сутки (максимальная доза).

Дети в возрасте 12-17 лет: 1-2 ингаляции дважды в сутки.

Дети в возрасте до 12 лет: Буфомикс Изихейлер® не рекомендуется детям до 12 лет.

Категория отпуска. По рецепту.

Регистрационное свидетельство МЗ Украины № UA/14855/01/01.





Информационный материал для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.
Не является рекламой. Детальную информацию можно получить у медицинского представителя Orion Корпорейшн и в инструкции по медицинскому применению.

ПРЕДОСТАВЛЕНО ПЕРСОНАЛЬНО:

Ф.И.О.: _____

Дата: _____

ОРИОН КОРПОРЕЙШН:
Орионинитие 1
02200, Эспоо, Финляндия
Тел.: +358 10 426 1
Факс: +358 10 426 38 15
www.orionpharma.com

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО В КИЕВЕ:
04116, Киев, ул. Шолуденко, 3
Бизнес-центр, офис 309
Тел.: +38 044 230 47 21
Факс: +38 044 230 47 22
E-mail: office@orionpharma.com.ua
www.orionpharma.com.ua