



# Спиромакс – новый порошковый ингалятор для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких

Н.М. Ненашева, Л.А. Горячкина

Адрес для переписки: Наталья Михайловна Ненашева, 144031@gmail.com

*Настоящая статья посвящена одному из новых дозированных порошковых ингаляторов Спиромакс, представляющему собой мультидозовый резервуарный ингалятор, содержащий 60 или 120 доз фиксированной комбинации будесонида и формотерола, – ДуоРесп Спиромакс.*

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, будесонид, формотерол, ДуоРесп Спиромакс

Ингаляционные препараты являются основными в лечении больных бронхиальной астмой (БА) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Лечебные эффекты этих препаратов зависят не только от фармакологических свойств молекул и ряда других факторов, но и от количества лекарственного средства, доставляемого в нижние дыхательные пути. Последнее определяется техникой ингаляции пациента, владение которой напрямую связано с характеристиками ингаляционного устройства и находящегося в нем лекарственного средства. Неадекватное применение ингаляционных устройств приводит к повышению риска госпитализаций, обращений за неотложной помощью, назначению системных глюкокортикостероидов (ГКС) и антибактериальных препаратов как минимум в 1,5 раза [1]. Несмотря на многообразие дозированных ингаляционных устройств, основных типов два – дозированный аэрозольный ингалятор (ДАИ) и дозированный порошковый ингалятор (ДПИ). Все ДАИ технологически схожи, тем не менее требуют разной

подготовки. Существует мнение, что вероятность совершения ошибок при ингаляции из ДПИ меньше, чем из ДАИ, и ДПИ предпочтительнее ДАИ, активируемых вдохом [2]. В последнее время появились новые ДПИ (Эллипта, Спиромакс, Некстхалер), отличающиеся от предыдущих простотой использования. За это они получили название интуитивных ингаляторов, то есть способ их применения интуитивно понятен без предварительного обучения.

## Особенности функционирования ДПИ Спиромакс

Все ДПИ активируются вдохом пациента и соответственно не требуют координации вдоха с активацией ингалятора, что считается их безусловным преимуществом. Вместе с тем, пользуясь пассивным ДПИ, пациент должен выполнить активный вдох, поскольку именно за счет инспираторного потока происходит высвобождение препарата и его деагрегация с носителем. Для получения оптимальной дозы препарата через ДПИ скорость потока на вдохе должна быть как минимум 30 л/мин. Однако более высокая скорость вдо-

ха, например 60 л/мин, предпочтительнее [3]. Кроме того, каждому ДПИ присущи свои процедуры подготовки (отмеривания) дозы. На этом этапе пациенты нередко допускают критические ошибки. Как следствие – нарушение доставки препарата в нижние дыхательные пути [1, 3, 4]. Поэтому упрощение процедур подготовки ДПИ к ингаляции может быть залогом его эффективного применения при БА и ХОБЛ. Как известно, все ДПИ подразделяются на однодозовые и мультидозовые. Последние в свою очередь делятся на резервуарные и блистерные. Спиромакс относится к мультидозовым резервуарным ДПИ и предназначен для интуитивно понятного применения. Это означает, что больной, взяв впервые в руки такой ДПИ, сможет корректно использовать его.

ДуоРесп Спиромакс, содержащий фиксированную комбинацию ингаляционного ГКС будесонида и бета-2-агониста длительного действия формотерола в дозах 160/4,5 и 320/9 мкг, одобрен для лечения БА и ХОБЛ у взрослых пациентов ( $\geq 18$  лет) в странах Европейского союза и России в 2016 г.

Внешне простой ингалятор Спиромакс представляет собой высокотехнологичное устройство, очень простое в применении (рис. 1). Достаточно открыть крышку до щелчка, и ингалятор готов к использованию. При открытии крышки срабатывает запатентованный механизм активного отмеривания дозы Х-АСТ®: пружина механизма раз-



жимается и поршень опускается над сифоном с препаратом, оказывая равномерное давление потоком воздуха сверху вниз на резервуар с препаратом, всякий раз вытесняя одинаковую дозу в дозатор. При закрытии крышки пружина снова сжимается и поршень (нагнетатель воздуха) занимает исходное положение. При этом точность отмеривания дозы не зависит от гравитации, количества доз оставшегося препарата или положения ингалятора относительно вертикальной оси. В ДуоРесп Спиромакс микронизированный комбинированный лекарственный препарат непрочно фиксирован на крупнодисперсных частицах лактозы. Для разделения препарата от носителя в ингаляторе используется уникальный циклонный сепаратор, представляющий собой цилиндрическую камеру с двумя тангенциально расположенными отверстиями на фронтальной части ингалятора. Ингаляция создает контролируемый вихревой поток в камере, который отделяет вспомогательное вещество от более легкой массы мелкодисперсных частиц препарата. Крупные частицы лактозы остаются в ротовой полости, пациент ощущает сладковатый вкус, что сигнализирует о приеме дозы препарата. Ингалятор снабжен счетчиком доз, индикатор которого отображает каждую вторую принятую дозу. Счетчик доз является еще одной системой обратной связи, свидетельствующей об успешной ингаляции, что позволяет пациенту своевременно планировать замену ингалятора. Таким образом, чтобы выполнить ингаляцию через ДПИ Спиромакс, достаточно открыть крышку ингалятора, вдохнуть и закрыть крышку. В соответствии с требованиями Европейского медицинского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA), был проведен ряд исследований ингалятора Спиромакс, в которых изучалась зависимость постоянства доставки дозы препарата от срока использования ингалятора в симулированных условиях реальной жизни [5]. Результаты показали, что Спиромакс обеспечивает доставку стабильных доз препарата в течение жизни ингалятора независимо от



Рис. 1. Внешний вид и устройство ДПИ Спиромакс

Таблица 1. Средние дозы мелкодисперсной фракции будесонида и формотерола, эмитированные из ингалятора с дозой препарата 320/9 мкг при различных значениях инспираторного потока

Показатель	Инспираторный поток					
	слабый (30 л/мин)		средний (50 л/мин)		высокий (60 л/мин)	
	ДуоРесп Спиромакс	Симбикорт Турбухалер	ДуоРесп Спиромакс	Симбикорт Турбухалер	ДуоРесп Спиромакс	Симбикорт Турбухалер
Доза препарата 320/9 мкг						
Общая эмитированная (доставленная) доза, мкг	263,69	143,8	261,2	149,5	261,61	158,61
Доза мелкодисперсных частиц, мкг	78,91	22,45	79,91	52,2	75,1	69,11
Средний аэродинамический размер частиц, мкм	2,41	3,05	2,07	2,3	1,98	1,95

таких факторов, как колебания температуры окружающей среды (от -20 до +45 °С), изменение влажности (от 25 до 79%), фаза использования ингалятора (начало, середина или конец), расположение ингалятора в пространстве (отклонение от вертикальной оси до ±90°) при подготовке дозы и в процессе ингаляции [5]. Н. Chrystyn и соавт. [6] оценивали эмиссию (высвобождение) дозы препаратов (будесонид и формотерол) из ингаляторов Спиромакс и Турбухалер у больных ХОБЛ в зависимости от величины инспираторного потока (слабый, средний и сильный вдох) и разной геометрии дыхательных путей. Исследование проводилось с помощью Next Generation Impactor. Эффективная эмиссия респираторной дозы при

использовании ДуоРесп Спиромакс наблюдалась уже при пиковой объемной скорости вдоха (ПОСВ) от 30 л/мин и оставалась стабильно высокой при 50–60 л/мин и более (табл. 1) [6]. Результаты данного исследования, как, впрочем, и других [7, 8], показали, что Турбухалер в большей степени зависит от скорости вдоха пациента, чем другие ДПИ, в частности Спиромакс.

### Сравнительные исследования ДуоРесп Спиромакс

Для регистрации препарата ДуоРесп Спиромакс были проведены клинические исследования, результаты которых подтвердили его биологическую и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату Симбикорт Турбухалер.

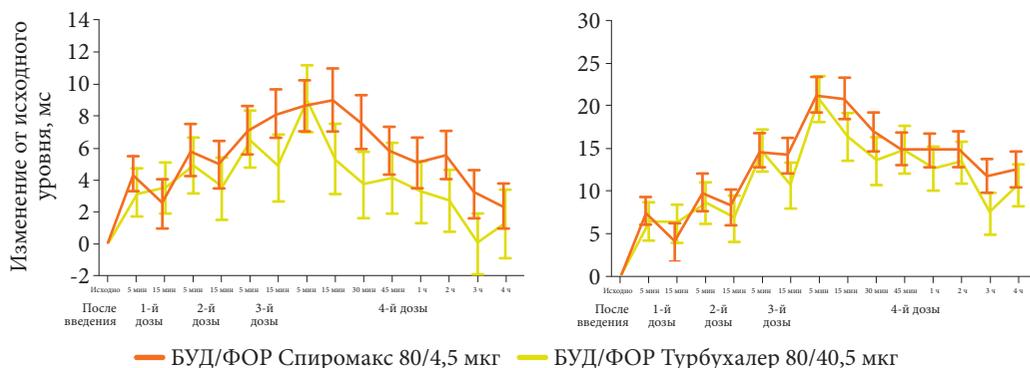


Рис. 2. Сходное влияние препаратов ДуоРесп Спиромакс и Симбикорт Турбухалер на интервал QTc

Таблица 2. Шкала оценки уровня удовлетворенности пациента и его предпочтений при выборе ингаляционных устройств (PASAPQ)

Домены	Вопросы	Описание
Общий уровень	Эффективность/производительность	1 Ощущение ингаляции в целом 2 Доставка дозы в легкие 3 Оставшееся количество препарата 4 Работает надежно 5 Легкость в подготовке дозы 10 Использование ингалятора 11 Скорость, с которой препарат высвобождается
	Удобство	6 Инструкции по использованию
		7 Размер ингалятора
		8 Долговечность ингалятора
		9 Простота очистки ингалятора
		12 Требования по расположению ингалятора при подготовке дозы и ингаляции
		13 Удобство ношения
		Оцениваемый отдельно
	Оцениваемый отдельно	Предпочтение Желание продолжать использование

Таблица 3. Среднее за неделю изменение исходного уровня ежедневного утреннего значения ПСВ, измеренного до приема дозы препарата или симптоматического КДБА

Показатель	ДуоРесп Спиромакс 160/4,5 мкг (n = 290)	Симбикорт Турбухалер 160/4,5 мкг (n = 284)
Средние изменения, л/мин	18,839	21,796
Средние различия терапии (Спиромакс – Турбухалер), л/мин	-2,957	
95%-ный доверительный интервал различий терапии (Спиромакс – Турбухалер), л/мин	(-9,02, 3,11)	

В исследовании, проведенном с участием здоровых добровольцев, изучали биоэквивалентность будесонида/формотерола (БУД/ФОР) в дозах 160/4,5 и 320/9 мкг, доставляемых через Спиромакс и Турбухалер [9]. Различий в кривых «концентрация – время» для будесонида и формотерола после ингаляций препаратами ДуоРесп Спиромакс и Симбикорт Турбухалер не зафиксировано. Разовые дозы БУД/ФОР Спиромакс

хорошо переносились. Общий профиль безопасности БУД/ФОР Спиромакс и БУД/ФОР Турбухалер был одинаковым, в том числе в отношении влияния на интервал QTc (рис. 2) [9]. На основании результатов данного исследования было сделано заключение о биоэквивалентности БУД/ФОР Спиромакс и БУД/ФОР Турбухалер в отношении исследованных фармакокинетических параметров.

В исследовании III фазы ASSET сравнивали клиническую эффективность препаратов ДуоРесп Спиромакс (160/4,5 мкг) и Симбикорт Турбухалер (160/4,5 мкг). Кроме того, оценивали безопасность использования и уровень удовлетворенности пациентов  $\geq 12$  лет с персистирующей БА [10]. Первичной конечной точкой эффективности данного рандомизированного двойного слепого двойного маскированного исследования было изменение от исходного уровня среднего за неделю ежедневного утреннего значения пиковой скорости выдоха (ПСВ), измеренного до приема дозы препарата или симптоматического бета-2-агониста короткого действия (КДБА) на протяжении 12-недельного периода лечения. Вторичными конечными точками были безопасность и переносимость, а также удовлетворенность пациента ингаляционным устройством, оцениваемая по валидизированному вопросу PASAPQ (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – Вопросник удовлетворенности и предпочтений пациента) (уровень общей удовлетворенности, эффективности и удобства (часть I), предпочтения устройства и желания продолжать использование устройства (часть II) в начале исследования и через 12 недель терапии) (табл. 2).

В результате 12-недельного лечебного периода средний за неделю прирост утренней ПСВ составил на фоне терапии препаратом ДуоРесп Спиромакс 18,839 л/мин, при использовании препарата Симбикорт Турбухалер – 21,796 л/мин и достоверно не различался (табл. 3).

Аналогичные и не различимые между лечебными группами пациентов изменения были получены в отношении прироста вечерней ПСВ и объема форсированного выдоха за первую секунду. Не зафиксировано различий в оценке контроля БА по ACQ, а также в проценте дней без симптомов астмы и потребности в ингаляциях КДБА. Вид и частота развития нежелательных явлений (НЯ) в ходе исследования представлены на рис. 3 [10]. В отношении НЯ препараты ДуоРесп Спиромакс и Симбикорт Турбухалер не продемонстрировали различий.



Назофарингит и головная боль были наиболее частыми НЯ у пациентов обеих лечебных групп.

При оценке предпочтений пациентов разница по отдельным доменам вопросника PASAPQ не была статистически значимой, тем не менее в отношении домена, оценивающего эффективность/производительность ингалятора, бесспорным лидером оказался Спиромакс (рис. 4) [10].

В начале исследования абсолютное большинство пациентов независимо от возраста предпочли Спиромакс. В конце исследования количество таких пациентов возросло (рис. 5). Кроме того, большинство пациентов выразили желание и дальше использовать DuoResp Спиромакс [10].

Таким образом, результаты исследования убедительно продемонстрировали, что DuoResp Спиромакс не уступает по эффективности, безопасности и переносимости препарату Симбикорт Турбухалер. При этом большинство пациентов с БА предпочли ДПИ Спиромакс и пожелали продолжить терапию препаратом DuoResp Спиромакс.

### Предпочтения пациентов и врачей в выборе ДПИ

В 12-недельном рандомизированном открытом исследовании в параллельных группах изучали предпочтения пациентов и медицинских работников в отношении ингаляционных устройств. Исследователи оценивали мастерство овладения техникой ингаляции с помощью ДПИ Спиромакс и ДПИ Турбухалер у 493 взрослых (18–75 лет) больных БА, ранее не применявших указанные устройства [11, 12].

Исследование состояло из двух фаз. 1-я фаза: неинтервенционное наблюдательное рандомизированное перекрестное исследование с одним визитом. Цель – определить долю пациентов, овладевших корректной техникой ингаляции на шаге 3 (в 6-шаговом стандартизированном тренинге) с помощью Спиромакса и Турбухалера и ранее не использовавших эти ингаляторы. Мастерство определялось как отсутствие ошибок (по наблюдению профессионалов) к концу шага 3. Перечень ошибок был составлен независимой экспер-

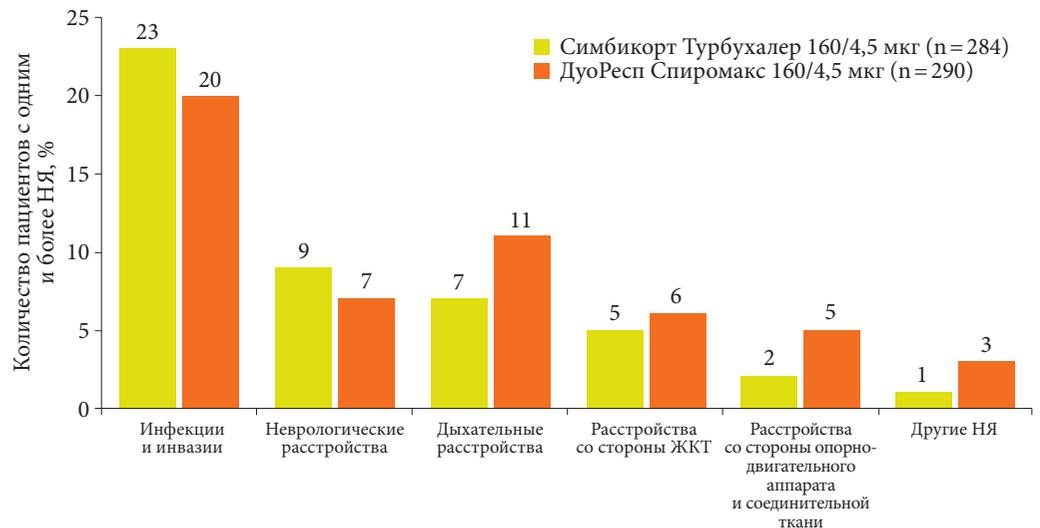


Рис. 3. Виды и частота НЯ в группах пациентов, принимавших препараты DuoResp Спиромакс и Симбикорт Турбухалер

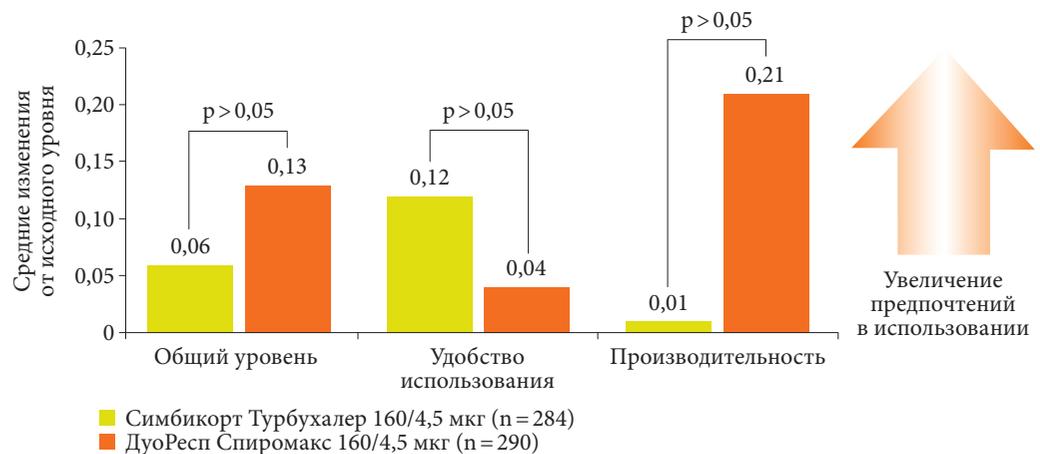


Рис. 4. Предпочтения пациентов в использовании препаратов DuoResp Спиромакс и Симбикорт Турбухалер (PASAPQ, часть I)

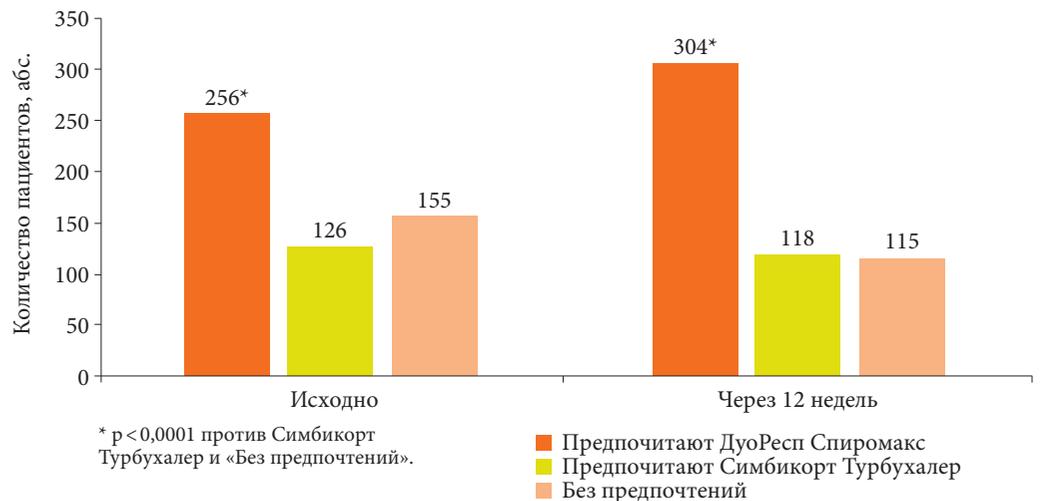


Рис. 5. Исследование ASSET: предпочтения пациентов

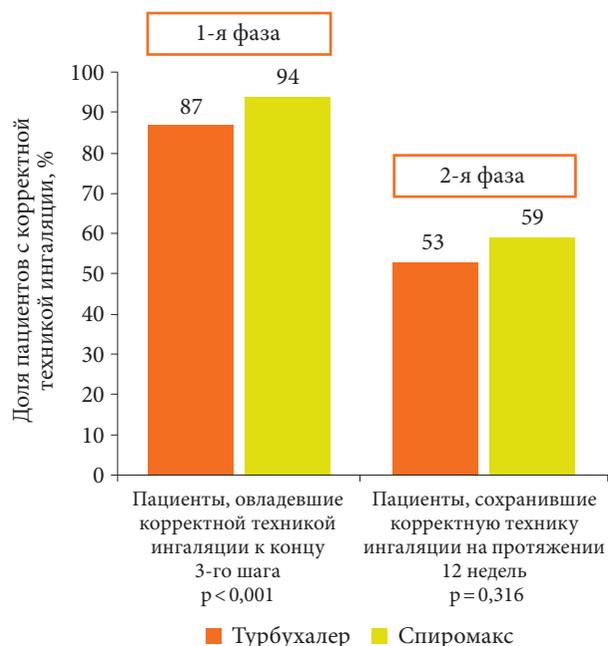


Рис. 6. Овладение и сохранение навыков правильной техники ингаляции пациентами с БА

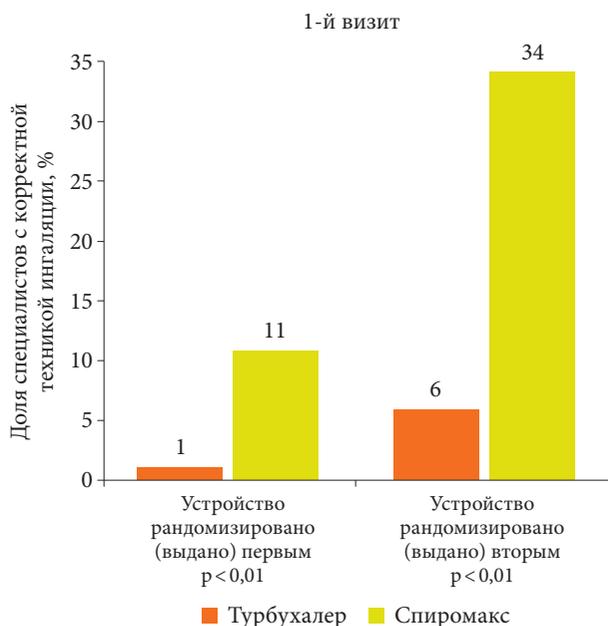


Рис. 7. Результаты овладения правильной техникой ингаляции специалистами здравоохранения на 1-м этапе (интуитивное применение)

тной группой. 2-я фаза: 12-недельное интервенционное открытое в параллельных группах рандомизированное контролируемое исследование. Целью этой фазы стала сравнительная оценка сохранения правильной техники ингаляции пациентами

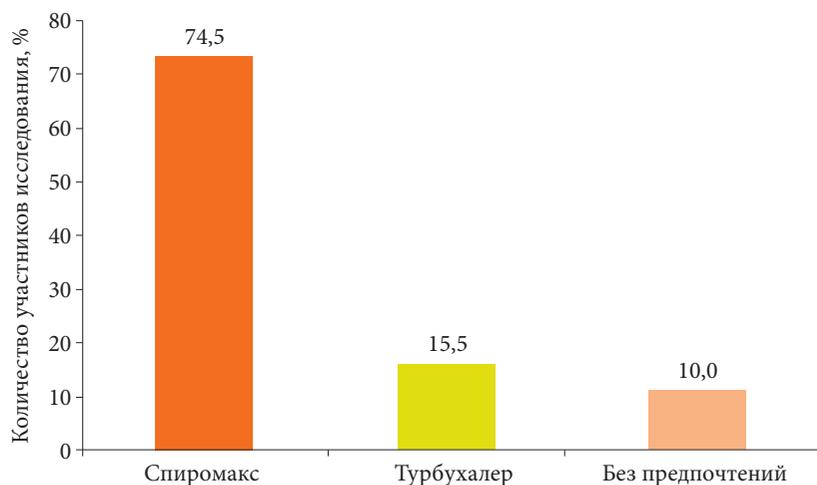


Рис. 8. Предпочтения специалистов здравоохранения в выборе ингалятора

при длительном использовании БУД/ФОР Спиромакс и БУД/ФОР Турбухалер [12].

Этапы стандартизированного тренинга овладения мастерством ингаляции были едины для пациентов и работников здравоохранения и включали:

- ✓ интуитивное применение (отсутствие тренинга);
- ✓ прочтение информационного листа для пациента;
- ✓ просмотр обучающего видео;
- ✓ обучение экспертом;
- ✓ повторное обучение экспертом;
- ✓ еще одно обучение экспертом.

Как показали результаты исследования, большинство пациентов мастерски овладевали техникой использования Спиромакса по сравнению с Турбухалером на 3-м этапе после просмотра обучающего видео (1-я фаза) (рис. 6). Примечательно, что на 1-м этапе (интуитивное применение) правильной техникой ингаляции через Спиромакс овладели 33% больных. Технике ингаляции с помощью Турбухалера обучились 11% больных. Разница в пользу Спиромакса сохранялась и на 2-м этапе (применение ингалятора после изучения информационного листа для пациента). Во 2-й фазе исследования различия оказались недостоверны, то есть через 12 недель регулярного применения количество пациентов, корректно использовавших Спиромакс и Турбухалер, практически сравнялось (рис. 6) [12]. Это лишний раз

подтверждает необходимость регулярной оценки и коррекции врачом техники ингаляции у пациентов с БА и ХОБЛ.

В исследовании, проведенном среди работников здравоохранения, изучали природу и различия в ошибках, допущенных студентами-медиками, врачами-стажерами или медицинскими сестрами при использовании двух ДПИ Турбухалера и Спиромакса [11]. Все включенные в исследование специалисты здравоохранения не имели опыта применения названных ингаляционных устройств.

Большинство специалистов здравоохранения овладели корректной ингаляционной техникой при интуитивном использовании (без инструкций) Спиромакса на 1-м шаге стандартизированного тренинга (рис. 7) [11]. Разница в пользу Спиромакса сохранялась и на последующих этапах. На 2-м визите, через четыре недели, оценивали сохранение навыка корректного использования ингалятора, полученного на первом визите: 317 (64%) участников исследования продемонстрировали безошибочную технику использования Спиромакса и только 202 (41%) использовали без ошибок Турбухалер. Абсолютное большинство специалистов здравоохранения предпочли Спиромакс (рис. 8) [11].

Таким образом, большинство специалистов здравоохранения и пациентов с БА достигли правильной



техники ингаляции с меньшим количеством тренировок и на ранних этапах обучения при использовании Спиромакса по сравнению с Турбухалером. В отличие от Турбухалера Спиромакс требовал от участников исследований меньшего уровня подготовки для достижения правильной техники ингаляции.

### Заключение

Идеальным считается ингалятор, который подходит пациенту. Требования, предъявляемые пациентами и врачами к дозированным ингаляторам, включают:

- простоту использования и подготовки к применению;
- небольшие размеры;
- ощущение принятой дозы;
- точность контроля доз;
- отсутствие потребности во вспомогательных устройствах;
- надежность;
- доступную стоимость.

Результаты исследований с участием как больных БА и ХОБЛ, так и специалистов здравоохранения показали, что ДПИ Спиромакс во многом соответствует перечисленным требованиям. Он может быть рекомендован в качестве

оптимального ингалятора для лечения больных БА и ХОБЛ, в том числе пациентов, ранее не получавших ингаляционную терапию, и/или пациентов, некорректно применяющих другие системы доставки. 🌿

Статья подготовлена при поддержке компании ООО «Тева». За дополнительной информацией обращаться: ООО «Тева» Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35. Тел. +7 (495) 644-22-34, факс +7 (495) 644-22-35, www.teva.ru. DUOR-RU-00057-DOC

### Литература

1. 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. Vol. 105. № 6. P. 930–938.
2. Lenney J., Innes J.A., Crompton G.K. Inappropriate inhaler use: assessment of use and patient preference of seven inhalation devices. *EDICI // Respir. Med.* 2000. Vol. 94. № 5. P. 496–500.
3. Laube B.L., Janssens H.M., de Jongh F.H. et al. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies // *Eur. Respir. J.* 2011. Vol. 37. № 6. P. 1308–1331.
4. Molimard M., Raheison C., Lignot S. et al. Assessment of handling of inhaler devices in real life: an observational study in 3811 patients in primary care // *J. Aerosol Med.* 2003. Vol. 16. № 3. P. 249–254.
5. 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. Vol. 28. № 5. P. 309–319.
6. 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. Vol. 491. № 1–2. P. 268–276.
7. Palander A., Mattila T., Karhu M., Muttonen E. In vitro comparison of three salbutamol-containing multidose dry powder inhalers: Buventol Easyhaler, Inspiryl Turbuhaler and Ventoline Diskus // *Clin. Drug Invest.* 2000. Vol. 20. P. 25–33.
8. Tarsin W., Assi K.H., Chrystyn H. In-vitro intra- and inter-inhaler flow rate-dependent dosage emission from a combination of budesonide and formoterol in a dry powder inhaler // *J. Aerosol Med.* 2004. Vol. 17. № 1. P. 25–32.
9. Weisfeld L., Shu Y., Shah T.P. Bioequivalence of budesonide plus formoterol (BF) Spiromax® and BF Turbuhaler® (with and without charcoal block) in healthy volunteers // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 53. № 7. P. 593–602.
10. 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. Vol. 16. ID42.
11. Bosnic-Anticevich S., Lim D., Steel J. et al. Investigating handling errors over time for inhaler devices: the healthcare professional perspective. *EAACI*, 2015. Poster 1785.
12. Chrystyn H., Dekhuijzen R., Rand C. et al. Evaluation of inhaler technique mastery for Budesonide Formoterol Spiromax® compared with Symbicort Turbuhaler® in adult patients with asthma primary results from the Easy Low Instruction Over Time [ELIOT] Study. *BTS Winter Meeting*, 2015. Poster P154.

### Spiromax – a New Dry-Powder Inhaler for Treatment of Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

N.M. Nenasheva, L.A. Goryachkina

Russian Medical Academy of Continuing Professional Education

Contact person: Natalya Mikhaylovna Nenasheva, 144031@gmail.com

Current paper is aimed at discussing one of the novel metered-dose dry-powder inhalers Spiromax, which is a multi-dose reservoir inhaler containing 60 or 120 fixed-dose combination of budesonide and formoterol DuoResp Spiromax.

**Key words:** bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, budesonide, formoterol, DuoResp Spiromax