



# Современные возможности терапии ХОБЛ в России: от клинических рекомендаций к реальной практике

С.В. Недогода, В.В. Цома, А.А. Ледяева, В.Ю. Хрипаева

Адрес для переписки: Вера Владимировна Цома, veratsoma1@rambler.ru

*Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является основной причиной заболеваемости и смертности в мире, что приводит к значительному, постоянно возрастающему экономическому и социальному ущербу. Цели базисной фармакотерапии – контроль над симптомами, замедление темпов прогрессирования заболевания, уменьшение частоты и тяжести обострений, предупреждение развития осложнений, улучшение состояния здоровья и переносимости физической нагрузки, снижение летальности. Бронходилататоры, антихолинергические препараты и бета-2-агонисты длительного действия составляют основу базисной терапии больных ХОБЛ и должны применяться регулярно для предупреждения обострений и уменьшения симптомов. Одна из проблем ведения пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации – неадекватная и нерегулярная бронхолитическая терапия, использование короткодействующих бронхолитиков. Для повышения доступности и приверженности пациентов терапии современными лекарственными средствами на базе российских центров проведено открытое сравнительное исследование препаратов Тиотропиум-натив, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (производитель ООО «Натива», Россия), и Спирива®, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (производитель «Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ», Германия). В ходе многоцентрового клинического исследования лекарственный препарат Тиотропиум-натив продемонстрировал высокую эффективность и хороший профиль безопасности, сопоставимые с таковыми оригинального препарата, что подтверждает его терапевтическую эквивалентность лекарственному препарату Спирива®.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, одышка, легочная гиперинфляция, длительно действующие антихолинергические препараты, тиотропия бромид, Тиотропиум-натив, Спирива

Согласно данным популяционного эпидемиологического исследования, проведенного в 12 регионах России (в рамках программы GARD), с участием 7164 пациентов (средний возраст – 43,4 года), распространенность хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в России среди лиц с рес-

пираторными симптомами достигает 21,8%, среди лиц общей популяции – 15,3%. Таким образом, исходя из экспертных оценок и результатов исследований, можно предположить, что в настоящее время в России доля населения со спирометрически подтвержденным диагнозом ХОБЛ составляет 15,3% всего населения страны (около 20 млн человек). Этот результат более чем в 9,3 раза превышает официальные статистические данные Министерства здравоохранения РФ [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня среди причин смерти в мире ХОБЛ занимает третье место. Ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,8 млн человек (4,8% всех причин смерти) [2].

К основным симптомам ХОБЛ относятся одышка при физической нагрузке, снижение переносимости последней, хронический кашель [3]. Именно одышка как основная причина ограничения физической активности и прогрессирующего ухудшения качества жизни при ХОБЛ служит важным прогностическим признаком [4]. Выраженность одышки, которая может быть оценена с помощью модифицированной шкалы mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale), отражает в том числе тяжесть ХОБЛ (GOLD 2011–2016) [5]. По данным наблюдательного исследования ASSESS (n = 2441), 84–94% больных ХОБЛ (от легкой до тяжелой степени) на фоне лечения продолжают испытывать



одышку [6]. Шкала САТ (COPD Assessment Test) [7] более широко оценивает влияние ХОБЛ на повседневную жизнь и самочувствие пациентов и тесно коррелирует с состоянием здоровья, оцениваемым по вопроснику госпиталя Святого Георгия (St. Georges Respiratory Questionnaire – SGRQ). Ограничение экспираторного воздушного потока – главное патофизиологическое нарушение при ХОБЛ. В его основе лежат как обратимые, так и необратимые компоненты. К необратимым относятся фиброз и сужение просвета дыхательных путей, утрата эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции, потеря альвеолярной поддержки просвета малых дыхательных путей. Обратимые причины: накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах, сокращение гладкой мускулатуры бронхов, динамическая гиперинфляция (то есть повышенная воздушность легких) при физической нагрузке.

Кроме бронхиальной обструкции существенную роль в патогенезе ХОБЛ играет патофизиологическое нарушение – легочная гиперинфляция (ЛГИ). В основе ЛГИ лежит воздушная ловушка, которая развивается из-за неполного опорожнения альвеол во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока (динамическая ЛГИ). ЛГИ проявляется повышением легочных объемов (функциональной остаточной емкости, остаточного объема, общей емкости) и снижением емкости вдоха. Одышка и толерантность больных к физическим нагрузкам, основные симптомы, вынуждающие обращаться к врачу, отражают выраженность гиперинфляции легких при ХОБЛ.

Важную роль в течении ХОБЛ играют обострения – чрезвычайно неблагоприятные события, определяющие прогноз заболевания, отягощающие течение болезни и приводящие к снижению объема

форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) [8].

Согласно современным международным и российским рекомендациям, лечение ХОБЛ направлено:

- ✓ на устранение симптомов и улучшение качества жизни пациентов;
- ✓ уменьшение будущих рисков, то есть профилактику обострений;
- ✓ замедление прогрессирования заболевания, снижение летальности [2, 9].

Длительно действующие бронходилататоры, антихолинергические препараты (ДДАХП) и бета-2-агонисты (ДДБА) составляют основу базисной терапии больных ХОБЛ и должны применяться регулярно для предупреждения обострений и уменьшения выраженности и количества симптомов заболевания [2].

Стандартный эффект ДДБА – снижение бронхиальной обструкции за счет уменьшения сокращения гладкой мускулатуры, а следовательно, улучшение спирометрических показателей, отражающих обструкцию, в частности ОФВ<sub>1</sub>. Кроме того, эти препараты обычно улучшают вентиляцию легких и уменьшают их гиперинфляцию в покое и при физической нагрузке [10]. Причем данные эффекты невозможно прогнозировать исходя из способности препарата увеличивать ОФВ<sub>1</sub> [11].

ДДАХП, в том числе тиотропия бромид, являются препаратами первого выбора у пациентов с выраженными симптомами (группы В и D), а также у пациентов с невыраженными симптомами, но с высоким риском обострений (группа С). В качестве альтернативы препараты могут применяться у пациентов с редкими обострениями и мало выраженными симптомами (группа А), когда бронходилататоры короткого действия недостаточно эффективны или неэффективны.

Тиотропия бромид характеризуется самой большой доказательной базой по влиянию на обострения ХОБЛ (UPLIFT, TIOSPIR и др.) [12–15]. Тиотропия бромид предотвращает обострения эффективнее, чем салметерол и индакатерол [14,

16]. Тиотропия бромид не уступает комбинации ингаляционного глюкокортикостероида (ИГКС)/ДДБА (флутиказон/салметерол) по влиянию на обострения и риск смерти от всех причин (INSPIRE) [3]. Другие ДДАХП (аклидиния бромид, гликопиррония бромид) оказывают сходное с тиотропия бромидом действие на функцию легких и одышку. Однако при этом их влияние на прогноз, обострение и летальность на фоне новых ДДАХП изучено недостаточно [2]. Основные актуальные проблемы ведения пациентов с ХОБЛ в Российской Федерации:

- поздняя диагностика;
- неадекватная и нерегулярная бронхолитическая терапия;
- высокая стоимость терапии современными бронхолитиками;
- недооценка коморбидной патологии;
- отсутствие персонализированного подхода врачей первичного звена к пациентам с ХОБЛ разных клинических групп.

В настоящее время большинство больных в качестве единственной терапии продолжают использовать короткодействующие бронхолитики, не влияющие на механизмы гиперинфляции, прогрессирование заболевания, частоту обострений, а значит, на прогноз. Одна из проблем неэффективной базисной терапии российских пациентов с ХОБЛ заключается в низкой доступности современных длительно действующих бронхолитиков, особенно ДДАХП, с доказанным эффектом для широкой категории пациентов, в том числе в долгом отсутствии генерических препаратов с подтвержденной терапевтической эквивалентностью. Таким образом, назрела необходимость создания российских генерических препаратов для базисной терапии ХОБЛ с подтвержденной фармацевтической и терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату.

Появление первого и единственного российского генерического препарата тиотропия бромида наряду с существованием ори-

пульмонология



гинального препарата Спирива® расширяет категорию пациентов, получивших возможность осуществлять адекватную бронхолитическую базисную терапию, благоприятно влияющую на качество их жизни и прогноз заболевания.

Было проведено многоцентровое клиническое открытое сравнительное рандомизированное параллельное в двух группах исследование эффективности и безопасности препаратов Тиотропиум-натив, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (ООО «Натива», Россия), и Спирива®, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг («Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ», Германия), у пациентов с ХОБЛ.

Целью исследования стала сравнительная оценка эффективности, безопасности и переносимости препарата Тиотропиум-натив и оригинального препарата Спирива® в одинаковой дозе, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг, у пациентов с ХОБЛ.

### Материал и методы

В исследование были включены 100 пациентов обоего пола, отвечающие следующим критериям:

- диагноз ХОБЛ, установленный по меньшей мере за 12 месяцев до визита;
- соотношение  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  (форсированная жизненная емкость легких) (после применения бронходилататоров)  $< ОФВ_1$  (после применения бронходилатато-

ров)  $\geq 30\%$  от прогнозируемого уровня и  $< 70\%$  от должного;

- по крайней мере одно документально подтвержденное умеренное или тяжелое обострение ХОБЛ в течение одного года, предшествовавшего скринингу.

В программе STATISTICA 7.0 был построен график зависимости статистической мощности исследования от численности выборки при равной численности групп (рис. 1). Математически получен числовой показатель выборки требуемого числа случаев наблюдения с графическим изображением необходимости получения результатов  $ОФВ_1$  к 24-й неделе: 50 пациентов в каждой группе (всего 100 пациентов) для проведения клинического исследования.

Пациенты в возрасте от 40 до 70 лет были рандомизированы в две группы по 50 человек (средний возраст по группам – 59,4 и 60,8 года), сопоставимые по половозрастным характеристикам. Общая максимальная продолжительность исследования для каждого пациента составила 25 недель  $\pm 2$  дня. Исследование включало период скрининга и период исследования. Доза препаратов Тиотропиум-натив и Спирива® соответствовала дозе, рекомендованной для лечения пациентов с ХОБЛ препаратом тиотропия бромида: 18 мкг, ингаляционно, один раз в сутки, ежедневно, в одно и то же время. Исследование проводилось в шести российских клинических центрах в Волгограде,

Москве, Иваново и Ярославле. Во время каждого визита проводились сбор жалоб, физикальный осмотр, оценка показателей функции внешнего дыхания ( $ФВД$ ) (постдилатационный  $ОФВ_1$  и  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$ ), одышки по шкале MRC, показателей дневников пикфлоуметрии, заполнение опросников симптомов ХОБЛ (CAT-тест, опросники качества жизни с использованием SGRQ), анализ нежелательных явлений, обострений ХОБЛ, изменений сопутствующей терапии.

### Результаты и обсуждение

Группы пациентов были сопоставимы по половозрастным характеристикам, исходным показателям  $ФВД$ , сопутствующей патологии. Основные критерии эффективности:

- уменьшение одышки при ХОБЛ по модифицированной шкале MRC;
- сокращение количества обострений на одного пациента за 24 недели;
- изменение  $ОФВ_1$  после применения бронходилататоров (исследуемого и референтного препаратов) на протяжении 24 недель лечения.

При оценке основного спирометрического показателя ( $ОФВ_1$ ) отмечались сходная динамика изменения первичного показателя эффективности ( $ОФВ_1$ ) и его сопоставимые конечные значения в группе препарата Тиотропиум-натив и группе референтного препарата Спирива® (рис. 2).

Таким образом, по показателю изменения  $ОФВ_1$  после применения бронходилататоров (исследуемого препарата и препарата сравнения) на протяжении 24 недель препарат Тиотропиум-натив и препарат Спирива® сопоставимы. То есть изучаемый препарат характеризуется не меньшей эффективностью по сравнению с референтным препаратом по основному критерию эффективности при условии, что граница не меньшей эффективности для прироста  $ОФВ_1$  (%) и  $ОФВ_1$  (л) составляет 7%. Расчет 95%-ного доверитель-

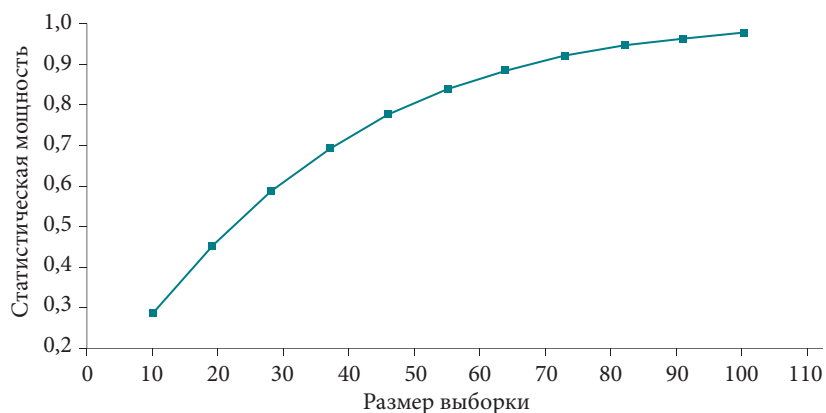


Рис. 1. Зависимость статистической мощности исследования от численности групп



ного интервала (ДИ) различия в изменении  $ОФВ_1$  (л) ( $\Delta ОФВ_1$  (л) Спирива® -  $\Delta ОФВ_1$  (л) Тиотропиум-натив) не превышает границу не меньшей эффективности 0,20 л. Продемонстрированы сходная динамика изменения первичного показателя эффективности ( $ОФВ_1$  (л) и  $ОФВ_1$  (%)) и его сопоставимые конечные значения в группе препарата Тиотропиум-натив и группе препарата Спирива®. Это подтверждает не меньшую эффективность препарата Тиотропиум-натив по сравнению с референтным препаратом Спирива® в отношении данного показателя (рис. 3).

Указанная граница может быть признана границей не меньшей эффективности для подобных препаратов (тиотропия бромид). В работе J.A. van Noorda и соавт. (2000) границы для признания эквивалентности бронходилататоров (фенотерол в разных ингаляционных устройствах) [17] выбраны в пределах от -0,15 до +0,15 л. Показано, что вероятность различия между двумя препаратами более чем на 0,15 л не превышает 5%. Аналогичные границы использованы и в работе J. Goldberg и соавт. (2001) [18].

Поскольку в исследовании сравнивали прирост значений  $ОФВ_1$  (%), клинически незначимое, но имеющее статистическую значимость различие в начальных значениях  $ОФВ_1$  (%) между группами не должно влиять на вывод о не меньшей эффективности изучаемого препарата. В таком случае можно констатировать, что верхняя граница 95% ДИ разницы между группами для увеличения  $ОФВ_1$  (%) ( $\Delta ОФВ_1$  (%) Спирива® -  $\Delta ОФВ_1$  (%) Тиотропиум-натив) не превышает границу не меньшей эффективности 7%, поскольку 95% ДИ разницы ограничен значениями от -6,63 до 5,30%.

В основной группе на фоне применения исследуемого препарата выявлена положительная динамика (прирост) ФЖЕЛ (л): среднее значение прироста составило 0,21 л. В группе сравнения этот показатель равнялся 0,27 л.

В обеих группах (критерий Манна – Уитни;  $p > 0,05$ ) определен достоверный прирост ФЖЕЛ (критерий Фридмана, ANOVA;  $p < 0,05$ ), что говорит о сопоставимости групп по вторичному показателю эффективности динамики спирометрических показателей (ФЖЕЛ) (рис. 4).

Отношение  $ОФВ_1$ /ФЖЕЛ (процентное соотношение  $ОФВ_1$

и ФЖЕЛ) – индекс Тиффно – чувствительный индекс наличия или отсутствия ухудшения проходимости дыхательных путей. В норме его показатели не менее 70–75%. Уменьшение индекса Тиффно является характерным признаком заболеваний, сопровождающихся снижением бронхиальной проходимости, в частности ХОБЛ. В обеих группах определен досто-

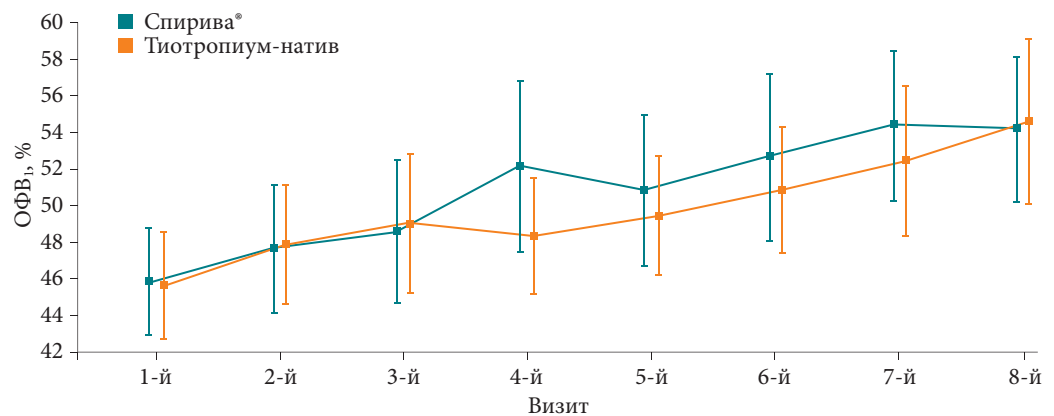


Рис. 2. Динамика показателя  $ОФВ_1$

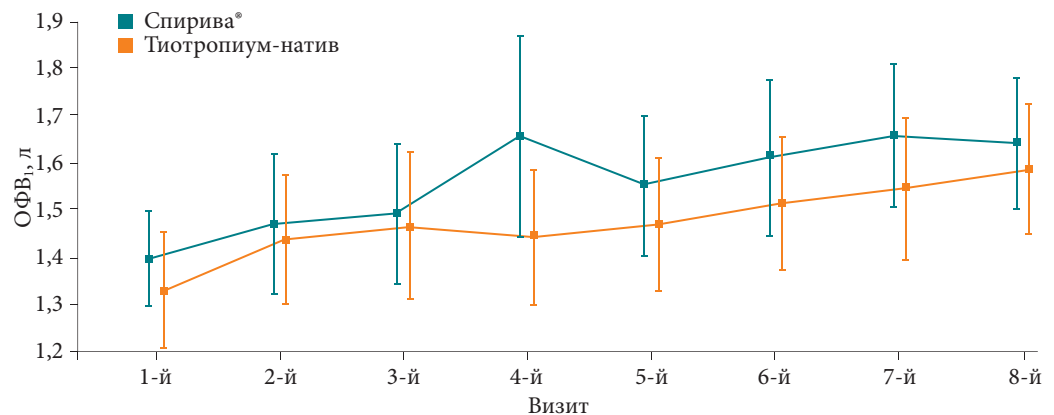


Рис. 3. Динамика  $ОФВ_1$  (Test of Within-Subjects Effects)

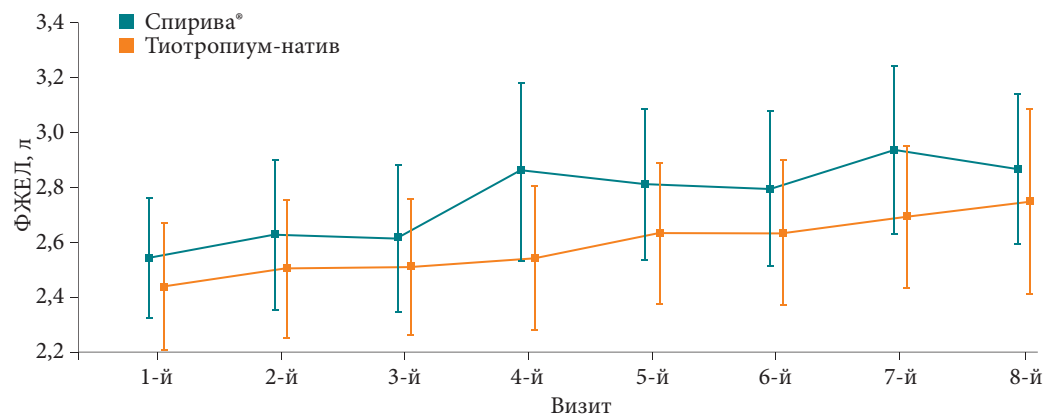


Рис. 4. Динамика спирометрических показателей (ФЖЕЛ)



верный прирост индекса Тиффно ( $p = 0,004-0,01$ ). По показателю динамики  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$  группы сопоставимы (рис. 5).

Подтверждено сопоставимое положительное влияние на индекс одышки по шкале MRC, то есть уменьшение выраженности одного из основных симптомов ХОБЛ, и в группе препарата Тиотропиум-натив, и в группе референтного препарата (рис. 6).

Пикфлоуметрия – простой метод мониторингирования оценки степени

обструкции нижних дыхательных путей. Показатель пиковой скорости выдоха (ПСВ) коррелирует с  $ОФВ_1$ . Для ХОБЛ пикфлоуметрия имеет относительное значение. Тем не менее метод позволяет определить суточную изменчивость выраженности бронхиальной обструкции. Регулярное измерение ПСВ помогает объективно оценить эффективность бронходилатирующей терапии при ежедневном самоконтроле как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Пикфлоуметрические показатели, в частности ПСВ, на протяжении всего исследования, в том числе в межвизитный период, пациенты регистрировали самостоятельно с обязательным внесением данных в личные дневники. Перед статистическим анализом ПСВ проведена оценка на нормальность распределения данного показателя (тест Колмогорова – Смирнова, Шапиро – Уилка). В группе исследования среднее значение прироста утренней ПСВ (Mean  $\pm$  SD) составило 33 л/мин, вечерней – 33,6 л/мин ( $p > 0,05$ ). В группе сравнения эти показатели составили 36,9 и 38,5 л/мин соответственно ( $p < 0,05$ ).

Статистически значимое увеличение показателя ПСВ наблюдалось в обеих группах, различий не выявлено ( $p > 0,05$ ). Таким образом, по динамике ПСВ при пикфлоуметрии группы сопоставимы.

В ходе исследования кроме препаратов тиотропия бромида пациентам разрешалось применять любые комбинации бета-адреномиметиков длительного действия (БАДД) и ИГКС. Среднесуточная потребность в БАДД использовалась в данном клиническом исследовании как вторичный критерий эффективности. Названный показатель оценивали на основании дневников пациентов, в которых отмечалось количество (раз) использования этих препаратов.

Сравнение среднесуточной потребности в БАДД не выявило различий между группами (тест Манна – Уитни;  $p = 0,1255$ ). По данному показателю группы сопоставимы (рис. 7).

Оценка влияния симптомов на качество жизни с использованием SGRQ является золотым стандартом. SGRQ позволяет оценить изменение качества жизни пациента с ХОБЛ на фоне терапии. Вопросы касаются проблем с дыханием (неприятные приступы затрудненного дыхания, одышка, свист в груди) и влияния этих проблем на трудовую деятельность, повседневную жизнь и т.д. Динамика результатов в сторону уменьшения свидетельствует об улучшении качества жизни.

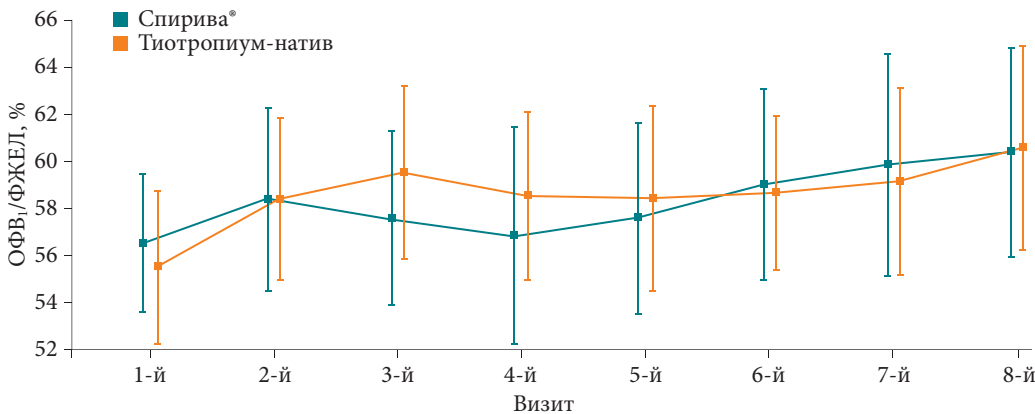


Рис. 5. Динамика  $ОФВ_1/ФЖЕЛ$

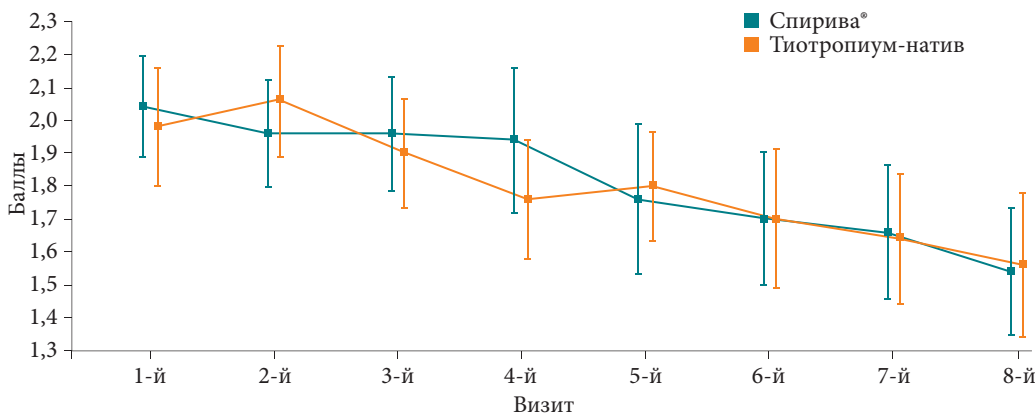


Рис. 6. Динамика средних значений MRC

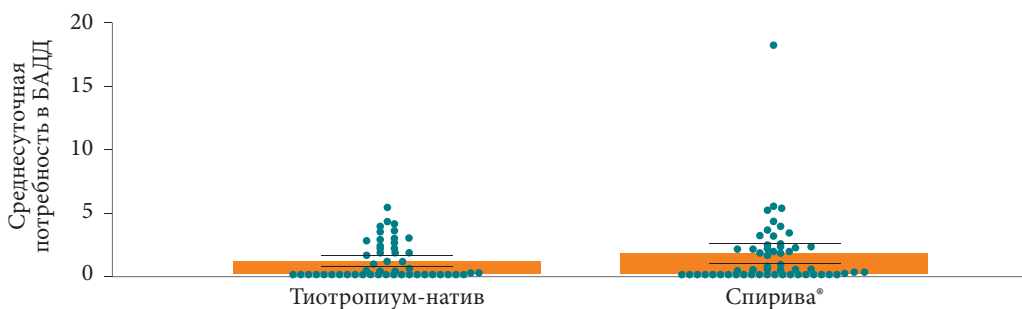


Рис. 7. Сравнительная статистика средней суточной потребности в БАДД



В обеих группах зафиксировано достоверное снижение ( $p < 0,001$ ) показателя «динамика по респираторному опроснику больницы Святого Георгия (РОСГ)» в обеих группах. По показателю «динамика по респираторному опроснику больницы Святого Георгия (РОСГ)» группы сопоставимы (рис. 8).

Количество умеренных и тяжелых обострений в ходе исследования (24 недели) снизилось по сравнению с аналогичным периодом до начала применения тиотропия бромидом: в каждой группе зафиксировано по 3 (6%) случая умеренных обострений. Тяжелых обострений не отмечалось. Таким образом, статистически значимое уменьшение количества обострений в течение 24 недель лечения по сравнению с аналогичным периодом до начала терапии зарегистрировано в обеих группах (критерий Вилкоксона;  $p = 0,003$  в группе препарата Тиотропиум-натив и  $p = 0,003$  в группе препарата Спирива®), группы сопоставимы по данному показателю.

Тест оценки ХОБЛ (САТ), характеризующий ухудшение/улучшение состояния здоровья пациента с ХОБЛ, представляет собой вопросник по таким категориям, как наличие кашля/мокроты, ощущение сдавления в грудной клетке, одышка, повседневная деятельность, сон, активность. Оценка проводится по пятибалльной шкале (чем значительнее проявление признака, тем выше балл). Показатели обеих групп чувствительны по значениям и коррелируют с результатами оценки качества жизни по РОСГ. В обеих группах установлено достоверное снижение показателя САТ ( $< 0,001$ ), группы сопоставимы ( $p > 0,050$ ) (рис. 9).

Ни один пациент не выбыл из исследования досрочно из-за развития нежелательных явлений. В группе препарата Тиотропиум-натив было зарегистрировано три случая нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (сухость во рту/сухость слизистой ротовой полости), в группе препарата Спирива® – два случая (одно нарушение со стороны сосудов и скелетно-мышечной системы,

другое – со стороны соединительной ткани, случай интерпретирован как развитие пневмоторакса). Сравнительный статистический анализ (хи-квадрат, точный критерий Фишера для таблиц  $2 \times N$ ) не выявил различий по нежелательным реакциям/нежелательным явлениям между группами. Таким образом, безопасность препаратов Тиотропиум-натив и Спирива® сопоставима.

Отдельного внимания заслуживает ингалятор, который используется для российского препарата Тиотропиум-натив и является оригинальным, – Инхалер CDM® (CDM-Haler®). Инхалер CDM® (CDM-Haler®) был изобретен несколько лет назад английским и немецким инженерами, получившими на него международный патент (WO2007/098870 A1). Ингалятор после приобретения на него прав у немецкого предприятия производится крупной южноамериканской компанией (Emphasys Industrial) и не первый год использу-

ется в ряде стран (Бразилия, Индия, Мексика, Турция и др.) в качестве средства доставки порошковых ингаляционных препаратов для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы. CDM-Haler® зарегистрирован в качестве ингаляционного средства доставки лекарственных препаратов в США и Европе. В настоящее время осуществляется его регистрация в Китае.

В клиническом исследовании комбинированных лекарственных препаратов для терапии пациентов с бронхиальной астмой ингалятор Инхалер CDM® (CDM-Haler®) в сравнении с ингаляторами Diskus (Мультидиск, GlaxoSmithKline) и Aerolizer (Novartis) продемонстрировал однородность дозы освобождения и аэродинамического мелкодисперсного распределения частиц (оценка проводилась с помощью каскадного импактора Андерсена – Westech, Англия) в начале, середине и конце испытаний. Данные показатели были эквива-

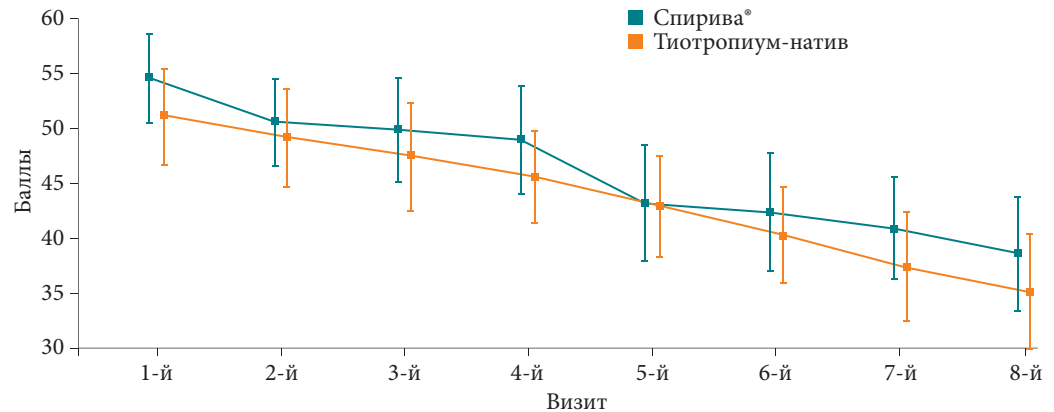


Рис. 8. Сравнительная статистика динамики опросника РОСГ

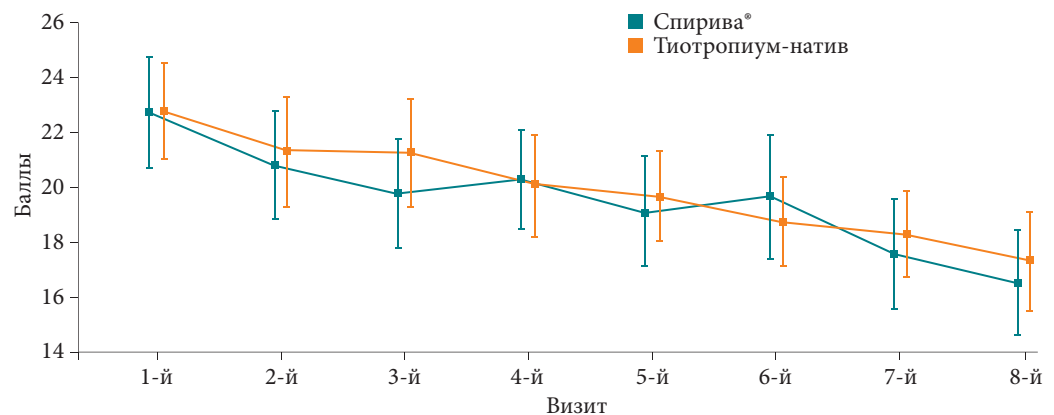


Рис. 9. Сравнительная статистика динамики САТ



лентны у всех трех порошковых ингаляторов [19].

Инхалер CDM® прост, надежен и удобен в использовании в качестве средства доставки порошка для ингаляций, выпускаемого в капсулах, при бронхиальной астме и ХОБЛ. Капсульный тип ингалятора позволяет реализовывать основную задачу устройства доставки – гарантировать полноту доставляемой дозы и обеспечивать контроль за ее приемом (легкий звук вибрации капсулы при прохождении сквозь нее воздушного потока во время ингалирования порошка; визуальный контроль). В ряде исследований продемонстрирована меньшая частота ошибок, допускаемых пациентами при использовании ингалятора капсульного типа по сравнению с непрозрачным ингалятором фиксированного типа [20].

Конструкция ингалятора Инхалер CDM® делает возможным выполнение ингаляции даже при малой скорости воздушного потока. При последующем контроле и непринятии всей доставляемой дозы можно сделать повторный вдох, согласно инструкции по применению.

Капсулы препарата Тиотропиум-натив состоят из гипромеллозы (гидроксипропилметилцеллюлоза) – современного вещества на основе целлюлозы, произведенного, в частности, специально для использования в фармацевтической промышленности [21]. Данные капсулы официально зарегистрированы во всех западных странах и разрешены к применению их национальными фармакопеями: PhEur (Европейский союз), USP (США), JP (Япония), ГФ РФ (Россия). Капсулы иностран-

ного препарата-аналога состоят из четырех компонентов (макрогол, индигокармин (E132), титана диоксид (E171), железа оксид желтый (E172)). Из них три вещества являются красителями [22].

Капсулы из гипромеллозы характеризуются рядом уникальных свойств, отличающих их от капсул других препаратов:

- прозрачны – визуализация содержимого прозрачной капсулы позволяет оценить полноту принятой дозировки;
- нерастворимы при 50 °С или выше, не слипаются (не склеиваются) летом или при иных условиях нахождения в условиях повышенной температуры;
- нетоксичны;
- неабсорбионны – не впитывают примеси из воздуха;
- хорошие связывающие свойства структуры – гибкие/не хрупкие – аккуратный равномерный прокол в ингаляторе Инхалер CDM®;
- химически стабильны (неионный стабильный полимер, хорошая совместимость с любыми лекарственными веществами (порошки для ингаляций)).

Наличие лактозы в качестве порошка-носителя для действующего вещества (тиотропия бромид) при ингалировании придает слабый сладковатый привкус, что также обеспечивает дополнительный контроль доставляемой дозы и позволяет оценить правильность выполнения ингаляционной техники.

## Заключение

Резюмируя анализ данных эффективности, можно отметить, что

сравнительное клиническое исследование препарата Тиотропиум-натив и оригинального препарата Спирива® в одинаковой дозировке, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг, показало клиническую эквивалентность обоих препаратов у пациентов с ХОБЛ. При этом при оценке первичных и вторичных показателей эффективности, конечных значений и динамики показателей результаты в группах препарата Тиотропиум-натив и оригинального препарата Спирива® были сопоставимы. Профили безопасности препаратов Тиотропиум-натив (ООО «Натива», Россия) и Спирива® («Берингер Ингельхайм Фарма ГмБХ и Ко.КГ», Германия) у пациентов с ХОБЛ также были сопоставимы.

Можно констатировать, что арсенал врачей терапевтов, пульмонологов и других специалистов пополнился отечественным препаратом для базисной терапии ХОБЛ с подтвержденной терапевтической эквивалентностью оригинальному препарату. Тиотропиум-натив показан пациентам как с выраженными симптомами, так и с частыми обострениями ХОБЛ. Что касается стоимости, препарат Тиотропиум-натив доступнее, чем иностранный аналог. Возможность применения препарата Тиотропиум-натив как в монотерапии, так и в комбинации с длительно действующими бета-адренергическими препаратами, а при необходимости в тройной комбинированной терапии пациентов с ХОБЛ расширяет лекарственный арсенал отечественных специалистов-пульмологов. ☺

## Литература

1. 7<sup>th</sup> General Assembly Meeting of the Global Alliance against Chronic Respiratory diseases (GARD). St. Petersburg, Russian Federation, 9–10 July 2012 // [www.who.int/gard/publications/GARDGMReportStPetersburg2012rev1](http://www.who.int/gard/publications/GARDGMReportStPetersburg2012rev1).
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2016 // [www.goldcopd.com](http://www.goldcopd.com).
3. Wedzicha J.A., Calverley P.M., Seemungal T.A. et al. The prevention of chronic obstructive pulmonary disease
4. Nishimura K., Izumi T., Tsukino M., Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD // *Chest*. 2002. Vol. 121. № 5. P. 1434–1440.
5. Bestall J.C., Paul E.A., Garrod R. et al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Thorax*. 1999. Vol. 54. № 7. P. 581–586.
6. Miravittles M., Worth H., Soler Cataluña J.J. et al. Observational study to characterise 24-hour COPD symp-

exacerbations by salmeterol/fluticasone propionate or tiotropium bromide // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2008. Vol. 177. № 1. P. 19–26.



## КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА ТИОТРОПИУМ®-НАТИВ

### Регистрационный номер:

ЛП-003681

### Торговое название препарата:

Тиотропиум-натив

### Международное непатентованное или группировочное наименование:

Тиотропия бромид

### Фармакотерапевтическая группа:

м-холиноблокатор.

### Код АТХ: R03BB04

### Фармакологические свойства

#### Фармакодинамика

**Тиотропиум-натив** – м-холиноблокатор продолжительного действия. Результатом ингибирования М3-рецепторов в дыхательных путях является расслабление гладкой мускулатуры. Бронходилатирующий (бронхорасширяющий) эффект сохраняется в течение не менее 24 часов и зависит от дозы тиотропия бромид. Тиотропия бромид значительно увеличивает функцию легких (объем форсированного выдоха в 1 секунду – ОФВ1, форсированную жизненную емкость легких – ФЖЕЛ) спустя 30 минут после однократной дозы на протяжении 24 часов.

### Показания к применению

Поддерживающая терапия у пациентов с ХОБЛ, включая хронический бронхит и эмфизему легких (поддерживающая терапия при сохраняющейся одышке и для предупреждения обострений).

### Противопоказания

- Повышенная чувствительность к атропину или его производным (в т.ч. ипратропию и окситропию) и/или к другим компонентам препарата (в частности, к лактозы моногидрату, который содержит молочный белок, при дефиците лактазы, непереносимости лактозы, глюкозо-галактозной мальабсорбции);
- I триместр беременности;
- Возраст до 18 лет.

### Способ применения и дозы

**Тиотропиум-натив** назначают в виде ингаляций по одной капсуле в сутки в одно и то же время с помощью ингалятора «Инхалер CDM®».

Препарат не следует глотать. **Тиотропиум-натив** не следует применять чаще, чем один раз в день. Применение препарата **Тиотропиум-натив** не влияет на результаты тестов на допинг у спортсменов.

### Форма выпуска

Капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг.

По 10 капсул в контурную ячейковую упаковку из материала, комбинированного, и фольги алюминиевой печатной. По 10, 30 или 60 доз в упак. вместе с устройством для ингаляций, инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### Условия хранения

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### Срок годности

2 года.

### Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Перед применением препарата обязательно ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата Тиотропиум®-натив.

Материал предназначен для работников здравоохранения.

ПРОИЗВОДСТВО ПОЛНОГО ЦИКЛА, СЕРТИФИЦИРОВАННОЕ В СООТВЕТСТВИИ СО СТАНДАРТАМИ GMP



Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «Натива» по адресу: 143402, Московская область, Красногорский р-н, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13, (495) 608-33-80, (495) 644-37-67, e-mail: info@nativa.pro, www.nativa.pro







- toms and their relationship with patient-reported outcomes: results from the ASSESS study // *Respir. Res.* 2014. Vol. 15. ID122.
7. Jones P.W., Harding G., Berry P. et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test // *Eur. Respir. J.* 2009. Vol. 34. № 3. P. 648–654.
  8. Chuchalin A.G., Khaltaev N., Antonov N.S. et al. Chronic respiratory diseases and risk factors in 12 regions of the Russian Federation // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 963–974.
  9. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.П. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. Российское респираторное общество, 2016.
  10. Thomas M., Decramer M., O'Donnell D.E. No room to breathe: the importance of lung hyperinflation in COPD // *Prim. Care Respir. J.* 2013. Vol. 22. № 1. P. 101–111.
  11. O'Donnell D.E., Flüge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. № 6. P. 832–840.
  12. Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial // *Lancet.* 2009. Vol. 374. № 9696. P. 1171–1178.
  13. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 16. P. 1491–1501.
  14. Vogelmeier C., Hederer B., Glaab T. et al. Tiotropium versus salmeterol for the prevention of exacerbations of COPD // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 12. P. 1093–1103.
  15. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat plus usual therapy in COPD patients // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 10. P. 1460–1472.
  16. Decramer M.L., Chapman K.R., Dahl R. et al. Once-daily inhaled tiotropium versus salmeterol for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study // *Lancet Respir. Med.* 2013. Vol. 1. № 7. P. 524–533.
  17. Van Noord J.A., Smeets J.J., Creemers J.P. et al. Delivery of fenoterol via Respimat, a novel 'soft mist' inhaler': a randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, cross-over, dose-ranging study in asthmatic patients // *Respiration.* 2000. Vol. 67. № 6. P. 672–678.
  18. Goldberg J., Freund E., Beckers B., Hinzmann R. Improved delivery of fenoterol plus ipratropium bromide using Respimat compared with a conventional metered dose inhaler // *Eur. Respir. J.* 2001. Vol. 17. № 2. P. 225–232.
  19. Antilla M., Castro F., Cruz Á. et al. Efficacy and safety of the single-capsule combination of fluticasone/formoterol in patients with persistent asthma: a non-inferiority trial // *J. Bras. Pneumol.* 2014. Vol. 40. № 6. P. 599–608.
  20. Eliraz A., Ramirez-Rivera A., Ferranti P. et al. Similar efficacy following four weeks treatment of asthmatics with formoterol 12 micrograms b.d. delivered by two different dry powder inhalers: differences in inhaler handling // *Int. J. Clin. Pract.* 2001. Vol. 55. № 3. P. 164–170.
  21. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тиотропиум-натив. Регистрационный номер ЛП-003681.
  22. Инструкция по медицинскому применению препарата Спирива®. Регистрационный номер П № 014410/01.

### Current Opportunities in Treatment of COPD in Russia: from Clinical Recommendation to Reality

S.V. Nedogoda, V.V. Tsoma, A.A. Ledyayeva, V.Yu. Khripayeva

Volgograd State Medical University

Contact person: Vera Vladimirovna Tsoma, veratsoma1@rambler.ru

*Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) holds a lead place in morbidity and mortality worldwide that results in profound constantly increasing economic and social losses. Basic pharmacotherapy is aimed at controlling over symptoms, slowing disease progression, lowering rate and severity of complications, preventing development of exacerbations, improving state of health and exercise tolerance, and decreasing mortality rate. Long-acting bronchodilators, anticholinergics and beta-2-agonists comprise a core of basic therapy for COPD patients and should be administered regularly to prevent exacerbations and relieving symptoms. In Russian Federation, improper and irregular broncholytic therapy, use of short-acting bronchodilators represent one of the issues in management of COPD patients. An open comparative study with Tiotropium-native 18 microgram, capsules with inhalation powder (LLC Nativa, Russia) and Spiriva®, 18 microgram, capsules with inhalation powder (Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Germany) was conducted in clinical centers in Russia to assess efficacy and safety. The data obtained in the multi-center clinical study revealed that drug Tiotropium-native was highly efficient in combination with good tolerability profile which were comparable with those of the original drug, thereby confirming its therapeutic equivalence to Spiriva®.*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, dyspnea, pulmonary hyperinflation, long-acting anticholinergic drugs, tiotropium bromide, Tiotropium-native, Spiriva