



Базисна терапія ХОЗЛ: довіра, що ґрунтується на досвіді

- швидка та тривала дія¹
- зменшення задишки^{2,3,5,6}
- поліпшення переносимості фізичних навантажень^{2,4}
- покращення якості життя^{2,3,6}

СПІОЛТО® РЕСПІМАТ® — надійність тіотропію та швидкість олодатеролу для досягнення кращого результату якомога раніше!

Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу Спіолто® Респімат®

Склад: діюча речовина: тіотропій, олодатерол; 1 інгаляція містить 2,5 мкг тіотропію (у вигляді броміду моногідрату), 2,5 мкг олодатеролу (у вигляді гідрохлориду); допоміжні речовини: бензалконію хлорид, динатрію едетат дигідрат, вода очищена, кислота хлористоводнева 1М. **Лікарська форма.** Розчин для інгаляції. Основні фізико-хімічні властивості: прозорий безбарвний розчин для інгаляції. **Фармакотерапевтична група.** Препарати для лікування обструктивних захворювань дихальних шляхів. Адренергічні засоби в комбінації з антихолінергічними. Код АТХ R03A L06. **Показання.** Підтримуюча бронхолітична терапія для полегшення симптомів у дорослих пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин або до інших компонентів препарату. Підвищена чутливість до атропіну або його похідних, наприклад до іпратропію або окситропію, в анамнезі. **Спосіб застосування та дози.*** Лікарський засіб призначений тільки для інгаляційного застосування. Картридж можна використовувати тільки з інгаляційним пристроєм Респімат®. Два вдихи за допомогою

інгалятора Респімат® містять одну дозу. Рекомендована доза становить 5 мкг тіотропію та 5 мкг олодатеролу у вигляді двох вдихів за допомогою інгалятора Респімат® один раз на добу в один і той же час доби. Не слід перевищувати рекомендовану дозу. **Побічні реакції.*** Багато із зазначених небажаних ефектів можна віднести до антихолінергічних властивостей тіотропію броміду або до β_2 -адренергічних властивостей олодатеролу. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ./Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG. **Реєстраційне посвідчення.** UA/15523/01/01 ***Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Спіолто® Респімат®.**

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я. Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com

1 РАЗ НА ДОБУ
СПІОЛТО®
РЕСПІМАТ®
ТІОТРОПІЙ & ОЛОДАТЕРОЛ



Представництво «Берінгер Інґельхайм РЦВ ГмбХ енд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28-А, 3 поверх; тел.: (044) 494-12-75.

Посилання: 1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Спірива®; 2. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Спіолто® Респімат®; 3. Buhl R. et al. Eur Respir J 2015; 45: 969–979.; 4. O'Donnell D.E. et al. Effects of 6 weeks' treatment with once-daily tiotropium and olodaterol on inspiratory capacity and exercise capacity in patients with COPD: the MORACTO studies. Poster presented at the American Thoracic Society International Conference; May 15–20th 2015. Denver, USA.; 5. Ferguson G.T. et al. Adv Ther 2015;32:523–536. [Suppl 1 Ap1]; 6. Singh D. et al. Tiotropium + olodaterol fixed-dose combination shows clinically meaningful improvements in quality of life versus placebo. Poster presented at European Respiratory Society annual congress. 23–30th September 2015, Amsterdam, The Netherlands.

Подвійна бронходилатація як новий стандарт базисної терапії хронічного обструктивного захворювання легень

У більшості пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) препаратами першої лінії терапії є бронходилататори – β_2 -агоністи тривалої дії (ТДБА) і антихолінергічні препарати тривалої дії (ТДАХП). У багатьох дослідженнях доведено, що бронходилататори тривалої дії справляють позитивний ефект на функцію легень, зменшують їхню гіперінфляцію, а також задишку, підвищують толерантність до фізичних навантажень, покращують якість життя пацієнтів, знижуючи частоту розвитку загострень. Окрім того, бронхолітичні препарати здатні зменшувати ремоделювання малих дихальних шляхів, яке виникає під дією тютюнового диму. Останніми роками з'являється дедалі більше доказів, що бронхолітична терапія при ХОЗЛ є більш значущою, ніж застосування інгаляційних кортикостероїдів (ІКС).

Доцільність комбінування ТДАХП і ТДБА

Згідно з рекомендаціями GOLD за відсутності покращення на тлі монотерапії бронходилататором пацієнту з ХОЗЛ слід призначити комбінацію ТДБА і ТДАХП. На сьогодні переконливо доведено взаємно потенціюючу дію β_2 -агоністів й антихолінергічних препаратів. Патогенетичні механізми цієї синергії пов'язують із низкою чинників:

- взаємодія на постсинаптичному рівні: активація β_2 -адренорецепторів обмежує продукцію інозитолтрифосфату внаслідок активації M_3 -холіноорецепторів, а блокада M_3 -холіноорецепторів значно посилює бронходилатацію під дією β_2 -агоністів, блокуючи активацію протеїнкінази С і подальше фосфорилування β_2 -адренорецепторів (ключова подія в десенситизації β_2 -адренорецепторів);

- взаємодія на пресинаптичному рівні: β_2 -агоністи здатні зменшувати вивільнення ацетилхоліну в синаптичну щілину за рахунок впливу на кальцій-залежні канали;

- доповнювальний ефект: М-холіноорецептори розташовані переважно у великих і середніх бронхах, їх чутливість збережена в усіх вікових групах, вони стійкі до тахіфілаксії; натомість β_2 -адренорецептори розташовані переважно в середніх і дрібних бронхах, їх чутливість може бути знижена в осіб молодших та старших вікових груп, мовливий розвиток тахіфілаксії. Отже, спільне застосування ТДАХП і ТДБА забезпечує ефективну бронходилатацію респіраторного тракту в пацієнтів усіх вікових груп незалежно від тривалості терапії.

Очевидними є переваги використання комбінації ТДАХП і ТДБА зі схожими фармакокінетичними характеристиками в одному інгаляторі, що на додаток до ефекту синергії від спільного призначення покращить комплаєнс і задоволеність пацієнтів терапією, а отже, підвищить ефективність лікування. Такою комбінацією є новий препарат Спіолто® Респімат®, який містить добре відомий ТДАХП – тіотропій бромід і новий ТДБА – олодатерол в інгаляторі Респімат®.

Тіотропій бромід

Тіотропій вважають золотим стандартом сучасної терапії ХОЗЛ. При застосуванні тіотропію об'єм форсованого видиху за 1-шу секунду (ОФВ₁) збільшується поступово, досягаючи піку через 1-3 год після інгаляції. Час напівдисоціації тіотропію від M_3 -холіноорецептора становить 36 год, що дає змогу призначати препарат 1 раз на добу. Функціональна селективність щодо M_1 - і M_3 -холіноорецепторів, низька ліпофільність і, відповідно, низька системна біодоступність забезпечують високий профіль безпеки препарату. Застосування тіотропію зменшує частоту загострень і пов'язану з ними частоту госпіталізацій, знижує вираженість симптоматики і зменшує потребу в бронходилататорах короткої дії, покращує загальний стан здоров'я, функцію зовнішнього дихання, збільшує ефективність легеневої реабілітації у хворих на ХОЗЛ.

У глобальному чотирирічному дослідженні UPLIFT уперше були отримані докази зменшення смертності пацієнтів із ХОЗЛ завдяки тривалому лікуванню тіотропієм – достовірне зниження відносного ризику смерті на 13% ($p < 0,05$). Крім того, застосування тіотропію у раніше нелікованих пацієнтів із ХОЗЛ II стадії зменшувало швидкість зниження ОФВ₁, тобто уповільнювало прогресування хвороби.

Олодатерол

Олодатерол – новий ТДБА зі швидким початком дії та тривалістю не менш ніж 24 год. Час напіввиведення олодатеролу – 17,8 години. У клінічних дослідженнях відзначено зменшення бронхіальної обструкції у хворих на ХОЗЛ протягом 5 хв після інгаляції олодатеролу, яке майже досягло максимуму за добу протягом перших 30 хв. Олодатерол спершу розробляли зі схожими з тіотропієм фармакокінетичними та фармакодинамічними властивостями для створення ефективної комбінації в одному інгаляторі. За клінічною ефективністю олодатерол не поступається формотеролу, проте меншою мірою, ніж формотерол, викликає десенситизацію β_2 -адренорецепторів. Олодатерол також відрізняється більшою функціональною селективністю щодо β_2 -адренорецепторів. У багатоцентровому рандомізованому

подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні А. Koch і співавт. встановили, що застосування олодатеролу сприяло достовірному зменшенню бронхіальної обструкції у пацієнтів з ХОЗЛ порівняно з плацебо. Крім того, використання олодатеролу асоціювалося зі зменшенням симптомів і збільшенням толерантності до фізичного навантаження у хворих на ХОЗЛ. G.T. Ferguson і співавт. виявили достовірне ($p < 0,0001$) зменшення потреби в препаратах невідкладної допомоги при застосуванні олодатеролу.

Комбінована терапія тіотропієм/олодатеролом

Клінічні дослідження III фази комбінованого препарату тіотропій/олодатерол були об'єднані в програму TOViTO, що охоплює 10 досліджень.

Вплив на функцію зовнішнього дихання. Ключовими дослідженнями програми TOViTO є TONADO 1 і 2, в які було залучено 5162 пацієнти із ХОЗЛ. Науковці оцінювали вплив тіотропію/олодатеролу в добових дозах 2,5/5 і 5/5 мкг в інгаляторі Респімат® на функцію дихання та якість життя у хворих на ХОЗЛ, а також безпеку препарату. Дослідження тривали протягом 52 тиж, групи порівняння становили хворі на ХОЗЛ, які отримували монотерапію тіотропієм або олодатеролом. Згідно з результатами досліджень комбінація тіотропій/олодатерол в обох дозах значно більше, ніж компоненти препарату окремо, збільшує ОФВ₁. Тіотропій/олодатерол достовірно покращував функцію легень незалежно від того, чи отримували хворі ІКС до або протягом спостереження, а також ТДБА чи ТДАХП до залучення в дослідження. Важливо, що покращення функції легень на тлі терапії тіотропієм/олодатеролом було більш вираженим у пацієнтів із ХОЗЛ II стадії, що підтверджує обґрунтованість раннього призначення комбінованої бронхолітичної терапії хворим на ХОЗЛ.

У шеститижневому дослідженні VIVACITO, в якому брали участь пацієнти з ХОЗЛ помірного, важкого або дуже важкого ступеня, тіотропій/олодатерол значно покращував 24-годинний профіль легеневої функції (рис.). Крім того, лікування тіотропієм/олодатеролом достовірно зменшувало гіперінфляцію легень при порівнянні як з плацебо, так і з монотерапією тіотропієм або олодатеролом.

Вплив на клінічні симптоми. У дослідженнях TONADO 1 і 2 було встановлено, що тіотропій/олодатерол 5/5 мкг значно покращує якість життя хворих на ХОЗЛ, ніж тіотропій і олодатерол окремо. У дослідженнях OTEMTO 1 і 2 підвищення якості життя за опитувальником SGRQ при лікуванні тіотропієм/олодатеролом порівняно з плацебо перевищило порогове значення мінімальної клінічно значущої різниці для цього опитувальника (4 бали). Крім того, результати OTEMTO 1 і 2 продемонстрували значне зменшення задишки у хворих на ХОЗЛ на тлі комбінованої терапії.

Вплив на толерантність до фізичного навантаження. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні TORRACITO комбінована

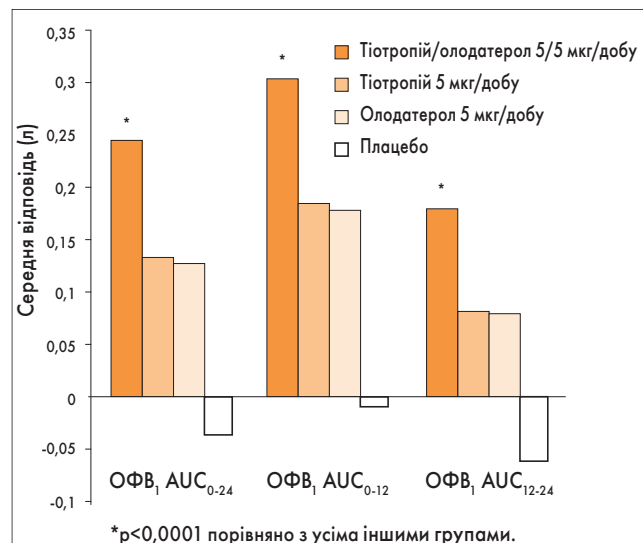


Рис. Відповідь легеневої функції (середня зміна порівняно з вихідними показниками) протягом 24 год при лікуванні тіотропієм/олодатеролом у дослідженні VIVACITO

терапія тіотропієм/олодатеролом значно збільшувала час до досягнення порога переносимого фізичного навантаження під час виконання тесту на велоергометрі – на 14% порівняно з плацебо ($p = 0,021$). На 12-му тижні лікування тіотропієм/олодатеролом зменшувалася задишка після завершення тесту, яку оцінювали за шкалою Борга. Підвищення толерантності до фізичного навантаження супроводжувалося достовірним збільшенням ємності вдиху.

Протизапальні ефекти. У низці досліджень in vitro було продемонстровано посилення протизапальної дії тіотропію і олодатеролу при спільному застосуванні. Тіотропій зменшує нейтрофільні запалення при ХОЗЛ, а додавання до нього олодатеролу підсилює цей ефект. Крім того, спільне застосування олодатеролу й тіотропію сприяло зниженню активації STAT1 в клітинах епітелію дихальних шляхів, що, у свою чергу, зменшувало оксидативний стрес. Ця комбінація також сприяла зниженню рівня Th17-лімфоцитів, які беруть участь у процесах системного запалення при ХОЗЛ. Спільне застосування олодатеролу й тіотропію також більш ефективно знижувало вивільнення трансформуючого фактора росту β_1 , інтерлейкінів-6 і -8.

Профіль безпеки тіотропію/олодатеролу. Згідно з результатами досліджень TONADO 1 і 2, що тривали 52 тиж, частота розвитку небажаних подій (НП) була схожою у групі пацієнтів, які отримували тіотропій/олодатерол, і групі хворих, які отримували монотерапію тіотропієм або олодатеролом. Більшість НП були легкими й помірними. Загалом лише 6,4% зафіксованих НП могли бути пов'язаними з лікуванням. У дослідженні VIVACITO достовірних відмінностей між групами виявлено не було. В OTEMTO частота розвитку кардіоваскулярних НП при використанні тіотропію/олодатеролу виявилася навіть нижчою, ніж при застосуванні плацебо (група тіотропію/олодатеролу – 0-3,0%, група тіотропію – 1,0-1,5%, група плацебо – 2,0-3,9%).

Пристрій доставки і комплаєнс

Загально визнано, що запорукою успішної інгаляційної терапії є не лише властивості лікарського препарату, а й вибір оптимальної системи його доставки. Засобом доставки тіотропію/олодатеролу є добре відомий в Україні інгалятор Респімат® – пристрій, що дає змогу отримувати «м'який» водний аерозоль (soft-mist) і функціонує за рахунок механічної енергії пружини.

До основних переваг пристрою Респімат® належать:

- генерація аерозольної хмари, яка повільно переміщується (зі швидкістю приблизно 1 м/с) і йснує тривалий час (приблизно 1,5 с);
- висока фракція дрібних часточок (75% часточок $\leq 5,8$ мкм);
- відсутність пропеленту та носія (водний розчин);
- висока легенева депозиція (>50%);
- стабільна доставка в легені однакових доз протягом усього терміну використання;
- проста техніка інгаляції;
- відсутність залежності від інспіраторного зусилля та функції легень пацієнта;
- лічильник доз, який блокує використання інгалятора після витрачання картриджа.

Перераховані особливості пристрою Респімат® забезпечують високу депозицію діючої речовини в легенях і низьку – в ротоглотці, знижують імовірність розвитку парадоксального бронхоспазму, спричиненого допоміжними речовинами, дають змогу знизити дозу активних компонентів, забезпечують гарну координацію і зменшують імовірність виникнення помилок при виконанні інгаляції. Це, у свою чергу, істотно підвищує ефективність інгаляційної терапії і прихильність до неї хворих на ХОЗЛ.

Отже, результати великих клінічних досліджень довели переваги використання комбінації тіотропій/олодатерол для покращення функціональних показників, підвищення якості життя пацієнтів і зменшення клінічних симптомів порівняно з плацебо і монотерапією тіотропієм або олодатеролом. Комбінація тіотропій/олодатерол була зареєстрована 2015 року в США і країнах Європейського Союзу. Тепер ця комбінація зареєстрована і в Україні під назвою Спіолто® Респімат® для тривалої підтримувальної терапії ХОЗЛ. Спіолто® випускається в пристрої Респімат®. Одна інгаляційна доза містить 2,5/2,5 мкг тіотропію/олодатеролу. Рекомендований режим дозування препарату – по 2 інгаляції 1 раз на добу. Широке застосування комбінації тіотропій/олодатерол забезпечує значне підвищення ефективності лікування пацієнтів із ХОЗЛ.

Підготував **Олександр Гладкий**