

# Tiotropio *Respimat*<sup>®</sup> *Soft Mist*<sup>™</sup> vieta gydant LOPL

Rūta Nutautienė

Respublikinė Kauno ligoninė, Vidaus ligų skyrius, Pulmonologijos poskyris

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) yra viena pagrindinių mirties ir neįgalumo priežasčių visame pasaulyje [1]. Bendrai šia liga sergančiųjų skaičiuojama apie 210 milijonų, o sunkia ar vidutinio sunkumo LOPL – apie 65 milijonai pasaulio gyventojų [3]. Finansinė LOPL našta Europoje siekia 102 milijardus eurų, stebint polinkį išlaidoms augti [2]. Nuolat daugėjant sergančiųjų LOPL, turi būti parenkamas maksimaliai veiksmingas ir saugus gydymas, atitinkantis ligos sunkumą ir klinikinę situaciją. Vaistų įkvėpimas yra tiesiausias kelias į plaučius, todėl sergant kvėpavimo takų ligomis (pvz.: LOPL) tai lemia greitesnę vaistų veikimo pradžią, sudaro galimybę mažesnėmis vaistinių preparatų dozėmis pasiekti laukiamą efektą, geresnis veiksmingumo/saugumo santykis, lyginant su sistemiškai veikiančiais vaistais [1-4]. LOPL gydyti skirtų vaistų, inhaliatorių pasirinkimas suteikia plačias galimybes rinktis – pradedant nuo veikliosios medžiagos iki inhaliatoriaus tipo. Inhaliaciniai prietaisai vaidina svarbų, neretai ir lemiamą vaidmenį siekiant užsibrėžtų gydymo tikslų. Net ir efektyviausi vaistai netinkamai įkvėpiami gali neduoti jokios reikšmingos klinikinės naudos.

## TINKAMO INHALIATORIAUS PARINKIMO SVARBA

Šiandienėje rinkoje yra daugybė prietaisų, skirtų įkvėpimiesiems vaistams. Kiekvienas jų turi savo privalumų ir trūkumų, todėl prieš skiriant pacientui įkvėpiamą vaistą svarbu įvertinti trūkumus, kurie galėtų sutrukdyti tikėtinaam gydymo efektui pasiekti [5]. Svarbu, kad inhaliatorius atitiktų paciento fizines naudojimo galimybes ir būtų nesunkiai suprantama jo vartojimo instrukcija. Pacientą reikėtų mokyti nuolat kontroliuoti įkvėpimo techniką, ją reguliariai tikrinti apsilankymo pas gydytoją metu [5].

Sumuojant gydytojo ir paciento lūkesčius, inhaliatoriui keliami reikalavimai yra šie: formuojamos pakankamos

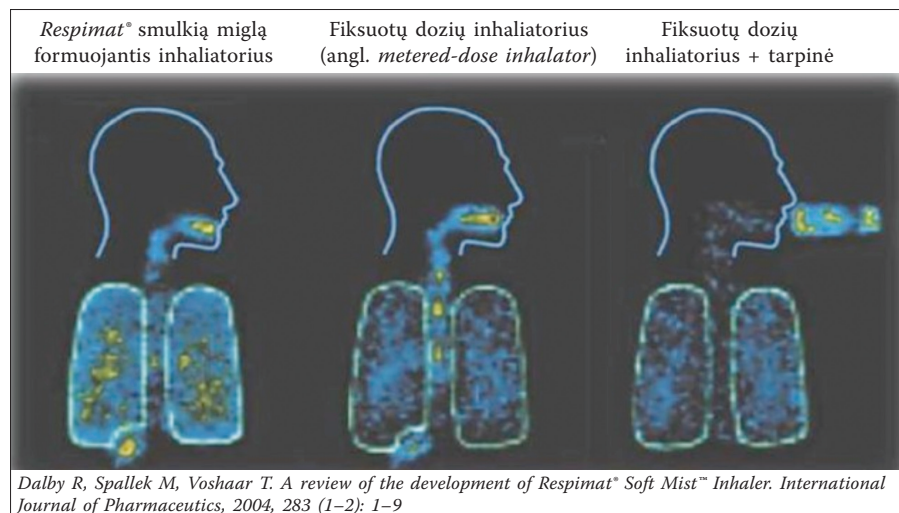
frakcijos vaisto dalelės įkvėpimui, užtikrinančios gerą vaisto depoziciją plaučiuose (pakankama frakcija yra  $\leq 6 \mu\text{m}$ ); galimybė vienu inhaliatoriumi pakartotinai įkvėpti vaistus (atkuriamumas, angl. *reproducibility*), tikslumas, stabilumas ir patogus naudojimas, ypač vyresnio amžiaus asmenims [6-9].

Inhaliatorių evoliucija nuo suspausto oro dozuotų aerosolinių inhaliatorių iki sausų miltelių ir smulkią miglą formuojančių inhaliatorių lėmė lėtinių kvėpavimo takų ligų gydymo pažangą. Pastarieji savo sudėtyje neturi propelentų, sumažinamas vaisto efektyvumo kintamumas, priklausantis nuo paciento pastangų, nesudėtingas įpurškimo-įkvėpimo veiksmų koordinavimas, būna geresnė inhaliuojamųjų vaistų dalelių depozicija plaučiuose

[10, 11] (1 pav.). Tačiau, nepaisant esamos pažangos įkvėpiamųjų vaistų prietaisų rinkoje, paciento vaidmuo gydymo etape išlieka labai svarbus – tiek laikantis paskirto gydymo režimo, tiek siekiant maksimalaus skiriamų vaistinių preparatų veiksmingumo.

## PACIENTŲ PASITENKINIMO INHALIATORIUMI KRITERIJAI

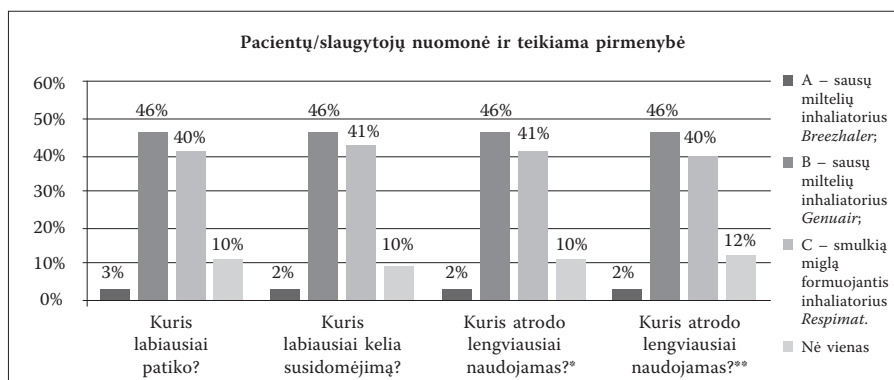
Norint pasiekti gerų gydymo rezultatų, neužtenka parinkti tinkamiausią konkrečiam pacientui inhaliacinę vaistinę medžiagą. Tyrimų duomenys rodo, kad gydymo režimo laikymasis ir rezultatai priklauso nuo inhaliatorių atitikties pacientų keliamiems reikalavimams. Dal Negro ir bendra autoriai (2016 m.) paskelbė klinikinio tyrimo, siekusio įvertinti, kokiems inhaliatorių kriterijams sergantieji teikia pirmumą ir kuriais prietaisais jiems lengva naudotis, rezultatus. Lyginti du sausų miltelių inhaliatoriai (*Breezhaler*<sup>®</sup> ir *Genuair*<sup>®</sup>) bei vienas smulkią miglą formuojantis vaistų įkvėpimo prietaisas (*Respimat*<sup>®</sup> *Soft Mist*<sup>™</sup>). Tiriamieji sirgo astma arba LOPL. Tyrimo tikslams įvykdyti pasirinktas Prietaisų naudojimo klausimynas (angl. *Handling Questionnaire*). Pastaroji priemonė patvirtinta ir leidžiama naudoti įvairiose srityse; patikima, nes atsižvelgiama į paciento amžių, lytį, turimą inhaliatorių vartojimo patirtį bei žinias, įgytas mokantis naudotis prietaisais. Surinkti ir analizuoti 333 pacientų duomenys. Kaip labiausiai iš



1 pav. Vaistų įkvėpiamųjų per skirtingo tipo inhaliatorių, depozicija plaučiuose (scintigrafiniai vaizdai) [12]

pirmos patirties pacientams patikę inhaliatoriai įvertinti *Genuair*<sup>®</sup> ir *Respimat*<sup>®</sup> *Soft Mist*<sup>™</sup>, pastaruosius prietaisus pacientai naudoti išmoko lengviausiai. Pacientų ir slaugytojų nuomonė abiejų minėtų inhaliatorių atžvilgiu sutapo (2 pav.). Didžiausias bandymų iki taisyklingo vaisto įkvėpimo vidurkis buvo naudojantiems *Breezhaler*<sup>®</sup> (2,6 palyginti su 1,6;  $p < 0,0001$ ) inhaliatorių. Tiesinės regresijos analize nustatyta, kad kuo ilgesnio laiko prireikia bandant išaiškinti prietaiso naudojimo instrukciją, tuo didesnis „nesėkmingų“ bandymų inhaliuoti vaistą skaičius (kas 10 sekundžių pastangos atlikti vaistų tinkamą įkvėpimą padidėja 0,58;  $p < 0,0001$ ). Nustatyta, kad kuo mažiau veiksmų reikia atlikti pasirošiant inhaliatorių naudoti, tuo mažesnės pastangos reikalingos taisyklingai inhaliacijai atlikti (0,38 daugiau pastangų už kiekvieną papildomą veiksmą,  $p < 0,0001$ ) [13]. Remiantis šio tyrimo duomenimis, *Respimat*<sup>®</sup> *Soft Mist*<sup>™</sup> pasirodė esąs labiausiai tinkamas sergant LOPL – kaip labiausiai patinkantį nurodė pacientai apklausos metu, taip pat nustatytas didžiausias kiekis tinkamų vaisto įkvėpimų pirmąkart naudojant inhaliatorių. Anksčiau patirtis su sausų miltelių ir smulkią miglą formuojančiais inhaliatoriais neturėjo įtakos pacientų teikiamai pirmenybei ir prietaiso naudojimo paprastumo vertinimui nepriklausomai, ar tiriamieji sirgo astma, ar LOPL. Taigi apibendrinant tyrimo rezultatus suformuluotos išvados, kad skirtumai esti ne tik tarp inhaliatorių, bet ir tarp juos naudojančių asmenų keliamų kriterijų. Neretai pacientai, įvertinę aparato laikymo sąlygas, prietaiso naudojimo mechanizmo aiškumą, prašo jį pakeisti į paprastesnį, lengviau naudojamą ar tiesiog labiau patinkantį [13].

Ne mažiau svarbus veiksnys, siekiant gydymo režimo laikymosi ir maksimaliai gerų gydymo rezultatų, yra taisyklinga inhaliatoriaus naudojimo technika, o tai irgi labai priklauso nuo paciento įdedamų pastangų. Todėl pacientų pasitenkinimas inhaliaciniais prietaisais įgauna vis daugiau dėmesio bei vis dažniau įvardijamas kaip lemiamas veiksnys siekiant gerų gydymo rezultatų. Tam patikrinti atliktas daugiacentris atviras kryžminis rinkoje jau esančio vaisto stebėjimo tyrimas [14]. Išsikeltiems uždaviniams įgyvendinti naudotas patvirtintas Pacientų pasitenkinimo ir pageidavimų klausimynas (angl. *Patient Satisfaction and Preference Questionnaire*, PASAPQ), kuriuo LOPL sergančių pacientų vertinti ir lyginti smulkią miglą formuojantis



2 pav. Pacientų ir slaugytojų apklausos rezultatai [13]

\*Paciento vertinimas (po slaugytojos prarastos inhaliatoriaus naudojimo instrukcijos)

\*\*Slaugytojų vertinimas

*Respimat*<sup>®</sup> *Soft Mist*<sup>™</sup> inhaliatorius ir sausų miltelių inhaliatorius *Breezhaler*<sup>®</sup>. Visi atsakymai į pateiktus klausimus buvo vertinami 7 balų skaitine išraiška, kur 1 reiškia „labai nepatenkintas“, 2 – „nepatenkintas“, 3 – „kažkuo nepatenkintas“, 4 – „nei nepatenkintas, nei patenkintas“, 5 – „šiek tiek patenkintas“, 6 – „patenkintas“, 7 – „labai patenkintas“. Atskirų konkrečių sričių (pvz.: bendras pasitenkinimas, patogumas naudoti prietaisą ir pan.) iš PASAPQ klausimyno vertinimas buvo visų atsakymų balų perskaičiuota skaitinė išraiška į 0–100 skalę. Į tyrimą įtraukti pacientai, kuriems LOPL gydyta *Spiriva*<sup>®</sup> (tiotropis) per *Respimat*<sup>®</sup> inhaliatorių arba *Hirobriz*<sup>®</sup>/*Onbrez*<sup>®</sup>/*Oslif*<sup>®</sup> (indakaterolis) per *Breezhaler*<sup>®</sup> inhaliatorių ne mažiau 3, tačiau ne daugiau kaip 6 mėnesius iki pildant PASAPQ klausimyną. Pagrindinė vertinamoji tyrimo baigtis buvo bendro PASAPQ klausimyno įvertinimo balais vidurkis. Antrinės vertinamosios baigtys – prietaiso naudojimo patogumas ir bendras pasitenkinimas, išreikštas balais pagal PASAPQ klausimyno duomenis. Vidutinis bendro PASAPQ balų rezultatas per *Respimat*<sup>®</sup> *Soft Mist*<sup>™</sup> ir *Breezhaler*<sup>®</sup> grupėse buvo atitinkamai 80,7 ir 79,9 (skirtumas 0,8, 95 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 2,9–4,5;  $p = 0,67$ ) (3 pav.). Bendras vidutinis eksploatacinių prietaisų charakteristikų balais vidurkis buvo 82,5 ir 78,2 (skirtumas 4,3, 95 proc. PI 0,3–8,9;  $p = 0,06$ ) (3 pav.), bendro patogumo balo vidurkis – atitinkamai 78,6 ir 81,9 (skirtumas – 3,3, 95 proc. PI 7,0–0,4;  $p = 0,08$ ) (3 pav.) [14]. Pacientai, naudojantys *Respimat*<sup>®</sup> *Soft Mist*<sup>™</sup> ar *Breezhaler*<sup>®</sup>, bendrą pasitenkinimą prietaisais balais įvertino 6,0 ir 5,9.

Kuo labiau pacientas bus patenkintas skiriamu inhaliatoriumi, kuo paprasčiau bus jį valdyti, tuo tikimybė didesnė, kad sergantis laikysis paskirto gydymo režimo ir taip pasieks laukiamų gydymo rezultatų.

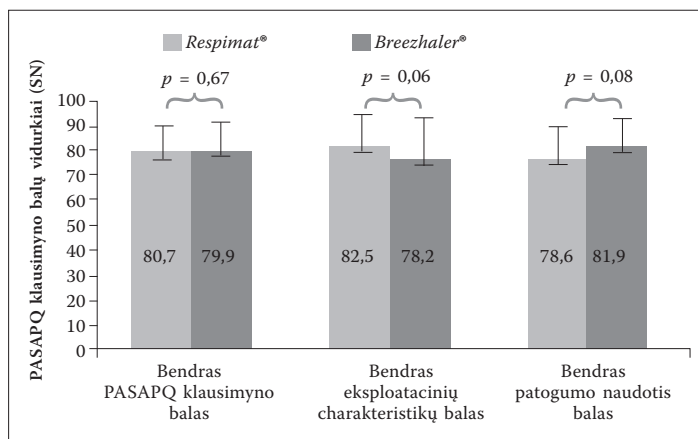
## KUO YPATINGAS TIOTROPIS IR RESPIMAT<sup>®</sup> SOFT MIST<sup>™</sup> INHALIATORIUS?

Svarbiausios nepaūmėjusiai LOPL gydyti skiriamų vaistų grupės yra įkvėpiamieji muskarino receptorių blokatoriai (anticholinerginiai vaistai, pvz., tiotropis),  $\beta_2$  agonistai ir gliukokortikoidai, geriamieji teofilinas ir roflumilastas [4]. LOPL gydymo pagrindas – įkvėpiamieji ilgai veikiantys bronchų plečiamieji vaistai.

Tiotropis priklauso ilgai veikiančių įkvėpiamųjų muskarino receptorių blokatorių grupei ir yra rekomenduojamas kaip pirmos eilės vaistas palaikomajam vidutinio sunkumo ir labai sunkiai LOPL gydyti, siekiant palengvinti ligos simptomus, pagerinti fizinio krūvio toleravimą, sveikatos būklę bei sumažinti paūmėjimų skaičių. Vaistas įkvėpiamas 1 kartą per parą sausų miltelių pavidalu per *HandiHaler*<sup>®</sup> inhaliatorių (18  $\mu\text{g}$  1 k./d.) arba išpurškiamo vandens tirpalo forma per smulkią miglą formuojantį inhaliatorių (angl. *soft mist inhaler*) *Respimat*<sup>®</sup> (du įkvėpimai po 2,5  $\mu\text{g}$  (iš viso 5,0  $\mu\text{g}$ ) 1 k./d.).

Atlikta išties nemažai tyrimų, vertinančių tiotropio, inhaliuojamo per sausų miltelių inhaliatorių *HandiHaler*<sup>®</sup>, veiksmingumą LOPL sergantiems pacientams. Pastaruoju metu vis didesnis dėmesys teikiamas į naują tiotropio formulotę – įkvėpimą per smulkią miglą formuojantį inhaliatorių *Respimat*<sup>®</sup> *Soft Mist*<sup>™</sup> inhaliatorių.

*Respimat*<sup>®</sup> *Soft Mist*<sup>™</sup> yra daugiadosis inhaliatorius, dėl kurio mechaninių savybių sukuriama smulkios miglos vaisto debesėlis-aerolis, tinkamas įkvėpti [15, 16], savo sudėtyje neturintis klimata žalojančių propelentų. Smulki migla formuojama naudojant vandens tirpalą, o ne sausus miltelius [14]. Dauguma aerolinių dalelių yra



3 pav. PASAPQ klausimyno balų vidurkiai pagal naudojamą inhaliatorių [14]

PASAPQ – angl. *Patient Satisfaction and Preference Questionnaire*, liet. Pacientų pasitenkinimas ir pageidavimų klausimynas; SN – standartinis nuokrypis.

1–5 µm skersmens [15, 16]. Aerosolinis debesėlis, sukuriama *Respimat® Soft Mist™* inhaliatoriaus, išlieka ilgiau ir juda ženkliai lėčiau, lyginant su suspausto oro dozuotais aerosoliniais inhaliatoriais [17], gerindamas vaisto depoziciją plaučiuose, taip pat sumažindamas vaisto nusėdimo orofaringiniame tarpe galimybę [17]. Ženkliai geresnė vaisto dalelių depozicija plaučiuose įkvepiant per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, lyginant su sausų miltelių ir suspausto oro aerosoliniais inhaliatoriais, nustatyta klinikiniuose tyrimuose [18, 19], o tai padeda pasiekti laukiamą gydymo efektą su mažesne vaisto doze. Apie 40 proc. įkvepiamo tiotropio bromido patenka į kvėpavimo takus, likusioji dalis – į virškinamąjį traktą [20]. LOPL sergantiems pacientams, įkvėpus 5 µg dozę tiotropio bromido per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, stebėtas mažesnis sisteminis poveikis nei 18 µg per *HandiHaler®* inhaliatorių [21].

Farmakokinetikos analizė rodo, kad sisteminis tiotropio poveikis panašus tiek vartojant 18 µg per *HandiHaler®*, tiek 5 µg per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių [8-14]; taip pat klinikiniai tyrimai parodė, kad tiotropis *Respimat® Soft Mist™* ne mažiau veiksmingas nei tiotropis *HandiHaler®* – išvados padarytos remiantis plaučių funkcijos rodikliais ir „pirmos pagalbos“ vaistų poreikiu [15, 22] bei LOPL paūmėjimo rizika [16], taip pat pakankamai saugus [16, 23]. Didelis *Respimat® Soft Mist™* privalumas sergantiesiems yra ir šio prietaiso lengvas paspaudimo-įkvėpimo veiksmų koordinavimas [17].

Europos Sąjungos šalyse tiotropis *Respimat® Soft Mist™* 5 µg rekomenduojamas palaikomajam bronchus plečiančiam LOPL gydymui. Taip pat gali būti skiriamas ir kaip papildomas, pridedamasis astmos gydymas. Šiame straipsnyje plačiau diskutuojamas pacientų pasitenkinimas naudojamu inhaliatoriumi, vedantis prie geresnio gydymo režimo laikymosi bei geresnių gydymo rezultatų, nebūtų vienintelis lemiamas veiksnys neįvertinus ir klinikinio vaisto efektyvumo. Kadangi tiotropio efektyvumu neabejojama jau daugelį metų, o vaistas dažnai pasirenkamas kaip etalonas palyginamuosiuose naujųjų anticholinerginių vaistų veiksmingumo tyrimuose, pakaks paminėti, kad pakankamos apimties tyrimuose [19, 22-28] atskirai vertintas ir tiotropio, įkvepiamo per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, efektyvumas – nustatyta, kad gydant šiuo vaistu gerėja plaučių funkcija, gyvenimo kokybė, lengvėja LOPL paūmėjimai, mažėja dusulys. Tiotropis *Respimat® Soft Mist™* 5 µg klinikiniuose lyginamuosiuose tyrimuose savo veiksmingumu neprilyginamas placebui, įvardytas kaip ne mažiau efektyvus, lygi-

nant su tiotropiu *HandiHaler®*, ir efektyvesnis už ipratropio bromidą, skiriamą per suspausto oro inhaliatorių [24-27].

## MIEGO SUTRIKIMAI SERGANT LOPL IR INHALIATORIAUS TIPAS. KAS BENDRO?

LOPL sergantys pacientai dažnai skundžiasi sutrikusiu miegu. Tai iš esmės yra nulemta kintančių oksigenacijos parametru ir sutrikusios miego mikro- bei makro- architektūros. Sutrikęs miegas sąlygoja ne tik blogesnę paciento gyvenimo kokybę, bet ir gali turėti reikšmingos įtakos skiriamo gydymo efektyvumui, klinikinėms baigtims. Atsitiktinių imčių atvirame paralelinių grupių tyrime tiriamiesiems LOPL gydyti buvo skirtas tiotropis, tik per skirtingus inhaliatorius (*Respimat® Soft Mist™* arba *HandiHaler®*), ir vertintas arterinio kraujo išotinis deguonimi (SaO<sub>2</sub>) bei miego kokybė [28]. Iš viso analizuoti 188 tiriamųjų, sergančių lengva ar vidutinio sunkumo astma, vertinant ne tik oksigenacijos parametrus, bet ir polisomnografijos duomenis, plaučių funkciją, duomenys. Visi tiriamieji gydyti 6 mėnesius tiotropiu, skyrėsi tik inhaliatoriai. Abiejose grupėse stebėtas reikšmingas minimalaus SaO<sub>2</sub> miego metu pagerėjimas, trumpesni miego periodai, kai SaO<sub>2</sub> sumažėja <90 proc. (TST90) ribos lyginant su pradinių vizitų duomenimis. Pacientams, naudojusiems *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių, nustatytas ženkliai geresnis TST90 rodiklis nei inhaliavusiųjų tiotropį per *HandiHaler®* grupėje. Miego sutrikimai labai įvairavo tiriamiesiems, tačiau miego stadijos trukmė buvo ženkliai ilgesnė *Respimat® Soft Mist™* grupėje [28].

## APIBENDRINIMAS

Tiotropis pagal LOPL gydymo rekomendacijas skiriamas palaikomajam LOPL gydymui. Per smulkią miglą formuojanti inhaliatorių (*Respimat® Soft Mist™*) įkvėpiama tiotropio dozė nepriklauso nuo įkvėpimo pastangų. Ilgiau išsilaikantis aerosolio debesėlis supaprastina prietaiso naudojimo ir įkvėpimo koordinavimo veiksmus. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad tiotropio vartojimas per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių pacientams, sergantiems LOPL, pagerino plaučių funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, palengvino ligos paūmėjimus ir juntamą dusulį, buvo gerai toleruojamas. Lyginant tiotropio vartojimą per *HandiHaler®* inhaliatorių su *Respimat® Soft Mist™* inhaliatoriumi, pastaruoju prietaisu pasiekama geresnė įkvepiamo vaisto dalelių depozicija plaučiuose, sudaromos sąlygos su mažesne vaisto doze pasiekti laukiamą gydymo rezultatą, yra toks pat veiksmingas ir panašiai toleruojamas kaip vaistą vartojant per *HandiHaler®* [29]. Siekiant retesnių desatūracijos epizodų nakties metu, geresnės miego kokybės LOPL sergantiesiems, įvertinus klinikinę situaciją, tiotropio skyrimas per bet kurį inhaliatorių pagerina SaO<sub>2</sub> miego metu, o naudojančiams per *Respimat® Soft Mist™* inhaliatorių būna ženkliai retesni desatūracijos <90 proc. epizodai, geresni miego struktūros parametrai.

## LITERATŪRA

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2015.
2. EFA Call-to-Action on COPD for Europe. Internetinė prieiga [http://yearofthelung.org/uploads/Document/e7/WEB\\_CHEMIN\\_6876\\_1279525559.pdf](http://yearofthelung.org/uploads/Document/e7/WEB_CHEMIN_6876_1279525559.pdf);
3. Rahrison C, Girodet PO. Epidemiology of COPD. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 114, 213–221;
4. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Lietuvos pulmonologų sutarimas, 2015 m. leidimas.
5. Giraud V et al. Misuse of corticosteroid metered-dose inhaler is associated with decreased asthma stability. *Eur Respir J* 2002; 19: 246–51.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 29) redakcijoje.