

Tinkamo vaistų derinio ir tinkamo inhaliatoriaus parinkimo svarba gydant lėtinę obstrukcinę plaučių ligą

THE IMPORTANCE OF CHOOSING THE RIGHT DRUG AND RIGHT INHALER DEVICE IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos medikamentinio gydymo pagrindas yra įkvėpiamieji bronchus plečiantieji vaistai. Atlikti klinikiniai tyrimai įrodė, kad įkvėpiamieji ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (IVMB) ir ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA), derinami kartu, yra veiksmingesni nei įprasti trumpo veikimo vaistai, o jų farmakologiniai profiliai veiksmingai vienas kitą papildo. Tačiau be veiksmingo vaistų derinio labai svarbus ir tinkamo inhaliatoriaus parinkimas. Respimat® smulkią miglą formuojantis inhaliatorius – tai unikalus prietaisas, pasižymintis ypač didele vaisto dalelių depozicija net smulkiausiuose kvėpavimo takuose, palyginus su kitais prietaisais.

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, Respimat®, smulkią miglą formuojantis inhaliatorius, tiotropis, olodaterolis.
Summary. The main treatment of chronic obstructive pulmonary disease is inhaled bronchodilators. Clinical trials showed and proved long-acting anti-muscarines (LAMA) and long-acting β_2 agonists (LABA) are both more effective than regular short-acting drugs. Complementary pharmacological profiles of tiotropium and olodaterol and data from studies of double therapy showed that these medicinal products effectively supplement each other. Combined LAMA LABA therapy increases the general therapeutic benefit. However, choosing the right inhaler is very important in addition to an effective combination of drugs. Respimat® soft mist inhaler is a unique device that delivers extremely high deposition of drug particles even in the smallest airways, compared to other devices.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, Respimat®, soft mist inhaler, tiotropium, olodaterol.

IVADAS

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – tai liga, pasireiškianti dėl kvėpavimo takų pažeidimo, kurią dažniausiai sukelia įkvėpiamos žalingos dalelės arba dujos, susijusios su ilgalaikiu tabako rūkymu. Šiai ligai būdingas kosulys, skrepliavimas arba oro stygius bei nuolatinė bronchų obstrukcija, randama ir atliekant funkcinis kvėpavimo mėginis. Svarbiausia LOPL patogenezės grandis – kvėpavimo takų, ypač smulkiųjų, spindžio susiaurėjimas (obstrukcija) ir oro spūstai, sutrikdantys oro pasišalinimą iš plaučių, dėl to išsivysto hiperinfliacija, o esant fiziniam krūviui, mažėja įkvėpimo talpa, kuri sukelia dusulį bei riboja fizinį krūvį [1]. Pacientui itin svarbu parinkti ne tik adekvatų medikamentinį gydymą, bet ir jam tinkamiausią inhaliatorių, užtikrinantį veiksmingą vaisto patekimą į obstrukcijos vietą.

STABILIOS LOPL GYDYMO PRINCIPAI

Svarbiausi LOPL gydymo uždaviniai yra skirtingi ir individualūs kiekvienam pacientui, atsižvelgiant į jo būklę, tačiau esminiai išskiriami šie: metimas rūkyti (bei kitų rizikos veiksnių šalinimas), bronchų laidumo gerinimas ir bronchų sekreto šalinimo užtikrinimas,

kvėpavimo nepakankamumo korekcija (siekiant mažinti hipoksemiją ir hiperkapniją), fizinio aktyvumo didinimas bei kvėpavimo takų uždegiminių ligų prevencija. Pagrindinės vaistų grupės, skirtos stabiliai LOPL gydyti: ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (IVMB), ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA) bei įkvėpiamieji gliukokortikoidai (IGK) [2].

Pagrindinė farmakologinė vaistų grupė LOPL gydyti, rekomenduojama ir Pasaulinės lėtinės obstrukcinės plaučių ligos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD), yra bronchus plečiantieji vaistai [3]. Pagal LOPL gydymo rekomendacijas, trumpo veikimo β_2 agonistai, IVBA, IVMB, vartojami dusulio priepuolio metu arba pastoviai, pagerina plaučių funkciją ir sumažina dusulį, tačiau, vartojant IVBA ir IVMB derinį, nustatytas geresnis poveikis: veiksmingesni bei patogesni vartoti nei įprasti vienkomponenčiai vaistiniai preparatai. Ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai sumažina bronchų obstrukciją ir dusulį, taip pagerindami fizinio krūvio toleranciją, gyvenimo kokybę bei mažindami paūmėjimų riziką. IGK poveikis gali būti veiksmingas, kai yra nustatytas astmos – LOPL persidengimo fenomenas, t. y., esant dažniems neinfekcinės kilmės

Farmakoterapija

paūmėjimams ir padidėjusiam eozinofilų skaičiui. Tačiau pirmojo pasirinkimo vaistai turėtų būti ilgo veikimo bronchus plečiantieji vaistai.

Remiantis Lietuvos pulmonologų sutarimu, rekomenduojamas pakopinis LOPL gydymas, atsižvelgiant į LOPL stadiją, kuri nustatoma pagal forsuito iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 sec.*, FEV₁). Tad, atsižvelgiant į tai, LOPL gydymas pradedamas įkvėpiamoju bronchus plečiančiuoju vaistu. Kokį vaistą iš bronchus plečiančiųjų pasirinkti pacientui, yra individualu: jei yra dažnesni LOPL paūmėjimai, rekomenduojama ir teikiamas prioritetas IVMB, o vyraujant oro stygiui, sunkumui krūtinėje arba dusuliui – IVBA. Esant nepakankamam gydymo poveikiui (esant išreikštiems LOPL simptomams), svarstoma galimybė rinktis kompleksinį gydymą IVMB/IVBA deriniu. Tačiau svarbu atsižvelgti, kad veiksmingam LOPL gydymui svarbu ne tik tinkamas vaisto, bet ir inhaliatoriaus parinkimas bei taisyklingas jo naudojimas. Tai pagrindiniai aspektai, siekiant geros klinikinės ligos kontrolės bei gyvenimo kokybės pagerinimo [4].

TIOTROPIO BROMIDAS IR OLODATEROLIS

Tiotropio bromidas jau ilgą laiką yra vienas iš svarbiausių vaistų LOPL gydyti. Jis buvo pirmasis IVMB grupės vaistas, patvirtintas LOPL gydymui palaikyti. Tiotropio bromidas turi dvi skyrimo formas: Respimat® išpurškiamo tirpalo per smulkią miglą formuojantį inhaliatorių (angl. *soft mist inhaler*, SMI) arba Handi-Haler® inhaliatorių – sausųjų miltelių pavidalo. Abiem formomis vaistas vartojamas vieną kartą per parą. Tiotropio bromido veiksmingumą, skiriant vieną kartą per parą, užtikrina jo ilgesnis pusinės eliminacijos laikas, palyginus su kitais IVMB (27–45 val. po inhaliacijos, kai tuo tarpu aklidinio pusinės eliminacijos laikas – tik 2–3 val.).

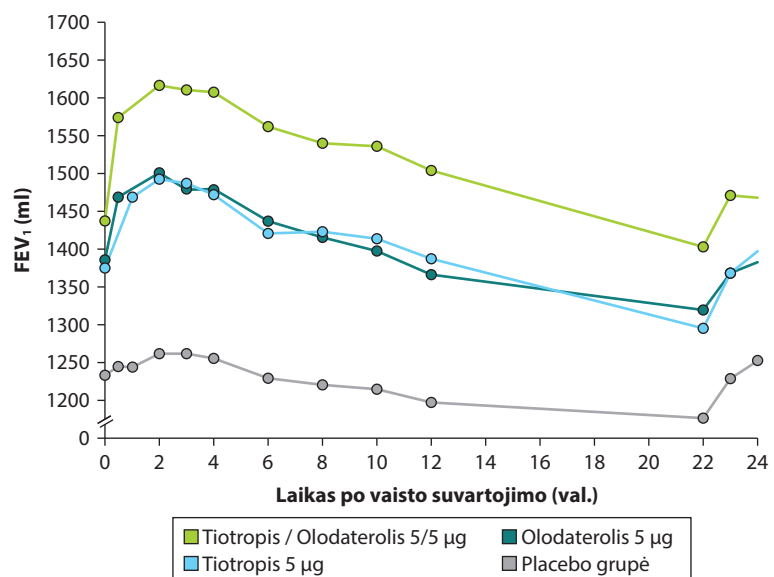
Olodaterolis – IVBA grupės vaistas, veikiantis 24 val. bei pasižymintis selektyviu poveikiu β₂ adrenoreceptoriams. Po įkvėpimo jis prisijungia prie β₂ receptorių ir juos aktyvina, nes stimuliuojama viduląstelinė adenilatciklazė (ciklinio 3,5 adenozinmonofosfato (cAMP) sintezės tarpininko fermentas). Padidėjusi cAMP koncentracija atpalaiduoja kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląsteles ir išplečia bronchus. Olodaterolio poveikis prasideda iškart ir tęsiasi ne trumpiau nei 24 val. Jo metabolizmas vyksta per kepenis, o metabolitai išskiriami su išmatomis (palyginus su tiotropiu, kurio metabolitai šalinami per inkstus). Esant inkstų nepakankamumui, dozės korekcija nenurodyta, tačiau rekomenduojama, kad pacientams, kuriems

yra sunkus inkstų pažeidimas, tiotropis arba tiotropio su olodateroliu derinys turėtų būti skiriamas atidžiau.

Taigi, kaip apžvelgta aukščiau, IVMB ir IVBA grupių vaistai veikia per skirtingus mechanizmus, tačiau, vartojami kartu, jie stiprina bronchus plečiantįjį poveikį. Siekiant iširti gydymo tiotropio ir olodaterolio deriniu per Respimat® inhaliatorių poveikį, palyginus su vienkomenčiais vaistiniais preparatais (tiotropiu arba olodateroliu), buvo parengta išplėstinė klinikinė tyrimų programa ToviTO. Šių tyrimų pagrindinis tikslas – įrodyti, kad dviejų vaistų derinys viename inhaliatoriuje yra patogesnis vartoti, padidina vaisto dalelių patekimą į smulkiuosius kvėpavimo takus, taip su mažesne vaisto doze pasiekiant geriausią gydymo poveikį (ypač naudojant smulkią miglą formuojantį inhaliatorių Respimat®). Šioje programoje dalyvavo daugiau nei 16 tūkst. pacientų, sergančių vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL, iš daugiau nei 50 šalių.

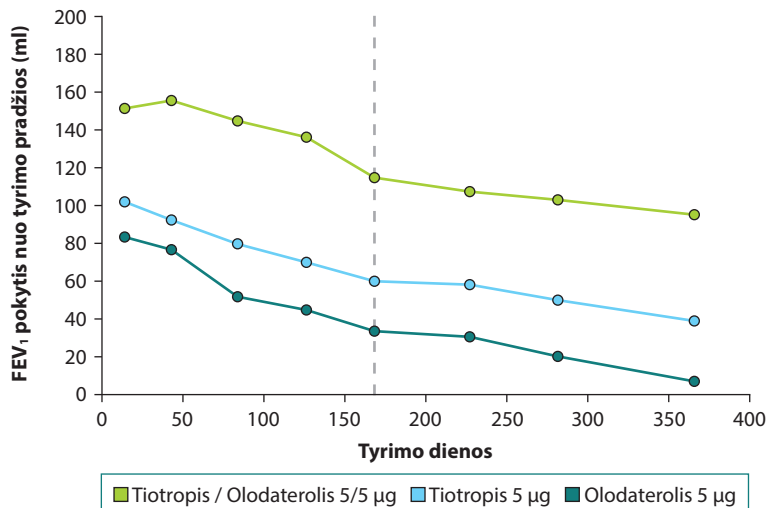
TIOTROPIO SU OLODATEROLIU VEIKSMINGUMAS IR SAUGUMO ĮVERTINIMAS KLINIKINIUIOSE TYRIMUOSE

Pirmuoju ToviTO programos klinikinio tyrimu VIVACITO siekta įvertinti 24 val. kvėpavimo funkciją asmenims, sergantiems LOPL ir vartojantiems tiotropio su olodateroliu derinį per Respimat® inhaliatorių. Šio tyrimo pagrindinis tikslas – įvertinti FEV₁ plotą po kreive (angl. *Area Under the Curve*) nuo 0 iki 24 val. (FEV₁ AUC 0–24 val.). Tiotropio ir olodaterolio 5/5 μg derinys reikšmingai padidino FEV₁ AUC 0–24 val., palyginus su monoterapija tiotropiu 5 μg bei olodateroliu 5 μg (atitinkamai – 110 ml palyginus su tiotropiu 5 μg, p<0,0001, 115 ml – su olodateroliu 5 μg, p<0,0001 ir net 280 ml – su placebo, p<0,0001) (1 pav.) [5].



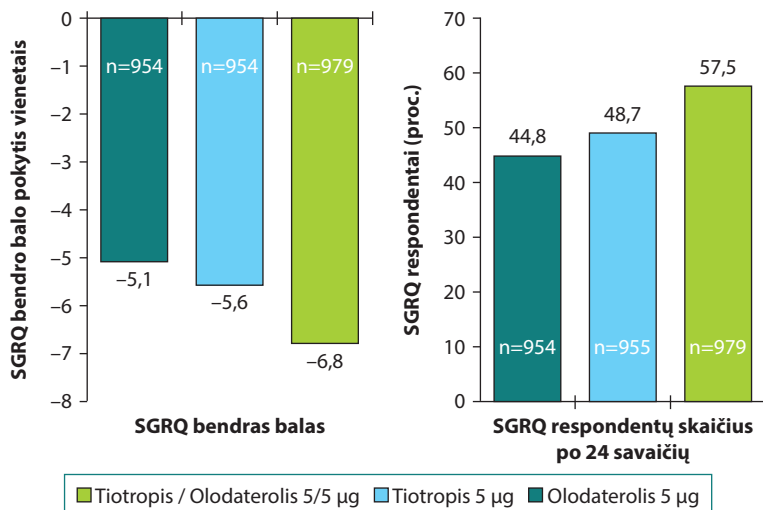
1 pav. VIVACITO klininis tyrimas. FEV₁ atsakas, vertintas praėjus 24 val. po vaisto suvartojimo

Santrumpos: FEV₁ – forsuito iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę.



2 pav. TONADO klininis tyrimas. FEV₁ pokytis nuo tyrimo pradžios per 52 savaičių gydymo laikotarpį

Santrumpos: FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmąją sekundę.



3 pav. SGRQ bendrojo balo pokytis ir procentinis respondentų skaičius po 24 savaičių

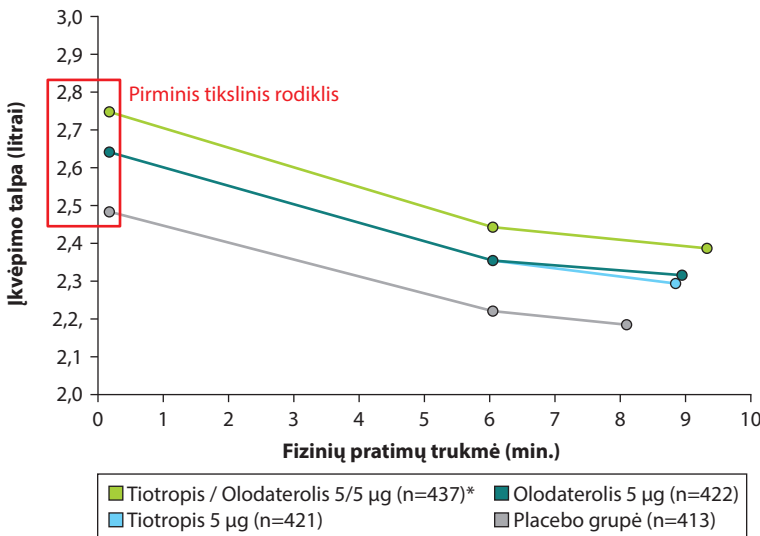
Santrumpos: SGRQ – Šv. Jurgio ligoninės kvėpavimo klausimyno (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*).

Vienas iš skaitlingiausių ToviTO programos klininių tyrimų TONADO įrodė, kad, palyginus su vienkomponentiais preparatais, tiotropis su olodateroliu užtikrina ilgalaikį ir reikšmingą plaučių funkcijos pagerėjimą. Tiotropio ir olodaterolio fiksuotų dozių derinys reikšmingai pagerino mažiausio FEV₁ (angl. *trough FEV₁* – reikšmių vidurkis atlikus matavimus 1 val. ir 10 min. prieš pirmąją tiriamo preparato dozę ir tyrimo pabaigoje) pokytį nuo tyrimo pradžios praėjus 24 sav., palyginus su vienkomponentiais vaistiniais preparatais dviejuose pakartotiniuose tyrimuose (tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg derinio grupėje (136 ml), palyginus su tiotropiu 5 µg (65 ml) ir olodateroliu 5 µg (54 ml); abiem atvejais $p < 0,0001$), šis poveikis buvo ilgalaikis ir išliko visą 52 savaičių tyrimo laikotarpį (2 pav.) [6].

Siekiant sužinoti, kaip minėti pokyčiai veikia paciento savijautą, ar jis jaučia pagerėjimą, šiuose klinikiniuose tyrimuose buvo vertinamas Šv. Jurgio kvėpavimo klausimynas (angl. *St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) po 24 sav. gydymo. Atlikus analizę, paaiškėjo, kad tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg (SGRQ 6,8 b.) grupėje pagerėjimas buvo reikšmingai didesnis nei asmenų, gydomų vien tiotropiu 5 µg (SGRQ 5,6 b.) arba vien olodateroliu 5 µg (SGRQ 5,1 b.), palyginus su duomenimis tyrimo pradžioje. Skirtumai tarp gydymo tiotropio ir olodaterolio 5/5 µg deriniu bei gydymo vienkomponentiais vaistiniais preparatais, skiriant juos atskirai, buvo statistiškai reikšmingi (kiekvienu atveju $p < 0,05$) (3 pav.).

Su fizine veikla susijęs hiperinflacijos sukeltas dusulys – vienas būdingiausių LOPL sutrikimų, ribojantis fizinio krūvio toleranciją, kasdienę veiklą, o svarbiausia – bloginantis gyvenimo kokybę. Kitu TOviTO programos klininių tyrimų MORACTO siekta ištirti tiotropio ir olodaterolio derinio veiksmingumą plaučių hiperinflacijai, matuojant įkvėpimo talpą prieš ir po fizinio krūvio bei vertinant krūvio tolerancijos pokyčius, palyginus su placebo ir vienkomponentiais vaistiniais preparatais po šešių savaičių gydymo. Tiotropio ir olodaterolio derinys sumažina plaučių hiperinflaciją, palyginus tiek su tiotropiu, tiek su olodateroliu arba placebo, bei padidina fizinio krūvio toleranciją (4 pav.) [7].

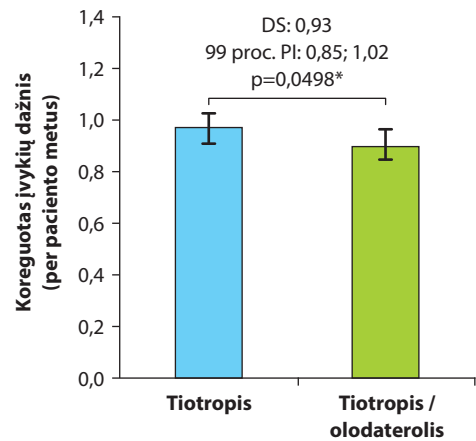
Vienas svarbiausių veiksnių, galinčių sukelti reikšmingą plaučių funkcijos pablogėjimą sergantiesiems LOPL, yra paūmėjimai. Jie blogina LOPL sergančiojo gyvenimo kokybę, spartina plaučių funkcijos blogėjimą, emfizemos progresavimą, didina hospitalizacijos dažnį ir mirštamumą [2]. Tyrimai taip pat rodo, kad, pasibaigus ligos paūmėjimui, daliai ligonių plaučių funkcija ir sveikatos būklė negrįžta į pradinį lygį, o po antro sunkaus paūmėjimo dažniausiai sparčiai blogėja. Todėl svarbi vaistinio preparato charakteristika – paūmėjimų riziką mažinantis poveikis. Daugeliu ankstesnių klininių tyrimų buvo įrodyta, kad tiotropis – itin veiksmingas mažinant vidutinio sunkumo ir sunkių LOPL paūmėjimų riziką, pvz., INVIGORATE klininiame tyrimo buvo įrodytas geresnis tiotropio poveikis metiniam paūmėjimų skaičiui, palyginus su indakateroliu (tiotropio grupėje vidutiniškai sunkių ir sunkių paūmėjimų



4 pav. MORACTO klinikinis tyrimas. Fizinio krūvio tolerancija, skiriant tiotropio ir olodaterolio derinį bei vienkomponenčius vaistinius preparatus

dažnis per 52 savaites buvo 0,61, o olodaterolio grupėje – 0,79, tai yra net 29 proc. daugiau paūmėjimų, $p < 0,0001$); taip pat SPARK tyrimo metu, gydant glikopironio / indakaterolio deriniu, nepavyko įrodyti reikšmingo paūmėjimų dažnio skirtumo, palyginus vien su tiotropiu, ir vertinant jo poveikį vidutiniams ir sunkiems (dažnio santykis (DS) – 0,90; 99 proc. pasikliautinis intervalas (PI) 0,79–1,02; $p = 0,096$) bei sunkiems paūmėjimams (DS – 1,16; 99 proc. PI 0,84–1,61; $p = 0,36$). Vykdamas klinikinių tyrimų programą TOviTO, atkreiptas dėmesys į tiotropio / olodaterolio derinio veiksmingumą, mažinant paūmėjimų dažnį, palyginus su tiotropiu. Remiantis šių duomenų analize ir buvo suprojektuotas DYNAGITO klinikinis tyrimas, kuriuo buvo siekiama įvertinti tiotropio bei tiotropio su olodateroliu derinio veiksmingumą pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, vertinant jų paūmėjimų dažnį. Vidutinio sunkumo ir sunkių paūmėjimų dažnis buvo 7 proc. mažesnis, gydant tiotropio / olodaterolio deriniu, palyginus su monoterapija tiotropiu (vidurkis – 0,93; 99 proc. PI 0,85–1,02; $p = 0,0498$), tačiau nebuvo pasiekta tikslinio 0,01 reikšmingumo lygmens pranašumui įvertinti. Pasirinkus įprastą 95 proc. reikšmingumo lygį, nustatyti reikšmingai retesni LOPL paūmėjimai. Koreguotas įvykių dažnis vidurkis per paciento metus tiotropio grupėje buvo 0,97 (PI 0,90–1,03), o tiotropio ir olodaterolio grupėje – 0,90 (PI 0,84–0,96) (5 pav.) [8].

Gydymo tiotropio ir olodaterolio deriniu tyrimai parodė pranašumą, palyginus su gydymu vienkomponenčiais vaistiniais preparatais, gerinant plaučių funkciją, mažinant simptomus, plaučių hiperinfliaciją, didinant fizinį aktyvumą bei retinant LOPL paūmėjimus.



5 pav. DYNAGITO klinikinis tyrimas. Tiotropio ir olodaterolio derinio veiksmingumas paūmėjimų dažniui

*Pirminis tikslinis rodiklis nebuvo pasiektas

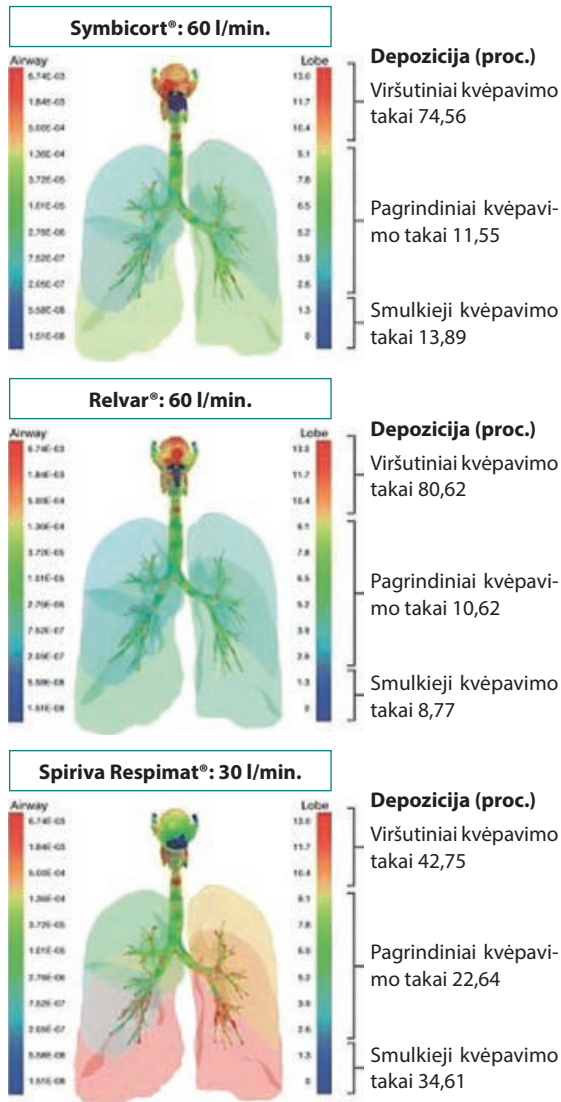
Santrumpos: DS – dažnio santykis; PI – pasikliautinis intervalas.

TINKAMO INHALIATORIAUS PARINKIMO SVARBA

Sėkmingas kvėpavimo takų ligų gydymas priklauso ir nuo vaisto patekimo į plaučius. Skirtingi inhaliatoriai pasižymi skirtingomis savybėmis, turinčiomis įtakos vaisto patekimui į plaučius ir paciento pasitenkinimui dėl paprasto naudojimo, o tai gali turėti įtakos klinikiškiems LOPL gydymo rezultatams. Respimat® SMI buvo sukurtas, siekiant užtikrinti kuo didesnę vaisto dalelių patekimą į kvėpavimo takus, ypač į smulkiuosius, sumažinti paciento pastangas bei pagerinti pasitenkinimą naudojant šį inhaliatorių. Klinikiniai tyrimai lygino Respimat® SMI su Respimat® sausųjų miltelių inhaliatoriumi (angl. *dry powder inhaler*, DPI) bei su slėgtų fiksuotų dozių inhaliatoriumi (angl. *pressurized metered-dose inhaler*, pMDI).

Obstrukcinėmis plaučių ligomis sergantiesiems suformuoti pakankamą vaisto įkvėpimo srovę yra gana sudėtinga, todėl jiems netinka DPI inhaliatoriai. Naudojant pMDI inhaliatorių, dažna problema yra nekoordinuotas ir su įkvėpimu nesuderintas pMDI inhaliatoriaus aktyvinimas, su tuo dažnai susiduria vyresnio amžiaus pacientai. Taip pat pMDI inhaliatorių trūkumas – kad didžioji vaisto dalis nusėda burnaryklėje, o giliai į plaučius, ypač į smulkiuosius kvėpavimo takus, patenka tik maža vaisto dalis. SMI inhaliatorius pasižymi unikaliu veikimo mechanizmu, dėl kurio ore dalelės išsilaiko apie šešis kartus ilgiau, palyginus su pMDI, ir tai sąlygoja padidėjusią sėkmingo įkvėpimo galimybę, pagerėjusią vaisto depoziciją plaučiuose ir sumažėjusį nusėdimą burnoje arba ryklėje [9].

Respimat® SMI inhaliatorius buvo sukurtas, atsižvelgiant į idealaus inhaliatoriaus savybes ir poreikį turėti kišenėje telpantį prietaisą, kuris galėtų generuoti vieno įkvėpimo aerozolį. Idealaus inhaliatoriaus savy-



6 pav. IVMB ir IVBA dalelių depozicija kvėpavimo takuose naudojant skirtingus inhaliatorius. Paveiksle pavaizduota skirtingų vaistų, įkvėpiamų per skirtingus inhaliatorius, depozicija to paties paciento plaučiuose.

Santrumpos: IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistai; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai.

Raudona spalva reiškia didelį vaisto dalelių atsidėjimą, mėlyna – labai negausų.

bės apima: vaisto nugabenimą ir įsisavinimą (didelė depozicija plaučiuose; nuo įkvėpimo srovės nepriklausomas aerosolio generavimas; didelė smulkiųjų dalelių (<5 μm dydžio) frakcija; lėtai generuojama vaisto dozė (per >1 sekundę); nedidelis aerosolio dalelių greitis), naudojimo patogumą (telpantis kišenėje, lengvai naudojamas, talpinantis daugiau nei 50 dozių ir turintis dozių skaitiklį) bei farmakologinių savybių užtikrinimą (neturi propelento, išskiria vienodą dozę, atsparus taršai, drėgmė nekeičia įkvėpiamojo vaisto savybių) [10].

Respimat® SMI inhaliatorius, palyginus su MDI ir DPI, turi pranašesnę vaisto depozicijos plaučiuose profilį pacientams, sergantiems astma arba LOPL. Iwanaga T. su bendraautoriais tyrimo metu, atliekant

radiologinius (vaizdinius) kvėpavimo takų matavimus, buvo nustatyta, kad šešioms pacientams, sergantiems astma, naudojant Respimat® SMI, vaisto depozicija plaučiuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose siekė atitinkamai 57,1 ir 39,7 proc. ir buvo didesnė, negu naudojant MDI arba DPI tipo inhaliatorius (atitinkamai visuose plaučiuose buvo 20,0 ir 44,3 proc.; o depozicija periferiniuose kvėpavimo takuose – 11,3 ir 29,2 proc.) (6 pav.) [11].

Respimat® SMI, palyginus su MDI ir DPI, depoziciją burnaryklėje ištyrė Ciciliani AM. *In vitro* kompiuterinio modeliavimo tyrime buvo palyginti keturi skirtingi inhaliatoriai: Respimat®, Breezhaler®, Genuair® ir Ellipta™. Šio tyrimo tikslas buvo palyginti aerosolio kaupimąsi burnaryklėje ir plaučiuose Respimat® ir kitų SMI atvejais. Vaisto dalelių kaupimosi dozė buvo vertinta modeliuojama dozė į plaučius (angl. *modeled dose to the lung*, mDTL). Pagrindinėse šio tyrimo išvadose teigiama, kad į plaučius įkvėpiama vaisto dozė per Respimat® inhaliatorių buvo didesnė (67 proc. \pm 5 proc.), palyginus su Breezhaler® (51 proc. \pm 2 proc.) arba Genuair® (42 proc. \pm 1 proc.). Taip pat įrodyta, kad, įkvėpiant per Respimat® inhaliatorių, vaistas mažiau kaupiasi burnaryklės srityje negu per Breezhaler® arba Genuair® inhaliatorius [12].

Hochrainer D. *in vitro* palyginamajame tyrime vertintas Respimat® SMI inhaliatoriaus generuojamo aerosolio greitis ir patvarumas, palyginus su hidrofluoralkano (HFA) bei chlorofluorokarbono (CFC) nešiklius turinčiais pMDI. Nustatyta, kad per Respimat® inhaliatorių įkvėpiamo aerosolio greitis yra mažiausias, t. y. 0,8 m/s (taip pat svarbu, kad vaisto dalelės yra išliekančios iki 1,5 s, o smulkiųjų dalelių frakcija sudaro net 75 proc. vaisto dozės), o CFC pMDI aerosolių greičiai siekė 5,6–8,3 m/s, HFA-sMDI aerosolių greičiai buvo 2,0–8,4 m/s. Ilgai kvėpavimo takuose išliekančios vaisto dalelės, nedidelis aerosolio greitis bei didelė smulkiųjų dalelių frakcija padeda užtikrinti, kad didžioji vaisto dalis su įkvėpimo srove pateks giliai į kvėpavimo takus, o burnoje ir ryklėje nusės tik minimalus vaisto kiekis [13].

Taip pat svarbu paminėti, kad Respimat® inhaliatoriaus privalumas yra aplinkos taršos mažinimas. Tai užtikrina naujos kartos inhaliatoriaus prietaisais, turėdamas galimybę naudoti tą patį inhaliatorių šešis kartus ilgiau (keičiant užtaisus). Vienkartinio naudojimo Respimat®, kuris neturi propelento, anglies junginių emisija yra 20 kartų mažesnė nei daugumos pMDI. O naujo kartotinio naudojimo Respimat® inhaliatoriaus anglies junginių emisija yra dar 50–63 proc. mažesnė už vienkartinio naudojimo Respimat® ir net iki 98,5 proc. mažesnė, palyginus su pMDI. Atsižvelgiant į LOPL sergančiųjų skaičių, statistika dar reikšmingesnė. Jei kiekvienas LOPL sergantis gydymui naudotų kartotinio naudojimo Respimat® inhaliatorių šešis mėn.,

Farmakoterapija

tai padėtų sutaupyti 2,51 mlrd. inhaliatorių ir leistų sumažinti CO₂ emisiją daugiau nei 17,5 mln. tonų [14].

IŠVADOS

Pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, svarbiausia parinkti ne tik tinkamą vaistą arba jo derinį, bet ir tinkamą inhaliatorių, išmokyti juo naudotis bei nuolat kontroliuoti inhaliavimo techniką. Respimat® – smulkią, patvarią ir lėtai judančią miglą formuojantis inhaliatorius, užtikrinantis itin didelę vaisto dalelių depoziciją net pačiuose smulkiausiuose kvėpavimo takuose (LOPL – smulkiųjų kvėpavimo takų liga), ypač tinka pacientams, kurių įkvėpimo srovė maža, o įkvėpimo koordinacija – bloga. Klinikiniais tyrimais įrodyta, kad tiotropio ir olodaterolio derinys greitai ir patikimai padidina bronchų laidumą, pagerina simptomų kontrolę, fizinio krūvio toleranciją, sumažina hiperinfliaciją ir paūmėjimų riziką bei reikšmingai prisideda mažinant oro taršą.

LITERATŪRA

1. Higham A, Quinn AM, Cançado JED, Singh D. The pathology of small airways disease in COPD: historical aspects and future directions. *Respir Res.* 2019; 20(1):49.
2. Danila E, Zablockis R, Miliauskas S, Malakauskas K, Bagdonas K, Biekšienė K. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos diagnostika ir gydymas. Vilnius: UAB „Vaistų žinios“; 2019. p. 27-9.
3. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019; 53(5). pii: 1900164.
4. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Ther Clin Risk Manag.* 2019; 15:461–72.
5. Beeh KM, LaForce C, Gahlemann M, Wenz A, Toorawa R, Fležar M. Randomised, double-blind, placebo-controlled crossover study to investigate different dosing regimens of olodaterol delivered via Respimat® in patients with moderate to severe persistent asthma. *Respir Res.* 2015; 16:87.
6. Buhl R, Maltais F, Abrahams R, Bjermer L, Derom E, Ferguson G, et al. Tiotropium and olodaterol fixed-dose combination versus mono-components in COPD (GOLD 2-4). *Eur Respir J.* 45(4):969–79.
7. O'Donnell DE, Casaburi R, Frith P, Kirsten A, De Sousa D, Hamilton A, et al. Effects of combined tiotropium/olodaterol on inspiratory capacity and exercise endurance in COPD. *Eur Respir J.* 2017; 49(4). pii:1601348.
8. Calverley PMA, Anzueto AR, Carter K, Grönke L, Hallmann C, Jenkins C, et al. Tiotropium and olodaterol in the prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (DYNAGITO): a doubleblind, randomised, parallel-group, active-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(5):337-44.
9. Dekhuijzen P, Vincken W, Virchow J, Roche N, Agusti A, Lavorini F, et al. Prescription of inhalers in asthma and COPD: Towards a rational, rapid and effective approach. *Respir Med.* 2013; 107(12):1817–21.
10. Iwanaga T, Tohda Y, Nakamura S, Suga Y. The Respimat® Soft Mist Inhaler: Implications of drug delivery characteristics for patients. *Clin Drug Investig.* 2019; 39(11):1021–30.
11. Iwanaga T, Kozuka T, Nakanishi J, Yamada K, Nishiyama O, Sano H, et al. Aerosol Deposition of inhaled corticosteroids/long-acting β₂-agonists in the peripheral airways of patients with asthma using functional respiratory imaging, a novel imaging technology. *Pulm Ther.* 2017; 3(1):219–31.
12. Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017; 12:1565-77.
13. Hochrainer D, Hölz H, Kreher C, Scaffidi L, Spallek M, Wachtel H. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J Aerosol Med.* 2005 Fall; 18(3):273-82.
14. Sustainable Development Unit. Pilot scheme for NHS Trusts - Recycle inhalers through the Complete the Cycle scheme. 2019. Available at: <https://www.sduhealth.org.uk/news/240/pilot-scheme-for-nhs-trusts--recycle-inhalers-through-the-complete-the-cycle-scheme>