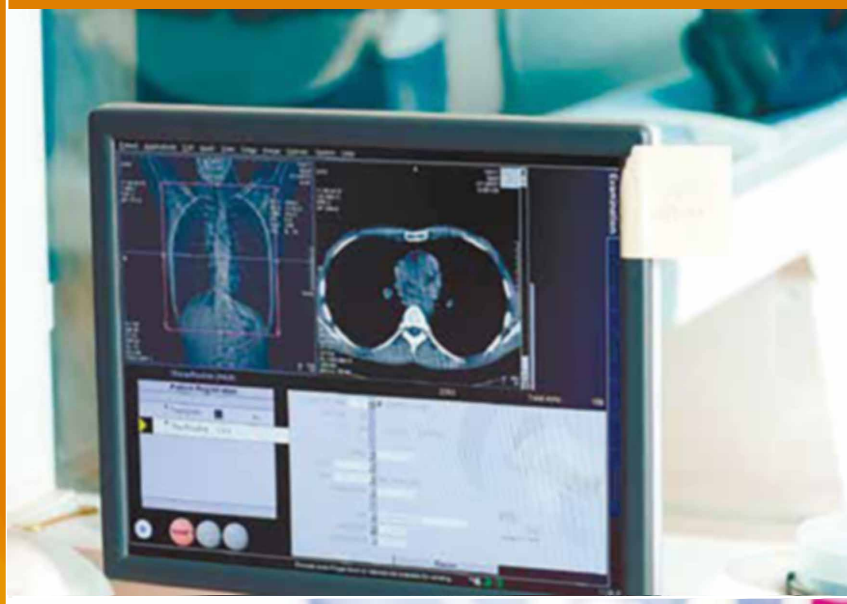
ISSN 2415-8291

Человек и Лекарство–Казахстан

Научно-практический специализированный тематический журнал



Многоцентровое неэкспериментальное проспективное исследование эффективности перехода с приема препарата Будесонид/Формотерол Турбухейлер® на прием препарата Будесонид/Формотерол Изихейлер®

Репринт

№ 11 (122), 2019

Пульмонология
Аллергология

ISSN 2415-8291
9 772415 829163

https://doi.org/10.1007/s12325-019-00940-7

Многоцентровое неэкспериментальное проспективное исследование эффективности перехода с приема препарата Будесонид/Формотерол Турбухейлер® на прием препарата Будесонид/Формотерол Изихейлер®

Йорген Зюк[1,2,3], Инес Винге[4], Микаэль Зёрберг[5], Микко Вахтеристо[6], Паула Рютиле[7]
[1] Кафедра нейробиологии, медицинских наук и общества, Каролинский институт, Стокгольм, Швеция
[2] Академический центр первичной медицинской помощи, Стокгольм, Швеция
[3] Департамент женского и детского здоровья, Уппсальский университет, Уппсала, Швеция
[4] Отделение астмы, аллергий и болезней легких, госпиталь Лидингё, Лидингё, Швеция
[5] Компания «Orion Pharma», Соллентуна, Швеция
[6] Корпорация «Orion», компания «Orion Pharma», Куопио, Финляндия
[7] Корпорация «Orion», компания «Orion Pharma», Эспо, Финляндия

Введение. В условиях реальной клинической практики астма остается плохо контролируемым заболеванием, оказывающим значительное влияние на качество жизни пациентов. Препарат Будесонид/Формотерол (Б/Ф) Изихейлер® продемонстрировал аналогичное препарату Будесонид/Формотерол (Б/Ф) Турбухейлер® постоянство дозы, терапевтическую эквивалентность и эквивалентную бронхолитическую эффективность, однако до настоящего времени не появилось реальных сравнений опыта пациентов, перешедших с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®.

Методы. Основная цель данного проводимого в условиях реальной клинической практики неинтервенционного неэкспериментального исследования заключается в том, чтобы продемонстрировать сохранение степени контроля симптомов астмы при переходе взрослых пациентов с персистирующей астмой, наблюдающихся в учреждениях первичной медицинской помощи Швеции, с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®. При первом посещении были зарегистрированы первичные демографические данные и ожидаемые результаты, после чего подходящие для участия в исследовании пациенты были переведены на прием препарата Б/Ф Изихейлер®. Исследование предполагало контрольное посещение (второе посещение) и итоговый осмотр (третье посещение) по истечению 12 недель. Степень контроля симптомов астмы оценивалась путем проведения Теста по контролю над астмой (АСТ-тест). Был составлен мини-опросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой (AQLQ-опросник) и разработан тест функции легких, а участники исследования и исследователи заполняли вопросники, отвечая на вопросы, касающиеся удобства использования и обучения.

Результаты. В группу пациентов, проходящих лечение, всего было включено 117 пациентов; 81 (64,8%) из них – женщины. При третьем посещении препарат Б/Ф Изихейлер® продемонстрировал не меньшую результативность, чем препарат Б/Ф Турбухейлер®; среднее различие в изменении относительно результатов изначально проведенного АСТ-теста было статистически значимым (19,0 и 20,8 соответственно; $p<0,0001$) и для препарата Б/Ф Изихейлер® соответствовало критериям отсутствия меньшей эффективности, превышая на 1,5 балла аналогичный показатель контрольного продукта. На момент включения в исследование астма хорошо контролировалась у 62 (53,0%) пациентов, а при третьем посещении число таких пациентов увеличилось до 83 (70,9%). После лечения препаратом Б/Ф Изихейлер® у пациентов было отмечено статистически значимое улучшение состояния, подтверждавшееся баллами, полученными в результате заполнения мини-AQLQ-опросника, при этом функция легких оставалась стабильной на протяжении всего периода лечения. Правила приема препарата Б/Ф Изихейлер® оказались легкими для усвоения, равно как и способ приготовления препарата к приему.

Вывод. **Данное проводимое в условиях реальной клинической практики неинтервенционное неэкспериментальное исследование с участием взрослых пациентов, больных персистирующей астмой, демонстрирует равную или более высокую степень контроля симптомов заболевания при переходе с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®. Дополнительное исследование с непосредственным сопоставлением вариантов лечения могло бы помочь достичь более глубокого понимания преимуществ перехода с одного ингалятора на другой.**

Ключевые слова: астма, *контроль симптомов астмы, техника ингаляции, выбор ингалятора, переход с одного ингалятора на другой, Будесонид/Формотерол Турбухейлер®, Будесонид/Формотерол Изихейлер®.*
Финансирование: Корпорация «Orion», компания «Orion Pharma».

Введение

Астма является распространенным хроническим заболеванием дыхательных путей, которое характеризуется хроническим воспалением дыхательных путей и сопровождается их гиперчувствительностью. Согласно информации Глобальной инициативы по бронхиальной астме (организация GINA) данное заболевание является широко распространенным недугом, от которого страдают 1–16% населения в разных странах мира [1]. В конце двадцатого века, даже после признания возросшей осведомлённости о заболевании и его диагностике, степень распространенности и уровень заболеваемости астмой увеличились во многих регионах мира [2, 3]. По результатам проведенного в 2009 году в Западной Швеции исследования распространенность диагностированной терапевтами астмы была оценена в 8,3%, что делает ее одним из самых распространенных заболеваний в Швеции [4].

Хотя клинические исследования и показывают, что контроль симптомов астмы может быть обеспечен, в реальной клинической практике данное заболевание все еще является плохо контролируемым и во многих странах продолжает оставаться угрозой здоровью общества [5, 6]. На самом деле, несмотря на наличие устоявшихся протоколов лечения [1], многие пациенты, больные астмой, все еще испытывают стойкие симптомы плохо контролируемого заболевания [7, 8], которые зачастую возникают при обострениях бронхиальной астмы [9]. В Швеции пациенты с частыми обострениями астмы обычно относятся к возрастной категории пожилых людей, в большинстве случаев являются женщинами и имеют высокую распространенность сопутствующих заболеваний; недавние выводы Янсона и соавт. дают основания полагать, что в шведской системе здравоохранения необходимо осуществить определенные улучшения для более оптимального управления симптомами астмы в данных подгруппах пациентов [10]. В целом, клиническая реальность такова, что астма плохо контролируется у значительного количества пациентов, накладывая определенные ограничения на образ жизни, создавая определенные психологические и социальные последствия и значительным образом ухудшая качество жизни пациентов [9, 11, 12].

Ингаляция рекомендуется как основной путь введения лекарственного средства, используемого для лечения астмы [11]. Однако, на эффективности вдыхаемого лекарственного средства могут негативно сказываться такие факторы, как возраст, пол, степень обученности, техника ингаляции, тип используемого ингалятора и многие другие факторы [13, 14]. Имеется множество документальных подтверждений того, что использование недостаточно оптимальной техники ингаляции может иметь клинические последствия, воздействуя на эффективность лечения и последующий контроль симптомов заболевания [15].

Препарат Буфомикс Изихейлер® (производства компании «Orion Pharma», Эспо, Финляндия) – это многоразовый ингалятор сухого порошка, одобренный в нескольких европейских странах для комбинированного введения будесонида и формотерола для лечения астмы у взрослых и подростков (от 12 до 17 лет) [16, 17]; лекарственная форма мягкого действия (80/4,5 мкг) также одобрена в Швеции для приема детьми возрастом с 6 лет [18]. Комбинированная терапия будесонидом (вдыхаемым кортикостероидом) и формотерол фумаратом (β_2-адренергическим агонистом пролонгированного действия) (Б/Ф) продемонстрировала аддитивный эффект в облегчении симптомов астмы [19]. Препарат Б/Ф Изихейлер® в сопоставлении с препаратом Симбикорт Турбухейлер® (производства компании «AstraZeneca», Кембридж, Великобритания) продемонстрировал сходное постоянство дозы при клинически значимых скоростях потока воздуха при дыхании [20]. В данном исследовании использовались значения скорости потока воздуха, зафиксированные у пациентов с астмой и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) Мальмбергом и соавт., сообщившими о сходной с препаратом Турбухейлер® зависимости скорости потока в лабораторных условиях [21]. Терапевтическая эквивалентность и эквивалентная бронхорасширяющая эффективность двух ингаляторов также были рассмотрены в фармакокинетических исследованиях и исследованиях корреляционного моделирования в лабораторных условиях на живых организмах [22], в то время как эквивалентная бронхорасширяющая эффективность была также продемонстрирована в рандомизированном однодозовом 4-периодном перекрестном исследовании [23]. Реальная клиническая эффективность препарата Б/Ф Изихейлер® в лечении астмы у взрослых амбулаторных пациентов в повседневной клинической практике была также

подтверждена нерандомизированными открытыми несравнительными исследованиями, проведенными в Польше и Венгрии [24, 25]. Тем не менее, пока что не было проведено исследований со стратификацией по предыдущему лечению, а, следовательно, нет реальных сравнений по исследуемой категории пациентов, которые перешли с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®.

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что пациенты с астмой и терапевты в шведской общей медицинской практике неохотно переходят на другой ингалятор сухого порошка [26]; в отчете по результатам исследования Экберг-Янссона и соавт. сообщается, что переход на использование другого ингалятора, в особенности без получения первичной консультации терапевта, сопровождался снижением степени контроля симптомов астмы, приводившим к более высокой частоте обострений и более частым амбулаторным посещениям медицинского учреждения, по сравнению со случаями, когда используемый ингалятор не менялся. Результаты рандомизированных контролируемых исследований не могут предсказать значимость перехода пациентов на использование другого ингалятора в реальной клинической практике, где на эффективность могут влиять техника ингаляции и характеристики ингалятора [27]. Кроме того, удовлетворение пациента и терапевта использованием ингалятора является важным фактором, определяющим соблюдение режима лечения и его результаты. Следовательно, существует необходимость в проводимых в условиях реальной клинической практики исследованиях с участием пациентов, больных астмой, которые были бы посвящены сопоставлению различных ингаляторов с точки зрения простоты их использования, времени, необходимого для обучения технике ингаляции, приемки и предпочтений пациента или врача.

Описываемое исследование было проведено в условиях реальной клинической практики в семи центрах первичной медицинской помощи в Швеции. Цель состояла в том, чтобы оценить, сохраняется ли степень контроля симптомов астмы (т.е. не снижается ли она) после перехода с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®.

МЕТОДЫ

Участники исследования

Пациенты с персистирующей астмой были включены в описываемое многоцентровое неинтервенционное несравнительное проспективное неэкспериментальное исследование, проведенное в Швеции. В исследование были включены взрослые пациенты, разговаривающие на шведском языке, которым ранее был поставлен диагноз астмы (согласно терапевтическим рекомендациям), и которые регулярно принимали препарат Б/Ф Турбухейлер® в течение не менее 6 месяцев. Пациенты исключались из исследования, если они участвовали в каком-либо другом исследовании, проявляли гиперчувствительность к любому ингредиенту вдыхаемого препарата, оказывались беременными или кормили грудью. Пациенты с нестабильной формой астмы (в случае более чем трёх периодов приема пероральных стероидов в течение прошлого года или госпитализации из-за обострения астмы за последние 6 месяцев) также были исключены из исследования. Кроме того, пациенты с выявленной аллергией на пыльцу были исключены из участия в исследовании в течение сезона цветения растений в Швеции.

Пациенты были набраны для участия в исследовании после подтверждения того, что организатор исследования планирует следовать местным перечням целевых рекомендаций, согласно которым рекомендуется прием препарата Б/Ф Изихейлер®. На этом этапе пациентам был задан вопрос, желают ли они поучаствовать в исследовании и перейти с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®.

Процедуры и лекарственные средства, использованные при проведении исследования

Описываемое открытое проспективное исследование было проведено в условиях реальной клинической практики в семи центрах первичной медицинской помощи в центре и на юге Швеции, осмотры в ходе исследования проводились во время визитов пациентов к врачу или медсестре. Это неинтервенционное несравнительное неэкспериментальное исследование проводилось в период с 21 декабря 2015 года по 9 декабря 2017 года.

Основная цель заключалась в том, чтобы продемонстрировать сохранение степени контроля симптомов астмы при переходе с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® 160/4,5 мкг или ингаляции 320/9,0 мкг на прием препарата Б/Ф Изихейлер® 160/4,5 мкг или ингаляции 320/9,0 мкг. Вторичные задачи исследования заключались в том, чтобы показать, что переход с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер® может быть осуществлен без ухудшения качества жизни в связи с проявлениями бронхиальной астмы или ухудшения функции легких (по результатам спирометрии). Еще одна цель заключалась в том, чтобы изучить, были ли какие-либо различия в восприятии простоты использования двух ингаляторов, а также в том, чтобы оценить требования к обучению правилам использования препарата Б/Ф Изихейлер®.

Исследование проводилось в соответствии с европейскими правилами проведения неинтервенционных неэкспериментальных исследований, стандартами Международного совета по гармонизации, стандартами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларацией. Протокол исследования был одобрен Региональным этическим комитетом Стокгольма до его начала. Перед включением в исследование все пациенты дали письменное информированное согласие.

Таблица 1. **График посещений и оценки**

Оценка	Первое посещение (исходное) До перехода/начало исследования	Второе посещение (контрольное) Вторая неделя (+ 1 неделя)	Третье посещение (конец исследования) 12 неделя (+ 2 недели)[a]
Информированное согласие	X		
Критерии включения/исключения	X		
Демографические сведения	X		
Сопутствующие лекарственные препараты	X		
Курение	X		
Опросник пациента	X[b]	X[c]	X[c]
Оценка того, как пациент обращается с ингалятором и его техники ингаляции	X[b]	X[c]	X[c]
Оценка врача-терапевта/медсестры на предмет их обученности правилам использования ингалятора	X[c]	X[c]	X[c]
Тест по контролю над астмой	X[b]		X[c]
Мини-AQLQ-опросник	X[b]		X[c]
Спирометрия	X[b]		X[c]
Побочные эффекты		X[c]	X[c]

AQLQ-опросник (опросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой), Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат
[a] Или исключение из участия в исследовании на раннем этапе;
[b] Оценка препарата Б/Ф Турбухейлер®;
[c] Оценка препарата Б/Ф Изихейлер®.

План клинического исследования

Все подходящие для участия в исследовании пациенты использовали препарат Б/Ф Турбухейлер® на протяжении по меньшей мере 6 месяцев в начале исследования (первое посещение). Участники перешли с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер® (производства компании «Orion Pharma», Финляндия) 160/4,5 мкг или ингаляции 320/9 мкг, дозированной ингалятором сухого порошка. Во время исследования каждый пациент согласно предписанию врача, принимал свое лекарство от астмы в той же дозе, что и до начала исследования.

График посещений и оценки состояния представлен в таблице 1. При первом посещении набиравшие пациентов для исследования врачи-терапевты фиксировали демографические данные пациентов, а также отмечали, курят ли они. Участвующие в исследовании медсестры/врачи-терапевты обучали пациентов тому, как обращаться с ингалятором, в соответствии с кратким описанием характеристик продукта. Во время этого же посещения также выполнялась оценка состояния здоровья пациентов по результатам спирометрии, оценка контроля симптомов астмы и оценка качества жизни в виду проявлений бронхиальной астмы. Исследование предусматривало еще два посещения; примерно через 2 недели медсестра проверяла, как пациенты обращаются с ингалятором, а также проверяла технику ингаляции после перехода на прием препарата Б/Ф Изихейлер®. Во время итогового осмотра, проводимого спустя 12±2 недели, врач-терапевт или медсестра оценивали изменения относительно исходного уровня по всем конечным критериям оценки и баллам. Все измерения были оценены по разнице между исходным состоянием (первое посещение) и состоянием во время третьего посещения. Документация велась участвующим в исследовании врачом-терапевтом или медсестрой с использованием стандартизированных пронумерованных форм отчетов.

Основные конечные критерии оценки

Основным конечным критерием оценки являлось сохранение степени контроля симптомов астмы после перехода с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®. Степень контроля симптомов астмы оценивалась во время первого и третьего посещений путем проведения ACT-теста (компании «QualityMetric», Линкольн, Род-Айленд, США) [28]. ACT-тест – это опросник для самооценки, состоящий из пяти пунктов, предназначенных для оценки степени контроля симптомов астмы по наблюдающемуся снижению активности, возникновению отдышки, ночных симптомов, использованию лекарственных средств экстренного действия и субъективному восприятию степени контроля симптомов астмы. Значение установленного в ходе исследования минимального клинически значимого различия (MCID) составило 3 [29]. Степень контроля симптомов астмы в соответствии с рекомендациями Глобальной ини-

циативы по борьбе с бронхиальной астмой (2018) классифицировалась на очень слабый контроль (АСТ ≤15), недостаточный контроль (АСТ 16–19) и достаточный контроль (АСТ >20) [1].

Второстепенные конечные критерии оценки

Второстепенными конечными критериями оценки являлись качество жизни, связанное с проявлениями бронхиальной астмы, функция легких и восприятие/предпочтение в выборе ингалятора среди пациентов и исследователей.

Качество жизни с учетом проявлений астмы

Изменения качества жизни, связанные с проявлениями бронхиальной астмы, оценивались путем заполнения пациентом мини-опросника оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой (мини-AQLQ-опросника) [30]. Данный опросник содержит 15 вопросов, касающихся тех же аспектов, которые освещены и в исходном AQLQ-опроснике (симптомы, действия, эмоции и окружение), и для его заполнения потребуется 3–4 минуты. Мини-AQLQ-опросник характеризуется очень высокой степенью надежности, перекрестной достоверностью, обеспечением быстрой обратной связи и сохранением актуальности результатов в долгосрочной перспективе. Более высокие оценки означают меньшую степень ухудшения (более высокое качество жизни), а общий балл по мини-AQLQ-опроснику ниже 4 указывает на очень ограниченный уровень качества жизни из-за проявлений астмы; минимальное клинически значимое различие – это среднее изменение в баллах, составляющее более 0,5.

Тесты на проверку функции легких

Спирометрия проводилась в условиях реальной клинической практики в Швеции и включала в себя оценку состояния до ингаляции бронхолитика [31] в соответствии с рекомендациями по стандартизации, разработанными Американским обществом специалистов в области торакальной медицины/Европейским обществом специалистов по дыхательной системе [32]. В ходе исследования были собраны значения объема форсированного выдоха за 1 секунду (FEV_1) и данные форсированной жизненной ёмкости легких (FVC). Функция легких также была выражена через прогнозируемый в норме показатель FEV_1% и прогнозируемый в норме показатель FVC%.

Анкета по обучению правилам приема и использования

Для оценки простоты обучения правилам приема и использования препаратов Б/Ф Турбухейлер® и Б/Ф Изихейлер® в повседневной жизни, пациенты получили опросник [33] с односложными вопросами, предполагающими ответы по 6-балльной шкале (1–6, от крайней легкости до слишком высокой сложности, соответственно), целью которых является оценка использования пациентами ингалятора и сложности инструкции по применению. Данный опросник для самооценки (Дополнительная таблица 1) заполнялся во время всех посещений и касался приема обоих препаратов – как Б/Ф Турбухейлер®, (первое посещение) так и Б/Ф Изихейлер® (второе и третье посещения). Участвующие в исследовании врач-терапевт или медсестра также оценивали простоту обучения использованию препарата Б/Ф Изихейлер® (первое посещение) и успех пациента в изучении того, как использовать ингалятор (второе и третье посещения).

Безопасность

Побочные эффекты (AEs) и серьезные побочные эффекты оценивались и документировались в форме отдельных отчетов с момента включения в исследование (момента подписания информированного согласия) до тех пор, пока пациент не покинул исследование или совершил итоговое посещение в рамках завершения исследования. Исследователь должен фиксировать в отчетах, может ли быть установлена обоснованная причинно-следственная связь между приемом препарата (да/нет) и каждым зарегистрированным побочным эффектом.

Статистический анализ

Объемы выборки

По оценочным данным численность выборки должна составить 155 подлежащих оценке пациентов для обеспечения статистической мощности в 90% при уровне значимости в 0,05 (учитывая ожидаемый 15% коэффициент отсева) при проведении двустороннего теста подтверждения не меньшей эффективности препарата. Предложенный размер выборки был основан на предположении о том, что после перехода с приема одного препарата на прием другого балл по АСТ-тесту снизится не более чем на 0,5. Предполагаемое стандартное отклонение по АСТ-тесту составляло 3,5, и предполагалась 0,5-балльная корреляция баллов по АСТ-тесту между первичным и последним посещениями.

Анализ основных и второстепенных конечных критериев оценки

Все анализы выполнялись для пациентов, проходящих лечение, включая тех, кто записался на третье посещение и совершил его. Данные приводились в описательной форме с использованием значений среднего и стандартного отклонения, минимального и максимального квартилей в процентах или средних значений с 95% доверительными интервалами.

Нулевая гипотеза состояла в том, что переход с приема препарата Турбухейлер® на прием препарата Изихейлер® понижает балл по АСТ-тесту, а альтернативная гипотеза заключается в том, что переход с приема препарата Турбухейлер® на прием препарата Изихейлер® клинически значимо не ухудшает балл по АСТ-тесту, т.е. отмечается не меньшая эффективность препарата. Для основных конечных критериев оценки статус сохранения эффективности достигался тогда, когда среднее изменение относительно первичного балла по АСТ-тесту спустя 12 недель лечения составило более 1,5 баллов (<50% значения минимального клини-

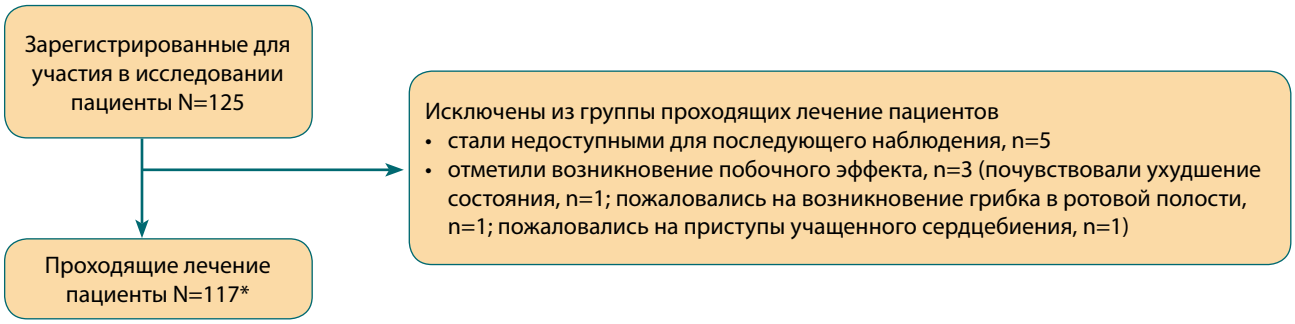


Рисунок 1. *Распределение пациентов.*
** Включая трех пациентов, у которых третье посещение состоялось менее чем через 12 недель после первого посещения*

чески значимого различия) [29]. Смешанная линейная модель была использована для сопоставления изменения относительно первичного балла по АСТ-тесту; значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

Анализ по результатам заполнения мини-AQLQ-опросника проводился аналогично анализу первичной переменной. Изменение относительно исходных значений спирометрии было проверено на статистическую разницу, результаты будут сообщены с оценкой среднего и 95% доверительными интервалами. Такие оценки были также проанализированы с использованием смешанной линейной модели.

Все статистические анализы были выполнены с использованием статистической системы анализа для Windows, версия 9.4.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Социально-демографический портрет пациентов и исходные характеристики

В целом, в исследование были включены 125 пациентов, пять из которых стали недоступными для последующего наблюдения, а трое прекратили участие в исследовании после возникновения побочного эффекта. Таким образом, 117 пациентов совершили третье посещение и сформировали проходящую лечение группу; в эту группу вошли три пациента, у которых третье посещение состоялось менее чем через 12 недель после первого посещения (рисунок 1). Распределение зарегистрированных для участия в исследование пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 2. Средний возраст зарегистрированных пациентов составил 53,4±16,5 лет. Большинство пациентов являлись женщинами (n=81; 64,8%) со средним образованием или более высоким уровнем образования (n=112; 89,6%). Всего пять из включенных в исследование пациентов (4,3%) являлись активными курильщиками. Средний балл по АСТ-тесту составил 19,0±3,9; в начале исследования 58 (46,4%) из 125 участников исследования страдали плохо контролируемой астмой (балл по АСТ-тесту <20).

Таблица 2. **Социально-демографический портрет и исходные характеристики зарегистрированных для участия в исследовании пациентов (n=125)**

Возраст (кол-во лет), среднее значение (SD)	53,4 (16,5)
Пол (женский), n (%)	81 (64,8)
Высота (см), среднее значение (SD)	171,8 (9,9)
Вес (кг), среднее значение (SD)	81,3 (16,4)
Образование, n (%)	
Начальная школа	13 (10,4)
Среднее образование	54 (43,2)
Высшее образование (степень в университете или колледже)	58 (46,4)
Курение, n (%)	
Пациент курит в настоящее время	5 (4,3)
Пациент курил ранее[a]	40 (34,8)
Пациент никогда не курил[a]	70 (60,9)
HRQoL, среднее значение (SD), мини-AQLQ-опросник	5,4 (1,0)
Контроль симптомов астмы	
Балл по АСТ-тесту, среднее значение (SD)	19,0 (3,9)
Функция легких, среднее значение (SD)[b]	
FEV_1 (л)	2,7 (0,8)
FEV_1% прогнозируемое значение	85,2 (13,6)
FVC	3,6 (1,1)

АСТ-тест – тест по контролю над астмой; AQLQ – опросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой; FEV_1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; FVC – форсированная жизненная ёмкость; HRQoL – качество жизни, связанное со здоровьем; SD – стандартное отклонение.
[a] Данные по n=110;
[b] Данные по n=124.

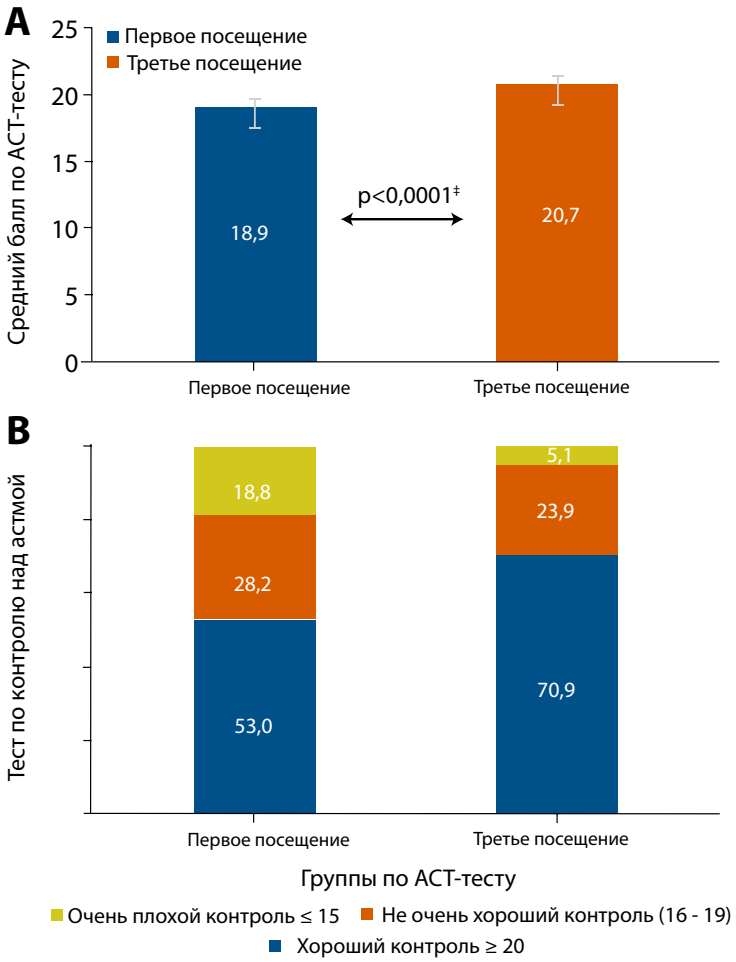


Рисунок 2. *Средние баллы по АСТ-тесту* (a) и категории контроля симптомов астмы†, определенные (b) для исходного состояния (первое посещение) и состояния при третьем посещении (получающие лечение пациенты; n=117)*

* Данные представлены в виде среднего (95% доверительный интервал);

† Категории, определенные в соответствии с руководящими принципами GINA 2018 года (1);

‡ Значение P относится к смешанной линейной модели изменения от исходного состояния (первое посещение) до состояния при третьем посещении (12-я неделя лечения). Эффективность лечения препаратами Б/Ф Турбухейлер® и Б/Ф Изихейлер® оценивалась при первом и третьем посещении соответственно.

АСТ-тест – тест по контролю над астмой; ANOVA – дисперсионный анализ; GINA – Глобальная инициатива по борьбе с бронхиальной астмой; Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат.

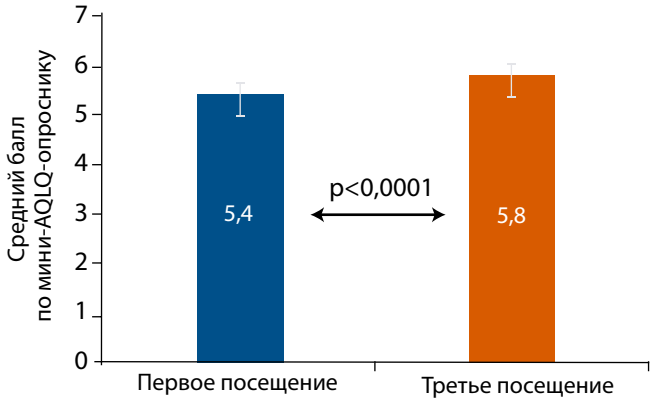


Рисунок 3. *Оценка комбинированной терапии фиксированной дозой будесонида/формотерол фумарата по изменению качества жизни у пациентов с астмой (получающие лечение пациенты; n=117)*

Основные конечные критерии: не меньшая эффективность препарата Б/Ф Изихейлер® по сравнению с препаратом Б/Ф Турбухейлер®

Средняя разница в результатах лечения по сравнению с исходным баллом по АСТ-тесту (1,8 балла) за 12-недельный период лечения составила более 50% значения минимального клинически значимого различия (рисунок 2a, дополнительная таблица 2), при этом для препарата Б/Ф Изихейлер® значение оказалось статистически существенно более высоким по сравнению со значением для контрольного продукта, препарата Б/Ф Турбухейлер® (18,9 по сравнению с 20,7 соответственно; p<0,0001). Таким образом, препарат Б/Ф Изихейлер® соответствовал критерию отсутствия меньшей эффективности, имея балл по АСТ-тесту выше 1,5 в сопоставлении с контрольным продуктом. В целом, астма хорошо контролировалась у 62 (53,0%) из 117 пациентов в группе, получавшей лечение в начале исследования, и уже на этапе третьего посещения число пациентов с хорошо контролируемой астмой увеличилось до 83 (70,9%), при этом увеличение количества таких пациентов от первого (исходное состояние) до третьего посещения составило 17,9% (рисунок 2b).

ВТОРОСТЕПЕННЫЕ КОНЕЧНЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ

Анализ изменений в качестве жизни по данным заполненного мини–AQLQ–опросника

При сопоставлении с исходным состоянием при первом посещении пациенты испытывали статистически значимое улучшение, проявляющееся в балле по мини-AQLQ-опроснику, заполненному спустя 12 недель после начала лечения препаратом Б/Ф Изихейлер®. Из 117 пациентов в получавшей лечение группе, 54 пациента (46,2%) практически не испытывали никаких ограничений из-за астмы (балл по мини-AQLQ-опроснику ≥6) на момент третьего посещения по сравнению с 39 пациентами (33,3%) в начале исследования. Среднее изменение показателя по мини-AQLQ-опроснику между исходным состоянием и состоянием на момент третьего посещения составило 0,4 (p<0,0001) (рисунок 3).

Данные представлены в виде среднего (95% доверительный интервал). Значение P относится к смешанной линейной модели изменения от исходного состояния (первое посещение) до состояния при третьем посещении (12-я неделя лечения). Эффективность лечения препаратами Б/Ф Турбухейлер® и Б/Ф Изихейлер® оценивалась при первом и третьем посещении соответственно. ANOVA – дисперсионный анализ; AQLQ – опросник оценки качества жизни у больных бронхиальной астмой; Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат; QoL – качество жизни.

Спирометрия

Параметры функции легких оставались стабильными на протяжении всего периода лечения. Значения FEV_1, FVC и все прогнозируемые процентные значения для состояния при первом и при третьем посещении были одинаковыми; все различия были незначительными (рисунок 4).

Мнения врача-терапевта/медсестры и пациента относительно использования препарата Б/Ф Изихейлер®

Исходя из данных, собранных путем обработки опросников, которые были заполнены врачами-терапевтами и пациентами, препарат Б/Ф Изихейлер® является простым в освоении и подготовке к применению. При третьем посещении спустя 12 недель с момента начала приема препарата Б/Ф Изихейлер® 80,2% пациентов ответили, что им было легко обучиться правилам приема препарата Б/Ф Изихейлер® (рисунок 5a). Аналогичным образом, при третьем посещении 80,2% пациентов сообщили о том, что препарат Б/Ф Изихейлер® легко подготавливать к приему; в то время как при первом посещении меньшее количество пациентов (70,1%) считали препарат Б/Ф Турбухейлер® легким в подготовке к приему (рисунок 5b).

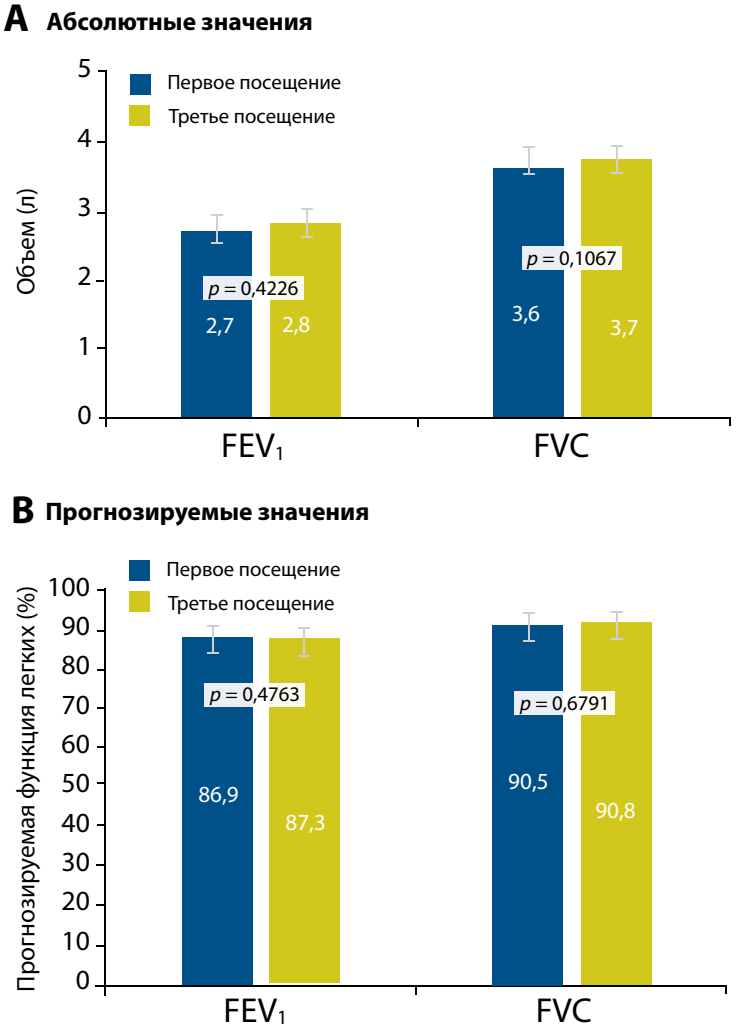


Рисунок 4. *Оценка функции легких у пациентов с астмой спустя 12 недель с момента начала лечения препаратом Б/Ф Изихейлер® (получающие лечение пациенты; n=117)*

Данные представлены в виде среднего (95% доверительный интервал). Значение P относится к смешанной линейной модели изменения от исходного состояния (первое посещение) до состояния при третьем посещении (12-я неделя лечения). Эффективность лечения препаратами Б/Ф Турбухейлер® и Б/Ф Изихейлер® оценивалась при первом и третьем посещении соответственно. Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат; FEV_1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду; FVC – форсированная жизненная ёмкость.

Мнения участвующих в исследовании врачей-терапевтов/медсестер относительно приема препарата Б/Ф Изихейлер® соответствуют опыту пациентов. На момент первого посещения большинству пациентов (n=95; 81,9%) потребовалось менее 5 минут для того, чтобы научиться принимать препарат Б/Ф Изихейлер®, и только 22 пациентам (19,0%) потребовалось повторно пройти обучение (таблица 3). К моменту третьего посещения по мнению исследователей 111 пациентов (96,5%) могли без каких-либо сложностей принимать препарат Б/Ф Изихейлер®. Кроме того, хорошая или очень хорошая интеграция препарата Б/Ф Изихейлер® была признана у 105 пациентов (91,3%). Согласно оценке исследователей, почти три четверти пациентов продемонстрировали хорошее или очень хорошее выполнение правил приема препарата Б/Ф Изихейлер® (таблица 3).

Безопасность

В отчете по исследованию сообщалось о возникновении побочных эффектов у трех пациентов, перешедших на прием препарата Б/Ф Изихейлер®, в результате которых пациенты прекратили лечение.

Зарегистрированными побочными эффектами стали ухудшение самочувствия, возникновение грибка в ротовой полости и учащенное сердцебиение.

Пациенты оценивали легкость изучения различных аспектов использования в повседневной жизни препаратов Б/Ф Турбухейлер® (первое посещение) и Б/Ф Изихейлер® (второе и третье посещения) путем заполнения опросника с однозначными вопросами, предполагающими проставление балла по шкале от 1 (очень легко) до 6 (очень сложно) [33]. Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты описываемого проводимого в условиях реальной клинической практики неинтервенционного несравнительного исследования перехода пациентов с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер® продемонстрировали, что препарат Б/Ф Изихейлер® в сравнении с препаратом Б/Ф Турбухейлер® обладает не меньшей эффективностью при приеме пациентами с астмой. Полученные результаты продемонстрировали, что у большинства пациентов, получавших лечение препаратом Б/Ф Изихейлер® на протяжении 12 недель, наблюдался хороший или полный контроль симптомов астмы (балл по АСТ-тесту – 20–25). Средний балл по АСТ-тесту при приеме препарата Б/Ф Турбухейлер® в начале исследования показал, что симптомы астмы контролируются плохо (балл по АСТ-тесту <20). После перехода на прием препарата Б/Ф Изихейлер® наблюдалось статистически значимое улучшение среднего балла по АСТ-тесту и численная разница в общей доле пациентов, сообщивших о хорошем контроле симптомов астмы. Кроме того, пациенты демонстрировали статистически значимое улучшение по результатам оценки заполненных мини-AQLQ-опросников, а функция легких в течение 12-недельного периода лечения оставалась стабильной. Следует отметить, что

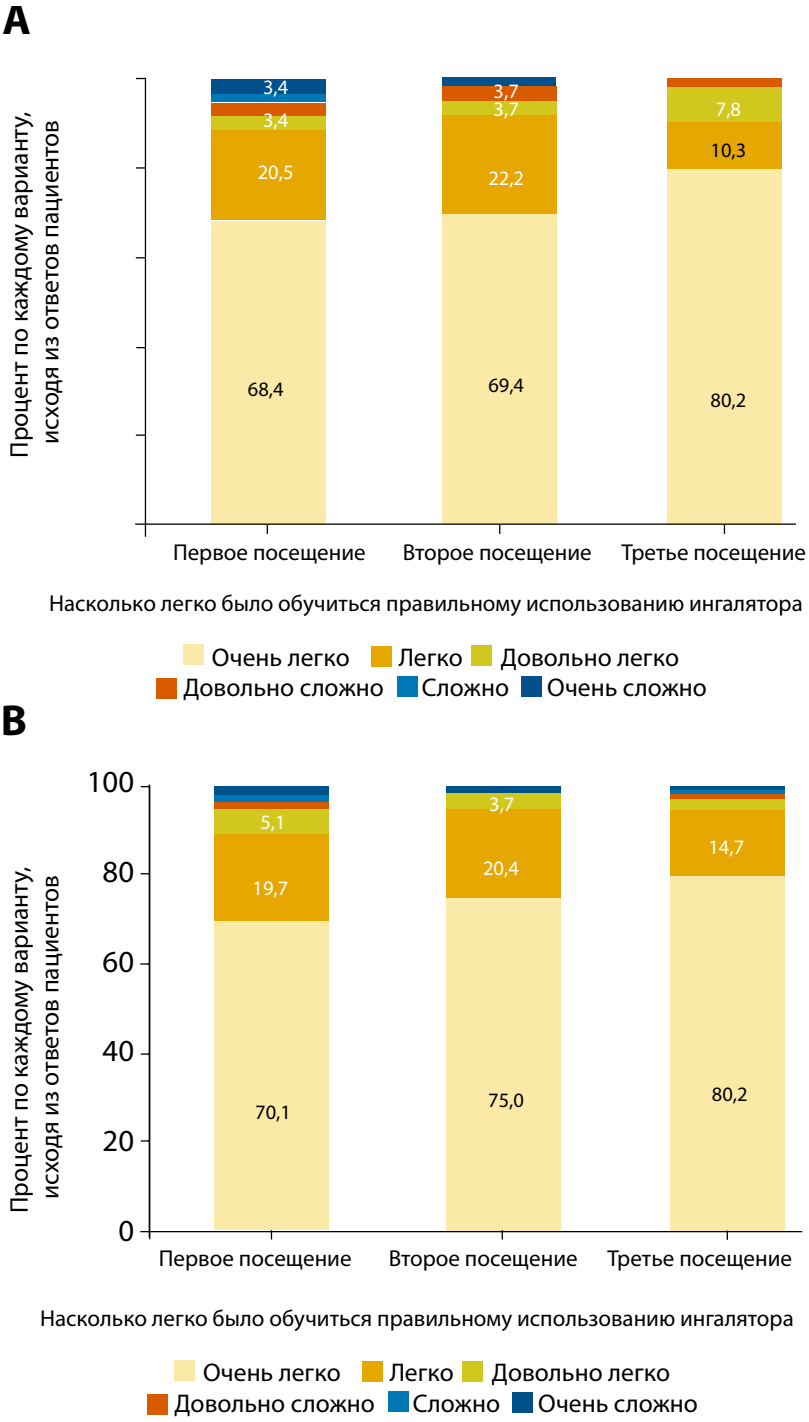


Рисунок 5. Оценка мнений пациентов относительно легкости обучения приему препарата (a) и простоты подготовки ингалятора (b) (получающие лечение пациенты; n=117)

улучшения в баллах по АСТ-тесту и результатах заполненных мини-AQLQ-опросников не достигли клинической значимости.

Хотя приведенные выводы по рассматриваемому препарату и являются положительными, интерпретировать их следует с некоторыми предостережениями. Исследование имело некоторые ограничения. Выводы об эффективности препарата Б/Ф Изихейлер® ограничиваются отсутствием данных об обострениях, и рядом оговорок относительно проведения исследования. Во-первых, данные об ответственности пациентов в процессе лечения препаратом

Таблица 3. **Мнения врачей-терапевтов/медсестер относительно того, насколько легко обучить и обучиться правилам приема препарата Б/Ф Изихейлер® (получающие лечение пациенты; n=117)**

Мнения врача-терапевта медсестры относительно препарата Б/Ф Изихейлер®	Количество ответов (%)
Первое посещение	
Легко ли было пациентам обучиться правилам приема препарата Б/Ф Изихейлер®?[a]	
Очень легко	83 (71,6)
Довольно легко	30 (25,9)
Средняя степень легкости	3 (2,6)
Сколько времени требуется пациентам для того, чтобы обучиться правилам приема препарата Б/Ф Изихейлер®?[a]	
<5 минут	95 (81,9)
5–10 минут	21 (18,1)
Возникала ли необходимость в повторном обучении?[a]	
Нет	94 (81,9)
Да	22 (19,0)
Если да, сколько раз повторялось обучение?[b]	
Не было необходимости	92 (82,9)
Один раз	17 (15,3)
Два раза и более	2 (1,8)
Третье посещение	
Насколько хорошо использование ингалятора интегрировалось в повседневную жизнь пациента?[c]	
Очень хорошо	53 (46,1)
Хорошо	52 (45,2)
Средне	9 (7,8)
Плохо	1 (0,9)
По вашему мнению, испытывает ли пациент трудности с использованием ингалятора?[c]	
Нет	111 (96,5)
Да	4 (3,5)
Как бы вы оценили соблюдение пациентом режима лечения?[d]	
Очень хорошо	54 (47,4)
Хорошо	30 (26,3)
Средне	26 (22,8)
Плохо	4 (3,5)

Процентные значения были рассчитаны по числу полученных ответов; некоторые из этих значений включают случаи, которые имели место до включения пациентов в проходящую лечение группу.
Б/Ф Будесонид и Формотерол Фумарат.
[a] n=124; [b] n=119; [c] n=115; [d] n=114.

Б/Ф Турбухейлер® были недоступны, а причины перехода с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на другой препарат – неизвестны. Вместе с тем включение в клинические или реальные исследования может повысить ответственность пациентов по отношению к процессу лечения или обеспечить более тщательное соблюдение предписаний лечащего врача. Проведение исследования с прямым параллельным сопоставлением эффективности лечения различными ингаляторами позволило бы преодолеть многие из этих ограничений; однако, описываемое исследование было разработано таким образом, чтобы имитировать реальные методы лечения с максимально ограниченным вмешательством.

Преимущество описываемого исследования заключается в том, что оно проводится в условиях реальной клинической практики и предполагает репрезентативную выборку пациентов в Швеции для применения препаратов Б/Ф Турбухейлер® и Б/Ф Изихейлер®. Что касается размера выборки, хотя он и был ниже целевого, это не оказало никакого влияния, поскольку при расчете статистической мощности исследования предполагалось, что балл по АСТ-тесту будет ухудшаться; на самом же деле балл по АСТ-тесту после перехода с одного препарата на другой даже улучшился, а, следовательно, стати-

стическая мощность исследования была выше, чем предполагалось изначально.

В результате описываемого исследования удалось получить полезную информацию об обучении технике ингаляции и последующем использовании ингалятора. Техника ингаляции – это возникающая на практике проблема, которая влияет на принятие обоснованного решения. Кроме того, важным фактором при принятии соответствующих медицинских решений является способность пациента получать, обрабатывать и понимать базовую медицинскую информацию (медицинская грамотность) [1]. Таким образом, выбор ингалятора должен быть сделан после консультации пациента с лечащим врачом и должен соответствовать потребностям, ситуации и предпочтениям пациента с обязательным прохождением обучения в достаточном объеме [1, 34]. Описываемое исследование, предусматривавшее обучение правилам использования ингаляционного приспособления Изихейлер® с последующими положительными результатами соответствуют этим отчетам. Безусловно, переход на использование нового ингалятора без личной консультации с врачом и соответствующей подготовки является нецелесообразным и, как было показано, сопровождается низкой степенью контроля симптомов астмы [26, 35]. Шведские пациенты с астмой, которые перешли на использование нового ингалятора без первичной медицинской консультации, продемонстрировали снижение степени контроля симптомов астмы, что в свою очередь привело к более частым обострениям и большему количеству амбулаторных обращений [26]. Учитывая все вышеизложенное, важно, чтобы врачи-терапевты, медсестры и пациенты были уверены в легкости использования выбранного ингалятора.

В нашем исследовании большее количество пациентов признало препарат Б/Ф Изихейлер® более «легким» с точки зрения всех оцениваемых аспектов повседневного использования по сравнению с препаратом Б/Ф Турбухейлер®. Кроме того, участвовавшие в исследовании врачи-терапевты сообщили о том, что пациентов было легко обучить использованию препарата Б/Ф Изихейлер®, они быстро обучались правилам использования. Это соответствует информации в отчете по результатам двух проведенных в условиях реальной клинической практики исследований использования ингалятора Изихейлер® для ежедневных ингаляций других лекарственных средств пациентами с астмой или ХОБЛ. В этих исследованиях большинство исследователей признали ингалятор Изихейлер® простым в обучении, и повторное или третье обучение были необходимы только 26% пациентов. По отзывам пациентов научиться использовать ингалятор Изихейлер® было легко, и они были удовлетворены или очень довольны его использованием [36]. Хотя сопоставление и не проводится, данные описываемого исследования подтверждают результаты предыдущих исследований в том, что касается предпочтений пациентов при сравнении ингаляторов для приема других лекарств от астмы [37]. Эти два исследования продемонстрировали, что у ингалятора Изихейлер® по сравнению с ингалятором Турбухейлер® более высокая степень приемлемости, и в целом пациенты отдают предпочтение ингалятору Изихейлер®. Для подтверждения того, могут ли эти пользовательские характеристики способствовать повышению ответственности пациента и долгосрочному контролю симптомов астмы, необходимы более длительные исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В описываемом проводимом в условиях реальной клинической практики 12-недельном многоцентровом неинтервенционном исследовании сохранения уровня эффективности препарата у пациентов со стабильной астмой при переходе с приема препарата Б/Ф Турбухейлер® на прием препарата Б/Ф Изихейлер®, критерии отсутствия меньшей эффективности препаратом Б/Ф Изихейлер® были выполнены, при этом путем проведения ACT-теста и заполнения мини-AQLQ-опросника было продемонстрировано среднее улучшение контроля симптомов астмы и качества жизни при астме.

Благодарность

Авторы благодарят исследователей и пациентов в следующих учреждениях, где проводилось исследование: «Astma/Allergis/Lung mottagningen», больница Линдигё; госпиталь «Vårdcentralen Hemse»; центр медицинского обслуживания «Vårdcentralen Ronneby»; общественный центр здравоохранения «Vårdcentralen Kallinge»; специализированная клиника «Näsets Läkargrupp Höllviken»; медицинский центр «Vårdcentralen Nyhälsan» ассоциации «Bräcke Diakoni», Несшё; медицинский центр «Vårdcentralen Visby Norra».

Финансирование. План клинического исследования, сбор, анализ и толкование данных, расходы на написание и обработку статей, а также плата за открытый доступ были спонсированы компанией «Orion Pharma» корпорации «Orion». Все авторы имели полный доступ ко всем данным описываемого исследования и в полной мере принимают на себя ответственность за целостность данных и точность их анализа.

Составление медицинских текстов и/или редакторская поддержка. Поддержка в составлении медицинских текстов была оказана Дэвидом Гриффитсом, доктором философии, работающим в организации «Bioscript Medical», которая финансируется компанией «Orion Pharma» корпорации «Orion».

Авторство. Все названные авторы отвечают критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICMJE) к авторству настоящей статьи, принимают на себя ответственность за целостность работы в целом, и дают согласие на публикацию данной версии, принимая на себя от-

ветственность за соответствующие части ее содержания и за все аспекты работы в целом.

Раскрытие информации. Паула Рютиле – штатный сотрудник компании «Orion Pharma» корпорации «Orion». Микаэль Зёрберг – штатный сотрудник компании «Orion Pharma» корпорации «Orion». Микко Вахтеристо – штатный сотрудник компании «Orion Pharma» корпорации «Orion». Йорген Зюк заявляет о личном вознаграждении, полученном от компании «Orion Pharma» корпорации «Orion» во время проведения исследования. Инес Винге ничего не декларирует.

Соблюдение этических норм. Все процедуры, проводимые в рамках исследования с участием людей, соответствовали этическим нормам институционального и/или национального исследовательского комитета и Хельсинкской декларации 1964 года с учетом ее более поздних поправок, а также отвечали всем применимым стандартам этики. От каждого отдельного участника, включенного в исследование, было получено письменное информированное согласие. Доступность данных. Наборы данных, использованные и/или проанализированные в ходе описываемого исследования, могут быть получены у соответствующего автора в ответ на обоснованный запрос.

Открытый доступ. Настоящая статья распространяется в соответствии с условиями некоммерческой лицензии Creative Commons с указанием авторства 4.0 (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), которая разрешает любое некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любых носителях, при условии надлежащего указания первоначального автора (авторов) и источника, ссылки на лицензию Creative Commons, а также примечания о том, были ли внесены какие-либо изменения.

Список литературы

1. Глобальная инициатива по бронхиальной астме (GINA), Национальный институт сердца, легких и крови, Национальные институты здравоохранения. Отчет GINA: Глобальная стратегия лечения и профилактики астмы. Доступно по ссылке https://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-forasthma-management-and-prevention/. Дата просмотра: 1 января 2019 г.
2. Вулкок А.Й. Мировые тенденции заболеваемости и смертности от астмы. Объяснение тенденций. Журнал Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. – 1991; 66 (2–3): 85–9.
3. Барр М.Л. Растет ли заболеваемость астмой? Journal of Epidemiology and Community Health. – 1987; 41 (3): 185–9.
4. Лотвалл Й., Экерлюнг Л., Ронмарк Е.П. и соавт. Исследование астмы в Западной Швеции: тенденции распространения за последние 18 лет свидетельствуют об отсутствии роста заболеваемости астмой. – Журнал Respiratory Research – 2009; 10: 94.
5. Слейко Й.Ф., Гущян В.Х., Зухер Б. и соавт. Контроль астмы в США в 2008–2010 гг.: показатели плохого контроля симптомов астмы. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2014; 133 (6): 1579–87.
6. Прайс Д., Флетчер М., ван дер Молен Т. Контроль и лечение астмы у 8000 европейских пациентов: исследование выявления астмы, связи с симптомами и опыта лечения (REALISE). Журнал NPJ Primary Care Respiratory Medicine – 2014; 24: 14009.
7. Сталлберг Б., Лиссперс К., Хассельгрен М., Янсон С., Йоханссон Г., Свардзудд К. Контроль астмы на этапе первичной медицинской помощи в Швеции: сравнение ситуации в 2001 и 2005 гг. Primary Care Respiratory Journal – 2009; 18 (4): 279–86.
8. Лиссперс К., Сталлберг Б., Хассельгрен М., Йоханссон Г., Свардзудд К. Качество жизни и способы борьбы с астмой в первичной медицинской практике. Журнал Asthma. – 2007; 44 (9): 747–51.
9. Питерс С.П., Фергюсон Г., Дениз Й., Райснер С. Неконтролируемая астма: обзор распространенности, тяжести заболевания и вариантов лечения. Журнал Respiratory Medicine. – 2006; 100 (7): 1139–51.
10. Янсон С., Лиссперс К., Сталлберг Б. и соавт. Распространенность, характеристики и лечение астмой с частыми обострениями: неэкспериментальное исследование в Швеции (PACEHR). European Respiratory Journal. – 2018; 52 (2): 1701927.
11. Глобальная сеть информации по астме. Мировой отчет по астме за 2014 год. Доступно по ссылке https://www.globalasthmareport.org/resources/Global_Asthma_Report_2014.pdf. Дата просмотра: 1 января 2019 г.
12. Паворд И.Д., Мэтисон Н., Скоукрофт А., Педерзини Р., Ишервуд Г., Прайс Д. Влияние плохого контроля симптомов астмы среди пациентов, получавших ингаляционные кортикостероиды плюс бета$_2$-агонисты длительного действия в Соединенном Королевстве: перекрестный анализ. Журнал NPJ Primary Care Respiratory Medicine. – 2017; 27 (1): 17.
13. Лаворини Ф., Магнан А., Дубус Й.С. и соавт. Влияние неправильного использования сухих порошковых ингаляторов на лечение пациентов с астмой и ХОБЛ. Журнал Respiratory Medicine. – 2008; 102 (4): 593–604.
14. Мелани А.С., Бонавиа М., Чиленти В. и соавт. Неправильное обращение с ингалятором остается обычным явлением в реальной жизни и приводит к снижению контроля над заболеванием. Журнал Respiratory Medicine. – 2011; 105 (6): 930–8.
15. Сельроос О., Пьетинальхо А., Риска Х. Приспособления для приема лекарственных средств от астмы путем вдыхания. Клинические последствия различий в эффективности. Журнал BioDrugs. – 1996; 6: 273–99.
16. Европейский каталог лекарственных средств. Компания «Orion Pharma (UK) Limited». Краткое описание характеристик порошкового препарата для ингаляции Фобумикс Изихейлер® 160/4,5. https://www.medicines.org.uk/emc/product/8706/smpc/ Дата просмотра: 25 июля 2018 г.

17. Европейский каталог лекарственных средств. Компания «Orion Pharma (UK) Limited». Краткое описание характеристик препарата Фобумикс Изихейлер® 320 мкг/9 мкг, ингаляционный порошок. https://www.medicines.org.uk/emc/product/8438/smpc/ Дата просмотра: 25 июля 2018 г.
18. Агентство медицинской продукции. Сводный отчет об общественной оценке препарата Буфомикс Изихейлер® в Швеции. Доступно по ссылке https://docetp.mpa.se/LMF/Bufomix%20Easyhaler%2080%20microgram_4.5%20microgram%20per%20inhalation%20inhalation%20powder%20ENG%20sPAR_09001be6810d4a5e.pdf/. Дата просмотра: 4 сентября 2018 г.
19. Зеттерстрём О., Бул Р., Меллем Х. Улучшенный контроль астмы с помощью будесонида/формотерола в одном ингаляторе по сравнению с приемом одного будесонида. European Respiratory Journal. – 2001; 18 (2): 262–8.
20. Хайкарайнен Й., Сельроос О., Лёйтене Т., Метасеринне С., Хаппонен А., Рытиле П. Будесонид/Формотерол Изихейлер®: эффективность в смоделированных реальных условиях. Журнал Pulmonary Therapy. – 2017; 3 (1): 125–38.
21. Мальмберг Л.П., Эверард М.Л., Хайкарайнен Й., Лахельма С. Оценка зависимости скорости потока при приеме препарата Будесонид/Формотерол Изихейлер® на реальных пациентах и в лабораторных условиях. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. – 2014; 27 (5): 329–40.
22. Лахельма С., Сайранен У., Хайкарайнен Й. и соавт. Эквивалентная доза в легких и системное воздействие комбинации Будесонида/Формотерола при приеме с помощью ингаляторов Изихейлер® и Турбохейлер®. Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery. – 2015; 28 (6): 462–73.
23. Лахельма С., Вахтеристо М., Метев Х. и соавт. Эквивалентная бронходилатация при комбинированном приеме пациентами с астмой Будесонида/Формотерола с помощью ингаляторов Изихейлер® и Турбохейлер®. Журнал Respiratory Medicine. – 2016; 120: 31–5.
24. Пирозински М., Хантилюк П., Альмгрен-Рахтан А., Чудек Й. Оценка эффективности в повседневной клинической практике комбинированной терапии пациентов с бронхиальной астмой одним ингалятором с Будесонид/Формотерол Фумаратом. Журнал Advances in Therapy. – 2017; 34 (12): 2648–60.
25. Тамаси Л., Сциласи М., Галффи Г. Клиническая эффективность Будесонид/Формотерол Фумарата Изихейлер® для пациентов с плохо контролируемой обструктивной болезнью дыхательных путей: реальное исследование результатов, сообщаемых пациентами. Журнал Advances in Therapy. – 2018; 35 (8): 1140–52.
26. Экберг-Янссон А., Свеннингссон И., Рагделл П. и соавт. Переход пациентов больных астмой с одной модели приспособления для ингаляционного приема Будесонида к другой в шведской клинической практике (ASSURE). International Journal of Clinical Practice. – 2015; 69 (10): 1171–8.
27. Вирчов Й.С., Кромптон Дж.К., Даль Негро Р. и соавт. Важность ингаляторов в лечении заболеваний дыхательных путей. Журнал Respiratory Medicine. – 2008; 102 (1): 10–9.
28. Томас М., Кэй С., Пайк Й. и соавт. Тест по контролю астмы (ACT) как предиктор контроля астмы, определенного GINA: анализ международного перекрестного исследования. Primary Care Respiratory Journal. – 2009; 18 (1): 41–9.
29. Шац М., Косинский М., Ярлас А.С., Ханлон Й., Ватсон М.Е., Джингран П. Минимально важное отклонение балла по тесту на контроль астмы. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. – 2009; 124 (4): 719–23e1.
30. Джунипер Е.Ф., Гайатт Г.Х., Кокс Ф.М., Ферри П.Й., Кинг Д.Р. Разработка и валидация мини-анкеты по качеству жизни. European Respiratory Journal. – 1999; 14 (1): 32–8.
31. Хеденсторм Х., Мальмберг П., Фридрикссон Х.В. Ссылочные значения для тестов функции легких у мужчин: уравнения регрессии с переменными для курильщиков. Upsala Journal of Medical Sciences. – 1986; 91 (3): 299–310.
32. Миллер М.Р., Крэпо Р., Хенкинсон Й. и соавт. Общие положения по проверке функции легких. European Respiratory Journal. – 2005; 26 (1): 153–61.
33. Хантулик П., Виттиг К., Хеншель Ю., Очсе Й., Вахтеристо М., Ритила П. Использование и удобство использования одного ингалятора сухого порошка по сравнению с другими ингаляторами в начале терапии: открытое неинтервенционное неэкспериментальное исследование в Польше и Германии. Журнал Pneumonologia i Alergologia Polska. – 2015; 83 (5): 365–77.
34. Хорне Р., Прайс Д., Клеланд Й. и соавт. Можно ли улучшить контроль над астмой, изучая точку зрения пациента? Журнал BMC Pulmonary Medicine. – 2007; 7 (1): 8.
35. Томас М., Прайс Д., Кристин Х., Ллойд А., Уильямс А.Е., фон Цигенвейдт Й. Ингаляционные кортикостероиды при астме: влияние практической смены приспособления на контроль симптомов астмы. Журнал BMC Pulmonary Medicine. – 2009; 9: 1.
36. Гальффи Г., Мезей Г., Немет Г., Тамаси Л., Мюллер В., Сельроос О. и соавт. Соответствие ингаляторов требованиям и удовлетворенность пациентов использованием Изихейлера®: результаты двух проведенных в условиях реальной клинической практики многоцентровых исследований астмы и ХОБЛ. Журнал Drugs in R&D. – 2013; 13 (3): 215–22.
37. Швайсфурт Х., Малинен А., Коскела Т., Тойванен П., Ранки-Пезонен М., ассоциация «German Study Group» Сравнение двух порошковых ингаляторов Будесонид Изихейлер® и Турбухейлер® при лечении пациентов со стероид-наивной астмой. Журнал Respiratory Medicine. – 2002; 96 (8): 599–606.

Впервые опубликовано в журнале «Advances in Therapy», 2 апреля 2019 г.

Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Буфомикс Изихейлер

УТВЕРЖДЕНА
приказом Председателя Комитета контроля медицинской и фармацевтической деятельности
Министерства здравоохранения
и социального развития
Республики Казахстан
№ _____

ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ
Буфомикс Изихейлер

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА
Порошок для ингаляций 160/4.5 мкг, 60 и 120 доз

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ
Бронхиальная астма
Буфомикс Изихейлер показан для регулярного лечения бронхиальной астмы, когда уместно использование комбинации (ингаляционных кортикостероидов и агонистов β2-адренорецепторов длительного действия):
- пациентам, у которых не достигается адекватный контроль с помощью ингаляционных кортикостероидов и агонистов β2-адренорецепторов кратковременной действия «по требованию»,

или
- пациентам, у которых уже достигнут адекватный контроль при применении как ингаляционных кортикостероидов, так и агонистов β2-адренорецепторов длительного действия.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
- симптоматическое лечение больных тяжелой формой ХОБЛ (объем форсированного выдоха за 1 с <50% от расчетной нормальной величины), имеющих повторные обострения в анамнезе, у которых остаются существенные симптомы, несмотря на регулярное лечение бронходилататорами длительного действия.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ
Бронхиальная астма
Взрослые (18 лет и старше): 1-2 ингаляции дважды в сутки. Некоторым пациентам может потребоваться до 4 ингаляций два раза в сутки (максимальная доза).
Дети
Подростки (12-17 лет): 1-2 ингаляции дважды в сутки.
Дети в возрасте до 12 лет
Буфомикс Изихейлер не рекомендуется детям до 12 лет.
В. Поддерживающая и облегчающая терапия
Пациенты принимают дневную поддерживающую дозу препарата Буфомикс Изихейлер и дополнительно применяют Буфомикс Изихейлер по требованию в ответ на появление симптомов. Пациентов нужно предупредить о необходимости постоянно держать при себе препарат Буфомикс Изихейлер в качестве спасательного средства.
Рекомендуемые дозы:
Взрослые (18 лет и старше): рекомендуемая поддерживающая доза составляет 2 ингаляции в сутки или по одной ингаляции утром и вечером, или 2 ингаляции утром или вечером. Для некоторых пациентов адекватной поддерживающей дозой может быть по две ингаляции дважды в сутки. Пациенты должны сделать 1 дополнительную ингаляцию при необходимости в ответ на появление симптомов. Если симптомы не исчезают через несколько минут, следует сделать еще одну ингаляцию. В каждом отдельном случае разрешается делать не более 6 ингаляций.
Общая суточная доза более 8 ингаляций обычно не требуется, однако в течение ограниченного периода может использоваться общая суточная доза до 12 ингаляций. Пациентам, которые делают более 8 ингаляций в сутки, настоятельно рекомендуется обратиться к врачу.
Нужно провести их повторный осмотр и пересмотреть их поддерживающую терапию.
Дети
Дети и подростки до 18 лет
Для детей и подростков не рекомендуется поддерживающая и облегчающая терапия.
В случае доз, которых невозможно достичь с использованием препарата Буфомикс Изихейлер, в наличии другие дозировки лекарственных средств будесонида/формотерола.
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)
Рекомендуемые дозы:
Взрослые: 2 ингаляции дважды в сутки.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ:
Для ингаляции.
Инструкции по правильному применению препарата Буфомикс Изихейлер
Ингалятор управляется вдыхаемым потоком воздуха. Это означает, что когда пациент вдыхает воздух через мундштук, вещество попадает в дыхательные пути вместе с вдыхаемым воздухом.
Примечание: важно обратить внимание пациента на следующее:
- внимательно ознакомиться с инструкциями по использованию в листке-вкладыше с информацией для пациента, вложенный в упаковку с каждым препаратом Буфомикс Изихейлер
- стряхивать устройство и приводить его в действие перед каждой ингаляцией
- вдыхать через мундштук достаточно активно и глубоко, чтобы обеспечить поступление в легкие оптимальной дозы вещества
- не выдыхать через мундштук, поскольку это приведет к снижению доставленной дозы. Если это все-таки случилось, необходимо постучать ингалятором по поверхности стола или по ладони руки, чтобы удалить порошок из мундштука, а затем повторить процедуру приема препарата.
- не приводить устройство в действие более одного раза без ингаляции порошка. Если это все-таки случилось, пациенту необходимо постучать ингалятором по поверхности стола или по ладони руки, чтобы удалить порошок из мундштука, а затем повторить процедуру приема препарата.
- всегда ставить на место пылезащитный колпачок (и закрывать защитную крышку, если она используется) после использования ингалятора, чтобы предотвратить случайное распылению порошка из устройства (которое может привести или к передозировке или в ингаляции недостатка препарата при последующем использовании ингалятора)

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ
Часто: Орофарингеальный кандидоз, шоловная боль, тремор, учащение сердцебиение, умеренное раздражение в горле, кашель, охриплость.
Редко: сердечная аритмия, например, фибрилляция предсердий, суправентрикулярная тахикардия, экстраасистолия, гипокалиемия, бронхоспазм, сыпь, крапивница, зуд, дерматит, ангионевратический отек, анафилактическая реакция.
Очень редко: гипергликемия, катаракта и глаукома, колебания артериального давления, стенокардия, удлинение интервала QTc, синдром Кушинга, угнетение функции коры надпочечников, задержка роста, понижение минеральной плотности костей.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ
- повышенная чувствительность к будесониду, формотеролу или лактозе (которая содержит небольшое количество молочного белка)
- непереносимость фруктозы, дефицит фермента Lapp-лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы
- детский возраст до 12 лет

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ
Фармакокинетические взаимодействия
Мощные ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, вориконазол, посаконазол, кларитромицин, телитромицин, нефазодон и ингибиторы протеазы ВИЧ) с большой вероятностью могут увеличить уровни будесонида в плазме крови, поэтому следует избегать их одновременного применения.
Одновременное лечение хинидином, дизопирамидом, прокаинамидом, фенотиазины, антигистаминными препаратами (терфенадином), ингибиторами МАО и трициклическими антидепрессантами может удлинять интервал QTc и повышать риск развития желудочковой аритмии.
Кроме того, леводопа, левотироксин, окситоцин и алкоголь могут ухудшить толерантность сердца к β2-симпатомиметиков.
Одновременное лечение ингибиторами МАО, в том числе средствами с подобными свойствами, такими как фуразолидон и прокарбазин, может вызывать гипертонические реакции.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ
Беременность
Во время беременности Буфомикс Изихейлер следует применять только, если ожидаемая польза превосходит потенциальный риск. Нужно использовать самую низкую эффективную дозу будесонида, необходимую для поддержания адекватного контроля бронхиальной астмы.
Период лактации
Прием препарата Буфомикс Изихейлер женщинами, которые кормят грудью, следует рассматривать только, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА По рецепту

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ
Орион Корпорейшн
Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ
Орион Корпорейшн
Орионинтие 1, 02200 Эспоо, Финляндия

Наименование и адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей; ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
ТОО «ORION PHARMA EAST
(ОРИОН ФАРМА ИСТ)»
050000, г. Алматы, ул. Толе Би,
дом 69, офис 19.
Тел.: 8 (727) 272-61-10, 272-61-11
Факс: 8(727) 272-62-09
Электронная почта:
assel.alshynbayeva@orionpharma.com