

NEXThaler: pažangios technologijos veiksmingesniam kvėpavimo takų ligų gydymui

NEXTHALER: ADVANCED TECHNOLOGY FOR MORE EFFECTIVE MANAGEMENT OF RESPIRATORY DISEASES

VIRGINIJA KALINAUSKAITĖ-ŽUKAUSKĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Įkvėpiamieji vaistai yra astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymo pagrindas, o inhaliatoriaus savybės gali turėti reikšmingos įtakos gydymo veiksmingumui ir jo laikymuisi. „NEXThaler“ – įkvėpimu aktyvuojamas sausų miltelių inhaliatorius, generuojantis itin smulkias vaisto daleles ir užtikrinantis pastovų dozės išskyrimą bei veiksmingą vaisto nusėdimą tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Šiame straipsnyje apžvelgiamos pagrindinės „NEXThaler“ technologinės savybės ir jų klinikinė reikšmė sėkmingai gydant astmą bei LOPL. Klinikinių ir realios klinikinės praktikos tyrimų duomenys patvirtina, kad per „NEXThaler“ skiriamas gydymas yra veiksmingas, saugus, gerai toleruojamas ir atitinka šiuolaikinius lėtinių kvėpavimo takų ligų gydymo principus.

Reikšminiai žodžiai: „NEXThaler“, sausų miltelių inhaliatorius, itin smulkios vaisto dalelės, astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga.

Summary. Inhaled therapy is the cornerstone of asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) management, and inhaler characteristics may substantially influence treatment effectiveness and adherence. NEXThaler is a breath-actuated dry powder inhaler that generates extrafine particles, providing consistent dose delivery and effective drug deposition throughout both the large and small airways. This review summarizes the key technological features of NEXThaler and their clinical relevance in asthma and COPD management. Evidence from clinical trials and real-world studies demonstrates that NEXThaler delivers effective, safe, and well-tolerated treatment while supporting current therapeutic strategies for chronic respiratory diseases.

Keywords: „NEXThaler“, dry powder inhaler, extrafine formulation, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1971>

IVADAS

Įkvėpiamieji vaistai yra astmos ir lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) gydymo pagrindas, orientuotas į veiksmingą vaistų nusėdimą iki pat smulkiųjų kvėpavimo takų su kuo mažesniu sisteminiu poveikiu. Sergant astma arba LOPL, norint kontroliuoti simptomus ir išvengti paūmėjimų arba juos suretinti, dažnu atveju nuolatiniam gydymui skiriami įkvėpiamieji gliukokortikosteroidai (IGK) ir (arba) bronchus plečiantys vaistai, tokie kaip ilgo veikimo β_2 agonistai (IVBA) ir ilgo veikimo muskarino receptorių blokatoriai (IVMB). Šiuo metu egzistuoja platus įkvėpimui skirtų prietaisų pasirinkimas: suspausto oro dozuoti aerosoliniai inhaliatoriai (angl. *pressurized metered-dose inhaler*, pMDI), sausų miltelių inhaliatoriai (angl. *dry powder inhaler*, DPI), purkštuvai ir smulkią miglą (angl. *soft mist*) formuojantys inhaliatoriai. Kiekvienas iš šių prietaisų pasižymi kiek skirtingomis techninėmis savybėmis, kurios gali būti esminės parenkant prietaisą pagal individualius paciento poreikius, gebėjimus bei lygiagrečiai užtikrinant įkvėpiamų vaistų nusėdimą kvėpavimo takuose, gydymo veiks-

mingumą ir režimo laikymąsi bei prietaiso naudojimo paprastumą.

„NEXThaler“ yra įkvėpimu aktyvuojamas DPI, sukuriantis itin smulkias vaisto daleles (masės medianinis aerodinaminis dalelių skersmuo (angl. *mass median aerodynamic diameter*, MMAD) neviršija 2 μm) bei užtikrinantis pastovią terapinę dozę kiekvieną kartą įkvėpiant. Ilgą laiką itin smulkių vaistų dalelių formuluotės paprastai buvo siejamos su aerozoline forma. Klinikiniai tyrimai įrodė itin smulkias daleles formuojančio DPI „NEXThaler“ veiksmingumą ir saugumą gydant tiek astmą, tiek LOPL. IGK ir IVBA beklometazono dipropionato ir formoterolio fumarato (BDP ir FF) derinys, skiriamas per šį prietaisą, yra patvirtintas gydyti tiek astmą, tiek LOPL, o triguba terapija IGK, IVBA ir IVMB beklometazono dipropionatu, formoterolio fumaratu ir glikopironiu (BDP, FF ir G) – LOPL gydyti, tačiau vykdomi intensyvūs tyrimai, kuriuose vertinamas astmos gydymo veiksmingumas. Dėl pažangios technologijos itin smulkios vaistų dalelės veiksmingai nusėda tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, pagerina ligos

kontrolę ir sumažina netinkamo prietaiso naudojimo dėl veiksmų koordinavimo riziką.

„NEXThaler“ prietaiso naudojimas skiriamas įkvėpamuosius vaistus astmai ir LOPL gydyti atitinka dabartines tarptautines Pasaulinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) ir Pasaulinės LOPL iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD) rekomendacijas. „NEXThaler“ BDP ir FF skiriamas nuolatiniam gydymui nuo trečios astmos gydymo pakopos arba MART (angl. *maintenance and reliever therapy*) metodika – kai yra galimybė skirti ir pagal poreikį – nuo pirmosios astmos gydymo pakopos, laikantis GINA rekomendacijų. Sergant LOPL „NEXThaler“ BDP ir FF rekomenduojamas dažnus paūmėjimus patiriantiems pacientams, taip pat esant eozinofiliniam fenotipui, kai IGK skyrimas yra pagrįstas. Itin smulkių dalelių BDP, FF ir G derinys, skiriamas per „NEXThaler“, tinkamas LOPL sergantiems pacientams, kuriems pasireiškia nuolatiniai simptomai ir (arba) paūmėjimai, nepaisant skiriamos dvigubos terapijos, bei ypač tiems, kuriems nustatytas eozinofilinis fenotipas.

Svarbu pabrėžti, kad veiksmingas astmos ir LOPL valdymas priklauso ne tik nuo farmakologinio gydymo, bet ir nuo tinkamo inhaliatoriaus parinkimo bei to, kaip bus užtikrinama, kad vaistas pasiektų smulkiuosius kvėpavimo takus. Apie tai plačiai kalbama tiek GOLD, tiek GINA rekomendacijose. Vertinant šiuo aspektu, „NEXThaler“ DPI geba užtikrinti itin smulkių vaisto dalelių generavimą bei veiksmingą nusėdimą smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, nuoseklią terapinę dozę, taip pat yra paprastas naudoti, dėl ko mažėja klaidų galimybė, yra vidutinio rezistentiškumo, o tai lemia, kad vaistą veiksmingai įkvėpti gali dauguma sergančiųjų – pakanka 30 l/min. įkvėpimo srauto.

Straipsnyje pateikiama inhaliatorių, naudojamų astmai ir LOPL gydyti, apžvalga, ypatingą dėmesį skiriant „NEXThaler“ DPI.

PRIETAISO KONSTRUKCIJA IR VEIKIMO MECHANIZMAS

Palyginti su kitais prietaisais, „NEXThaler“ DPI sukurtas naudojant naujausias grįžtamojo ryšio sistemas. Prietaisas pasižymi unikaliomis savybėmis, pagerinančiomis įkvėpimo proceso kontrolę, gydymo veiksmingumą ir, galiausiai, ligų kontrolę. „NEXThaler“ specialiai sukurtas siekiant išspręsti dažniausiai pasitaikančias su DPI susijusias problemas, tokias kaip vaisto dalelių dydžio priklausomybė nuo įkvėpimo srauto greičio, dozės praradimas, jei pacientas iškvėpia į prietaisą prieš įkvėpdamas arba netinkamai jį naudoja. Pagrindinės konstrukcijos ypatybės pateikiamos 1 pav.

Įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas

„NEXThaler“ DPI įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas užtikrina, kad vaistai būtų įkvėpiami tik tada, kai paciento įkvėpimo srautas pasiekia pakankamą lygį, reikalingą vaistų dalelėms atsiskirti nuo jų nešiklių. Spyruoklinis vaisto dozės išskyrimo mechanizmas atpalaiduojamas įkvėpimo jėgai viršijus spyruoklės pasipriešinimą. Vidutinė aktyvavimo riba yra maždaug 35,0 l/min., o diapazonas svyruoja nuo 16,3 iki 52,3 l/min. Šis mechanizmas sumažina didesnių dalelių (daugiau nei 5 μm) išsiskyrimą, padidina terapinę smulkių dalelių frakciją ir gerina vaistų nusėdimą smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.

Įkvėpimu aktyvuojamo mechanizmo poveikis vaistų dalelių aerodinaminėms savybėms įvertintas tiek *in vivo*, tiek *in silico* funkcinio atvaizdavimu, esant skirtingoms įkvėpimo sąlygoms. Palygintas DPI sukurtų dalelių dydžio pasiskirstymas ir nusėdimo frakcijos su įkvėpimu aktyvuojamu mechanizmu ir be jo, esant trimis skirtingiems įkvėpimo srautams: mažam, vidutiniam ir dideliame. Įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas reikšmingai padidino tiek BDP, tiek FF smulkiųjų dalelių frakciją: IGK – nuo 24–30 proc. iki 47–51 proc., bronchus plečiančių vaistų – nuo 25–34 proc. iki 52–55 proc. Taip pat svarbu, kad prognozuojamas vaistų nusėdimas viršutiniuose kvėpavimo takuose sumažėjo, o apatiniuose kvėpavimo takuose – padidėjo. Esant vidutiniam įkvėpimo srautui, prognozuojama IGK ir bronchus plečiančių vaistų nusėdimą viršutiniuose kvėpavimo takuose sumažėjo nuo maždaug 60 proc. iki 35–40 proc. abiem vaistų komponentams, o apatiniuose kvėpavimo takuose padidėjo nuo maždaug 20 iki 35 proc. IGK ir nuo 22 proc. iki 38 proc. bronchus plečiančių vaistų. Esant dideliame įkvėpimo srautui, vaistų nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose dar



1 pav. Pagrindinės „NEXThaler“ sausų miltelių inhaliatoriaus (DPI) savybės

labiau pagerėjo: IGK – nuo 25 proc. iki 40 proc., o bronchus plečiančių vaistų – nuo 29 proc. iki 47 proc. Net ir esant mažiausiam įkvėpimo srautui, įkvėpimu aktyvuojamas mechanizmas sumažino vaistų nusėdimą viršutiniuose kvėpavimo takuose beveik 50 proc., nekeisdamas nusėdimo apatiniuose kvėpavimo takuose, nepriklausomai nuo to, ar DPI turėjo įkvėpimu aktyviamą mechanizmą, ar buvo be jo.

Stabilus veikimas esant skirtingam įkvėpimo srautui

„NEXThaler“ veikimas išlieka stabilus nepriklausomai nuo įkvėpimo srauto greičio ($p > 0,05$ 30–90 l/min. diapazone) ir įkvėpto oro tūrio (vaisto dozė, tiek esant 2 l, tiek 4 l; nuokrypis nuo nustatytos nominalios vertės neviršijo ± 15 proc.). Dėl šios priežasties užtikrinamas stabilus itin smulkių vaisto dalelių patekimas į apatinius kvėpavimo takus, nepriklausomai nuo paciento įkvėpimo jėgos arba plaučių talpos.

„NEXThaler“ DPI veikimas analizuotas sveikų, astma ir įvairaus sunkumo LOPL sergančių asmenų grupėse. Visose grupėse nustatytas patikimas vaisto dozės išskyrimas. Taip pat visose trijose grupėse nustatytas didelis dvigubos terapijos vaisto dalelių nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose – nuo 54,9 iki 56,2 proc. iš prietaiso išskirtos BDP dozės. Iškvepiama vaisto frakcija buvo labai maža – nuo 1,6 iki 3,3 proc., o nusėdimas viršutiniuose kvėpavimo takuose, palyginti su kitais DPI, buvo santykinai nedidelis – nuo 41,8 iki 43,2 proc.

„NEXThaler“ sukurtas taip, kad veiksmingai veiktų esant minimaliam ir optimaliam 35 l/min. įkvėpimo srautui, kai kitiems DPI reikalingas didesnis srautas. Vaisto dozė išskiriama per labai trumpą laiką (maždaug 0,2–0,3 sek.), todėl sumažėja įkvėpimo oro srauto svyravimo įtaka ir užtikrinamas pastovus vaisto išskyrimas, nepriklausomai nuo įkvėpimo pobūdžio. Tiek iš dalies kontroliuojama, tiek nekontroliuojama astma arba įvairaus sunkumo LOPL sergantys asmenys geba sukurti reikiamą įkvėpimo srautą veiksmingai įkvėpti vaistą per inhaliatorių.

Buttini ir kt. vertino aerodinaminį vaistų nusėdimą, esant įvairiems įkvėpimo srautams. Nustatyta, kad, skiriant dvigubą terapiją per „NEXThaler“ DPI, fiksuotas stabilus abiejų veikliųjų medžiagų išskyrimas, skirtingai nei per kitus prietaisus, kurių veikimas labiau priklausė nuo įkvėpimo srauto. Be to, iš visų per tyrimą analizuotų inhaliatorių „NEXThaler“ DPI buvo vienintelis, galintis sukurti maždaug 50 proc. itin smulkių dalelių nuo išskirtos vaisto dozės, o tai pabrėžia jo veiksmingumą ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.

Itin smulkių dalelių formulė

„NEXThaler“ prietaiso generuojamos itin smulkios dalelės ($MMAD < 2 \mu m$) yra svarbios užtikrinant vaisto nusėdimą tiek centriniuose, tiek periferiniuose

kvėpavimo takuose. Dėl mažesnio aerodinaminio skersmens itin smulkios dalelės gali veiksmingiau pasiekti smulkiuosius kvėpavimo takus ir užtikrinti tolygesnį vaisto pasiskirstymą visame bronchų medyje. Itin smulkių dalelių formulės įtaka vaisto nusėdimui kvėpavimo takuose, plaučių funkcijos rodikliams ir klinikinėms baigtims įvertinta daugelyje klinikinių, *in silico* ir realiosios klinikinės praktikos tyrimų, kurie išsamiau aptariami tolesnėse straipsnio dalyse.

Patikimas ir pastovus vaisto dozės išskyrimas

„NEXThaler“ DPI technologiniai sprendimai leidžia užtikrinti didesnę ir pastovesnę vaisto dozės išskyrimą, nepriklausomai nuo įkvėpimo srauto. Skirtingi įkvėpimu aktyvuojami DPI turi skirtingus minimalius ir optimalius įkvėpimo srauto, kurio reikia įveikti vidinį prietaiso pasipriešinimą ir veiksmingai išskirti vaistus, reikalavimus. Paprastai reikalingas įkvėpimo srautas svyruoja nuo 30 iki 60 l/min. Parenkant tinkamą inhaliatorių, svarbu įvertinti prietaisui keliamus tikslinius srauto reikalavimus bei paciento didžiausią įkvėpimo srauto greitį (angl. *peak inspiratory flow rate*, PIFR). Kai kurioms pacientų grupėms, ypač moterims ir asmenims, sergantiems LOPL, PIFR gali būti gerokai sumažėjęs, todėl gali sumažėti ir vaisto patekimas į kvėpavimo takus.

„NEXThaler“ DPI priskiriamas vidutinio pasipriešinimo inhaliatoriams, kurie padeda moduluoti įkvėpimo srautą ir optimizuoti vaisto dalelių deaglomeraciją. Mažo pasipriešinimo DPI optimaliam veikimui paprastai reikalingas didesnis įkvėpimo srautas, o didelio pasipriešinimo DPI gali būti sunkiau aktyvuoti pacientams, kuriems yra ryškus oro srauto ribojimas. „NEXThaler“ užtikrina pusiausvyrą tarp lengvo prietaiso aktyvavimo ir pastovaus vaisto dozės išskyrimo.

Dozės skaitiklis ir trigubo grįžamojo ryšio sistema

Papildoma funkcija, padedanti tiksliau vartoti vaistus ir prisidedanti prie aplinkos tvarumo, yra integruotas dozių skaitiklis. Jis leidžia pacientams stebėti vaistų suvartojimą ir kartu sumažinti vaistų švaistymą, sveikatos priežiūros išlaidas ir poveikį aplinkai. Viena iš tyrimų, kuriame analizuoti 2 614 panaudotų inhaliatorių su dozių skaitikliais duomenys, nustatyta, kad tuščių grąžintų inhaliatorių dalis buvo žymiai didesnė tarp prietaisų su dozių skaitikliais nei tarp prietaisų be jų (51,3 proc., palyginti su 25,1 proc.; $p < 0,0001$). Nepakankamai panaudotų inhaliatorių dalis, priešingai, buvo reikšmingai mažesnė tarp prietaisų su dozių skaitikliais (5,2 proc., palyginti su 33,2 proc.; $p < 0,0001$). Be to, daugiau nei pusė pacientų, naudojančių inhaliatorius be dozių skaitiklio (55,2 proc.), teigė, kad nežinojo, kada jų prietaisas yra tuščias.

„NEXThaler“ DPI turi trigubą grįžamojo ryšio siste-

mą, kuri realiuoju laiku patvirtina sėkmingą įkvėpimą: 1) „spragtelėjimo“ garsas, suveikus įkvėpimu aktyvuojamam mechanizmui; 2) dozių skaitiklis, kuris kartu registruoja ir atliktas inhaliacijas; 3) laktozės nešiklis, kurio skonis patvirtina, kad vaisto dozė buvo išskirta. Įrenginyje yra dozės apsaugos sistema, užtikrinanti, kad vaistai būtų išskiriami tik įkvėpus, taip sumažinant vaistų praradimo riziką dėl atsitiktinio inhaliatoriaus suaktyvinimo arba netinkamo naudojimo. Galiausiai, „NEXThaler“ DPI esančio vaisto kiekio pakanka mėnesio gydymui, todėl prieš kiekvieną inhaliaciją nereikia rankiniu būdu įdėti kapsulės. Tai ne tik patogiau pacientui, bet ir gali sumažinti naudojimo klaidų, kurios dažniau pasitaiko naudojant vienadozius kapsulinius DPI, riziką.

Paprastas „atidaryti, įkvėpti ir uždaryti“ mechanizmas

Taisyklingas DPI naudojimas yra būtina veiksmingo vaisto patekimo į kvėpavimo takus ir sėkmingos ligos kontrolės sąlyga. Vis dėlto nemažai pacientų DPI naudoja netaisyklingai dėl nepakankamo apmokymo, fizinių galimybių ribotumo ar netinkamos naudojimo technikos. Dažniausiai pasitaikančios klaidos yra netinkamas dozės paruošimas, netaisyklinga inhaliatoriaus padėtis, neiškvėpimas prieš inhaliaciją, kvėpavimo nesulaikymas po inhaliacijos, likusių dozių skaičiaus nepatikrinimas, atsitiktinis dvigubas dozės aktyvavimas bei inhaliatoriaus naudojimas esant netinkamoje kūno padėtyje (pvz., pusiau gulint ar gulint).

Siekiant sumažinti šių klaidų tikimybę, „NEXThaler“ inhaliatorius sukurtas taip, kad jo naudojimą sudarytų trys paprasti veiksmai – atidaryti, įkvėpti ir uždaryti. Toks veikimo principas sumažina reikalingų veiksmų skaičių ir didina tikimybę, kad inhaliatorius bus nau-

dojamas taisyklingai. Naudojant „NEXThaler“ nereikia suderinti inhaliatoriaus aktyvavimo ir įkvėpimo, priešingai nei naudojant pMDI, kurių veiksmingam naudojimui būtina tiksliai suderinti dozės išskyrimą su įkvėpimu. Ši savybė gali būti ypač svarbi ūminio bronchų spazmo atveju, kai pacientui sudėtinga tinkamai suderinti įkvėpimą ir inhaliatoriaus aktyvavimą.

Be propelento

„NEXThaler“ DPI yra alternatyva slėginiams dozuotiems inhaliatoriams (pMDI), kuriuose naudojami propelentai, todėl gali prisidėti prie aplinkai tvaresnio astmos ir LOPL gydymo. pMDI naudojami hidrofluorangliavandenilių (HFC) propelentai sudaro maždaug 0,03 proc. pasaulinių metinių šiltnamio efektą sukeliančių dujų emisijų. DPI ir smulkią miglą formuojantys inhaliatoriai išskiria žymiai mažiau anglies dioksido ekvivalento (CO₂e) (apie 8 g CO₂e vienai inhaliacijai), palyginti su pMDI (apie 100 g CO₂e vienai inhaliacijai). DPI produktų pasirinkimas, kai ligos kontrolė nėra optimali, gali sumažinti gydymo įkvepiamaisiais vaistais poveikį gamtai, nepakenkiant klinikiniam veiksmingumui.

VAISTŲ NUSĖDIMO APATINIUOSE KVĖPAVIMO TAKUOSE TYRIMAI

Literatūros duomenimis, itin smulkių dalelių vaistų formulės veiksmingiau pasiekia smulkiuosius kvėpavimo takus, todėl vaistai geriau pasiskirsto bronchų medyje (1 lentelė). Siekiant įvertinti „NEXThaler“ DPI veiksmingumą platesniame kontekste, pateikiami lyginamieji duomenys iš tyrimų, kuriuose vertintas gydymo veiksmingumas, skiriant vaistus per DPI ir per pMDI.

1 lentelė. Itin smulkių dalelių vaisto nusėdimo apatiniuose kvėpavimo takuose tyrimų santrauka

Tyrimas	Tyrimo planas, metodas	Inhaliatoriaus tipas	Pagrindiniai rezultatai
Jabbal ir kt., 2017	Jungtinė 18 tyrimų, atliktų su sveikais tiriamaisiais ir astma sergančiais pacientais, analizė	DPI ir pMDI su skirtingo MMAD dalelėmis	- Mažėjant MMAD didėjo vaisto nusėdimas plaučiuose (MMAD ~1 μm → > 50 proc. nusėdimas plaučiuose) - Iškvėptos vaisto frakcijos dydis nekito
Usmani ir kt., 2022	Gama skintigrafijos tyrimas su 10 sveikų tiriamųjų ir 9 astma sergančiais pacientais	BDP, FF ir G pMDI	Sveiki tiriamieji ir astma sergantys pacientai: - Vidutinis vaisto nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose: 22,7 ± 9,2 proc. ir 25,5 ± 6,8 proc. (p = 0,47) - Apatiniuose kvėpavimo takuose nusėdusi vaisto dalis: 0,52 ± 0,07 ir 0,49 ± 0,06 - Centrinės ir periferinės depozicijos santykis: 0,94 ± 0,25 ir 1,06 ± 0,25
Sonnappa ir kt., 2018	Sisteminė realiosios klinikinės praktikos tyrimų apžvalga ir metaanalizė (7 tyrimai, 33 453 pacientai)	Itin smulkių dalelių IGK ir smulkių dalelių IGK	Itin smulkių dalelių IGK, palyginti su smulkių dalelių IGK: - Didesnė tikimybė pasiekti astmos kontrolę: ŚS – 1,34 (95 proc. PI – 1,22–1,46; p < 0,0001) - Mažesnis paūmėjimų dažnis: RR – 0,84 (95 proc. PI – 0,73–0,97; p < 0,0001) - Mažesnė skiriama IGK dozė (vidutinis skirtumas –170 μg; 95 proc. PI – –222–(–118) μg)

1 lentelė. Itin smulkių dalelių vaisto nusėdimo apatiniuose kvėpavimo takuose tyrimų santrauka (tęsinys)

Tyrimas	Tyrimo planas, metodas	Inhaliatoriaus tipas	Pagrindiniai rezultatai
Usmani ir kt., 2020	Funkcinio kvėpavimo takų vaizdavimo (<i>in silico</i>) tyrimas	Itin smulkių dalelių BDP, FF ir G bei ne itin smulkių dalelių FluF, VI ir UMEC	- Didesnis IGK nusėdimas plaučiuose - Didesnis visų trijų vaisto komponentų nusėdimas periferiniuose kvėpavimo takuose - Palankesnis periferinės ir centrinės depozicijos santykis: BDP = $0,48 \pm 0,13$, FF = $0,48 \pm 0,13$, G = $0,49 \pm 0,13$, palyginti su FluF = $1,96 \pm 0,84$, VI = $0,97 \pm 0,34$, UMEC = $1,20 \pm 0,48$
Watz ir kt., 2021	Funkcinio kvėpavimo takų vaizdavimo tyrimas (įkvėpimo srautas – 30–60 l/min.)	„NEXThaler“ DPI (BDP ir FF) bei FluF ir VI DPI bei BUD ir FF DPI	- Naudojant „NEXThaler“ DPI, IGK ir IVBA nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose buvo reikšmingai didesnis, palyginti su FluF ir VI per DPI - Esant 60 l/min. įkvėpimo srautui, periferinis vaisto nusėdimas buvo didesnis „NEXThaler“ DPI atveju, palyginti su FluF ir VI per DPI (IGK – 24,7 proc., palyginti su 5,0 proc.; IVBA – 25,3 proc., palyginti su 13,0 proc.; $p < 0,001$). - Mažesnis centrinės ir periferinės depozicijos santykis „NEXThaler“ DPI atveju, palyginti su FluF ir VI per DPI (IGK – 0,63, palyginti su 1,63; IVBA – 0,63, palyginti su 0,99) - BUD ir FF DPI veiksmingumas mažėjo esant mažesniai įkvėpimo srautui
Horváth ir kt., 2025	Įkvėpimo profilio tyrimas, kuriame dalyvavo 113 LOPL sergančių pacientų	„NEXThaler“ DPI bei FluF ir VI DPI	85 proc. pacientų, naudousių „NEXThaler“ DPI, nustatytas didesnis vaisto nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose - Didesnis bronchiolių ir bronchų nusėdimo santykis („NEXThaler“ DPI – 5,0, FluF/VI per DPI – 2,6).
Buttini ir kt., 2016	<i>In vitro</i> aerodinaminių savybių tyrimas	„NEXThaler“ DPI (BDP ir FF), FP ir SAL DPI bei BUD ir FF DPI	„NEXThaler“ DPI bei FP ir SAL DPI užtikrino pastovų dozės išskyrimą, nepriklausomai nuo įkvėpimo srauto - Įkvepiant BUD ir FF per DPI dozė reikšmingai sumažėjo, kai įkvėpimo srautas neviršijo 60 l/min. „NEXThaler“ DPI išskyrė apie 50 proc. itin smulkių dalelių nuo bendros išskirtos dozės
De Backer ir kt., 2010	Gama scintigrafijos tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji, astma ir LOPL sergantys pacientai (n = 8 kiekvienoje grupėje)	Itin smulkių dalelių BDP ir FF pMDI	- Vaisto nusėdimas plaučiuose: $34,1 \pm 9,3$ proc. (sveiki tiriamieji), $30,9 \pm 8,9$ proc. (astmos grupė), $33,1 \pm 8,9$ proc. (LOPL grupė) - Ekstratorakalinis nusėdimas: $53,48 \pm 8,95$ proc., palyginti su $57,64 \pm 9,92$ proc. ir $54,98 \pm 7,01$ proc. - Centrinės ir periferinės depozicijos santykis: $1,42 \pm 0,32$, palyginti su $1,96 \pm 0,43$ ir palyginti su $1,94 \pm 0,69$.
Virchow ir kt., 2018	Scintigrafinis vaisto nusėdimo tyrimas, kuriame dalyvavo sveiki tiriamieji ir astma arba LOPL sergantys pacientai (n = 28)	„NEXThaler“ DPI (itin smulkių dalelių BDP ir FF)	- Vidutinis vaisto nusėdimas plaučiuose – apie 55 proc. nuo išskirtos dozės - Maža iškveptos vaisto frakcijos dalis (1,6–3,3 proc.) - Nuoseklus centrinės ir periferinės depozicijos santykis visoje tiriamųjų grupėje
Kupczyk ir kt., 2025	<i>In silico</i> vaisto nusėdimo modeliavimo tyrimas, naudojant realius pacientų įkvėpimo profilius (n = 104)	„NEXThaler“ DPI (itin smulkių dalelių BDP ir FF) ir pMDI (itin smulkių dalelių BDP ir FF), palyginti su DPI (ne itin smulkių dalelių FP ir SAL) ir DPI (ne itin smulkių dalelių BUD ir FF)	- Didelis vaisto nusėdimas plaučiuose (daugiau nei 50 proc.) naudojant „NEXThaler“ DPI ir pMDI - Veiksmingumas buvo panašus arba didesnis nei kitų ne itin smulkių dalelių DPI - Pastovus vaisto dozės išskyrimas esant skirtingiems įkvėpimo parametrams

BDP – beklometazono dipropionatas; BUD – budezonidas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius (angl. *dry powder inhaler*); FF – formoterolio fumaratas; FluF – flutikazono furoatas; FP – flutikazono propionatas; G – glikopironis; IGK – įkvepiamasis gliukokortikosteroidas; IVBA – ilgo veikimo β_2 agonistas; IVMB – ilgo veikimo muskarino receptorių blokatorius; MMAD – masės medianinis aerodinaminis dalelių skersmuo (angl. *mass median aerodynamic diameter*); pMDI – suspausto oro dozuotas aerosolinis inhaliatorius (angl. *pressurized metered-dose inhaler*); PI – pasikliautinis intervalas; RR – dažnio santykis; SAL – salmeterolis; ŠS – šansų santykis; UMEC – umeklidinis; VI – vilanterolis.

Tyrimai su pMDI

Jabbal ir kt. atlikta jungtinė 18 tyrimų, kuriuose vertinti DPI ir pMDI inhaliatoriai, sukuriantys skirtingo dydžio vaisto daleles, analizė parodė, kad mažėjant dalelių MMAD, didėjo vaisto nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose. Iškvepiama vaisto dalis buvo maža, nepriklausomai nuo dalelių dydžio. Geras itin

smulkių dalelių trigubo derinio BDP, FF ir G nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose taip pat įrodytas Usmani ir kt. tyrime – maždaug 22–25 proc. įkvėptos vaisto dozės nusėdo apatiniuose kvėpavimo takuose. Apie pusę nusėdusio vaisto pasiekė periferines sritis, todėl centrinės ir periferinės depozicijos santykis buvo artimas 1. Vaisto nusėdimo pobūdis buvo panašus

ties sveikų, tiek astma sergančių asmenų grupėje, o tai rodo, kad ligos ypatumai reikšmingai neveikia itin smulkių dalelių pasiskirstymo bronchų medyje.

Dėl didesnio vaistų nusėdimo smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, itin smulkių dalelių preparatai gali užtikrinti gydomąjį poveikį skiriant mažesnes IGK dozes. Sisteminė realiosios klinikinės praktikos tyrimų, kuriuose lyginti itin smulkių ir smulkių dalelių IGK, apžvalga ir metaanalizė parodė, kad itin smulkių dalelių vaistų formulės buvo susijusios su geresne astmos kontrole ir mažesniu paūmėjimų skaičiumi, kai buvo skiriamos žymiai mažesnės IGK dozės. Šis dozę tausojantis poveikis yra kliniškai reikšmingas – didesnės IGK dozės gali būti susijusios su padidėjusiu sisteminiu šalutiniu poveikiu. Itin smulkių dalelių vaistų formulės pasižymi saugesniu terapiniu profiliu, mažinant bendrą IGK ekspoziciją ir išlaikant astmos kontrolę.

Daugelyje tyrimų itin smulkios vaistų dalelės rodė geresnius nusėdimo apatiniuose kvėpavimo takuose rezultatus, palyginti su ne itin smulkiomis dalelėmis. Funkcinio kvėpavimo takų vaizdavimo tyrime Usmani ir kt. palygino itin smulkių dalelių BDP, FF ir G bei ne itin smulkių flutikazono furoato, vilanterolio ir umeklidinio (FluF, VI ir UMEC) nusėdimą apatiniuose kvėpavimo takuose pacientams, sergantiems vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL. Nustatyta, kad itin smulkių dalelių vaistas pasižymėjo didesniu IGK nusėdimu, visų trijų vaisto komponentų periferiniu nusėdimu ir palankesniu periferinės ir centrinės depozicijos santykiu.

Tyrimai su „NEXThaler“ DPI

Funkcinio vaizdavimo tyrime Watz ir kt. tyrė trijų skirtingų dvigubos terapijos (IGK ir IVBA) derinių, skiriamų per DPI, nusėdimą apatiniuose kvėpavimo takuose, esant skirtingam vidutiniam įkvėpimo srautui. Tyrime nustatyta, kad vaistą skiriant per „NEXThaler“ DPI, IGK ir IVBA nusėdimas buvo žymiai didesnis, palyginti su kitu DPI, ypač esant mažesniai įkvėpimo srautui. Taip pat didesnė vaistų dalis pasiekė periferinius kvėpavimo takus (24,7 proc., palyginti su 5 proc. IGK, ir 25,3 proc., palyginti su 13,0 proc. IVBA; $p < 0,001$). Be to, „NEXThaler“ DPI pasižymėjo mažesniu centrinės ir periferinės depozicijos santykiu (IGK – 0,63, palyginti su 1,63; IVBA – 0,63, palyginti su 0,99), o tai rodo, kad vaistas geriau pasiekia periferinius kvėpavimo takus ir homogeniškiau pasiskirsto visuose apatiniuose kvėpavimo takuose. „NEXThaler“ DPI taip pat pasižymėjo pastovesniu vaisto nusėdimu esant skirtingam įkvėpimo oro srautui, kai kitų DPI nusėdimo veiksmingumas labiau priklausė nuo įkvėpimo srauto.

Papildomų įrodymų, patvirtinančių vaisto, įkvėpto per „NEXThaler“ DPI, nusėdimo pastovumą, nepriklausomai nuo paciento įkvėpimo srauto, pateikė Horváth ir kt. Įvertinti 113 LOPL sergančių pacientų,

kuriems buvo būdingos skirtingos įkvėpimo charakteristikos ir ligos sunkumas, duomenys. Tyrime palygintas dvigubo derinio, skiriamo per „NEXThaler“ DPI, ir kito DPI, generuojančio ne itin smulkias vaisto daleles, vaistų nusėdimas apatiniuose kvėpavimo takuose. „NEXThaler“ DPI užtikrino didesnę į plaučius patekusio vaisto kiekį maždaug 85 proc. pacientų. Be to, nustatytas reikšmingai didesnis bronchiolių ir bronchų depozicijos santykis (5,0, palyginti su 2,6), rodantis veiksmingesnį vaisto patekimą į smulkiuosius kvėpavimo takus. Nors šis bronchiolių ir bronchų depozicijos santykis skiriasi nuo Watz ir kt. aprašyto centrinės ir periferinės depozicijos santykio, abiejuose tyrimuose gautos reikšmės buvo panašios. Dar viena svarbi išvada – pacientams, patyrusiems LOPL paūmėjimų, bendras vaisto nusėdimas plaučiuose buvo mažesnis nei pacientams, kuriems paūmėjimų nebuvo. Vis dėlto „NEXThaler“ DPI abiejose grupėse užtikrino didesnę vaisto nusėdimą plaučiuose nei lyginamasis DPI ($28,8 \pm 5,8$ proc., palyginti su $23,7 \pm 3,8$ proc. pacientams, patyrusiems paūmėjimų, ir $33,7 \pm 6,1$ proc., palyginti su $24,9 \pm 3,9$ proc. pacientams, kuriems paūmėjimų nebuvo).

Svarbu ir tai, kad vaisto dalelių depoziciją lemia ne tik dalelių dydis ar įkvėpimo srautas, bet ir paciento įkvėpimo technika, ypač kvėpavimo sulaikymo trukmė. Funkcinio vaizdavimo duomenys rodo, kad kvėpavimo sulaikymo trukmės prailginimas iki 10–15 sek. žymiai padidina itin smulkių dalelių nusėdimą distaliniuose kvėpavimo takuose dėl gravitacinės sedimentacijos.

KLINIKINIS VEIKSMINGUMAS

Astmos gydymas

Klinikinių tyrimų duomenimis, „NEXThaler“ DPI yra veiksmingas inhaliatorius, skirtas bronchus plečiančių vaistų ir IGK deriniams vartoti, o juo skiriamas gydymas yra gerai toleruojamas ir užtikrina veiksmingą astmos kontrolę pacientams, kuriems reikalingas reguliarus gydymas. Gydymas per „NEXThaler“ DPI yra ne mažiau veiksmingas nei skiriant per pMDI – pasiekti panašūs didžiausio iškvėpimo srauto (angl. *peak expiratory flow*, PEF), plaučių funkcijos, simptomų kontrolės rodikliai ir sumažėjo skubiosios pagalbos vaistų poreikis. Pagrindiniai klinikinių tyrimų, kuriuose vertintas gydymas bronchus plečiančių vaistų ir IGK deriniais, skiriamais per „NEXThaler“ DPI astmai gydyti, rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga

Įrodyta, kad IGK ir IVBA bei IGK, IVBA ir IVMB deriniai, įkvėpiami per „NEXThaler“ DPI, pagerina ligos kontrolę, sumažina simptomus ir pagerina plaučių funkciją pacientams, sergantiems LOPL, nepriklausomai nuo ligos sunkumo. Pagrindiniai klinikinių tyri-

Farmakoterapija

mų, kuriuose analizuotas IKG ir IVBA bei IKG, IVBA ir IVMB derinių veiksmingumas per „NEXThaler“ DPI LOPL gydyti, rezultatai pateikiami 2 lentelėje.

16 sav. trukmės stebėsenos tyrime, kuriame dalyvavo 441 sunkia LOPL sergantis pacientas, o daugelis

šių tiriamųjų sirgo ir gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip širdies ir kraujagyslių ligos bei cukrinis diabetas, vertintas BDP ir FF, skiriamo per „NEXThaler“ DPI, veiksmingumas, palyginti su BDP ir FF, skiriamo per pMDI. Abiejose gydymo grupėse pastebėtas reikšmin-

2 lentelė. Klinikinių tyrimų, kuriuose vertintas per „NEXThaler“ DPI skiriamo BDP ir FF bei BDP, FF ir G veiksmingumas, sergant astma ir LOPL, santrauka

Tyrimas	Tyrimo planas, tiriamieji	Intervencija, palyginimas	Pagrindiniai rezultatai
Astma			
Kanniess ir kt., 2015	8 sav. atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas; 755 pacientai, sergantys kontroliuojama astma	BDP ir FF (100 ir 6 µg) du kartus per parą per „NEXThaler“ DPI, palyginti su pMDI, palyginti su BDP (100 µg) du kartus per parą per DPI (ne itin smulkių dalelių)	„NEXThaler“ DPI veiksmingumas nebuvo prastesnis nei pMDI pagal rytinį PEF prieš vaisto vartojimą (vidutinis skirtumas –1,84 l/min; neprastesnio veiksmingumo riba – 15 l/min.) - FEV₁, FVC, dienų be skubiosios pagalbos vaistų vartojimo, ACQ-7, dienų be simptomų ir geros astmos kontrolės rodikliai buvo panašūs
Zheng ir kt., 2024	12 sav. atsitiktinių imčių kontroliuojamas tyrimas; apie 500 Kinijos suaugusiųjų, sergančių astma	BDP ir FF (100 ir 6 µg) du kartus per parą per „NEXThaler“ DPI, palyginti su pMDI (po 4 sav. pradinio gydymo pMDI)	„NEXThaler“ DPI veiksmingumas nebuvo prastesnis nei pMDI pagal rytinį PEF prieš kitą vaisto dozę - FEV₁, FVC, ACQ-6, skubiosios pagalbos vaistų vartojimas ir nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo panašūs
Braido ir kt., 2025 (NEW-TON)	Prospektyvusis stebėsenos tyrimas; 620 astma sergančių pacientų	BDP ir FF per „NEXThaler“ DPI kaip palaikomasis gydymas arba MART	- ACQ-5 balas sumažėjo nuo 2,0 iki 0,6 po 6 mėn.; 56,7 proc. pacientų pasiekė gerą astmos kontrolę - Gera gydymo besilaikančių pacientų dalis (TAI-12 = 50) padidėjo nuo 31,7 proc. iki maždaug 50 proc. po 3 ir 6 mėn. - EQ-5D-5L indeksas padidėjo nuo 0,881 iki 0,970 ir 1,000 po 3 ir 6 mėn. - FEV₁ padidėjo nuo 86 proc. iki 93 proc.
Aung ir kt., 2024	Prospektyvusis tyrimas; 86 pacientai, kurie serga sunkia astma ir kurių FeNO koncentracija yra padidėjusi	Perėjimas prie BDP ir FF per „NEXThaler“ DPI	- Po 1 mėn. 56 proc. pacientų nustatytas reikšmingas FeNO sumažėjimas, rodantis anksčiau buvusį nepakankamą gydymo režimo laikymąsi - Pacientams, kuriems nustatytas FeNO sumažėjimas, pagerėjo ACQ-6, FEV₁ ir sumažėjo eozinofilų kiekis kraujyje 79 proc. pacientų per 12 mėn. neprireikė biologinės terapijos
Singh ir kt., 2019	Dvigubai aklas, kryžminis tyrimas; 65 astma sergantys pacientai	BDP ir FF per „NEXThaler“ DPI, palyginti su pMDI po metacholino mėginio	- FEV₁ skirtumas po 5 min. buvo minimalus – 2 ml (95 proc. PI – –0,060–0,065) - Mediana laiko iki 85 proc. FEV₁ atsistatymo: 8 min. („NEXThaler“ DPI) ir 7,5 min. (pMDI) - Simptomų palengvėjimas (pagal Borg skalę) buvo panašus
LOPL			
Hodzhev ir kt., 2022	16 sav. stebėsenos tyrimas; 441 pacientas, sergantis sunkia LOPL	BDP ir FF per „NEXThaler“ DPI, palyginti su pMDI	- Abiejose grupėse pagerėjo vidutinis FEV₁ ir vidutinis FVC - Pacientams, gydytiems per „NEXThaler“ DPI, reikšmingai dažniau buvo nustatytas atsakas į gydymą nei gydytiems pMDI (45,2 proc., palyginti su 25,6 proc.)
Beeh ir kt., 2021	52 sav. atsitiktinių imčių trijų krypčių kryžminis tyrimas; 342 pacientai, sergantys LOPL	BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 µg) per „NEXThaler“ DPI, palyginti su BDP, FF ir G pMDI, palyginti su BDP ir FF pMDI	„NEXThaler“ DPI skiriamos trigubos terapijos veiksmingumas nebuvo prastesnis nei pMDI pagal FEV₁ AUC_{0–12h} (Δ –20 ml) ir FEV₁ prieš kitą vaisto dozę (Δ +3 ml) - Sveikatos būklės (SGRQ) ir skubiosios pagalbos vaistų vartojimo rezultatai buvo panašūs - Abi trigubos terapijos buvo pranašesnės už dvigubą terapiją, vertinant plaučių funkciją, sveikatos būklę ir skubiosios pagalbos vaistų vartojimą

ACQ-5 – Astmos kontrolės klausimynas, 5 leidimas (angl. *asthma control questionnaire-5*); ACQ-6 – Astmos kontrolės klausimynas, 6 leidimas (angl. *asthma control questionnaire-6*); ACQ-7 – Astmos kontrolės klausimynas, 7 leidimas (angl. *asthma control questionnaire-7*); AUC_{0–12h} – kreivės plotas nuo 0 iki 12 val. (angl. *area under the curve from 0 to 12 hours*); BDP – beklometazono dipropionatas; DPI – sausų miltelių inhaliatorius (angl. *dry powder inhaler*); EQ-5D-5L – EuroQol penkių dimensijų, penkių lygių sveikatos būklės indeksas (angl. *EuroQol Five-Dimension Five-Level*); FeNO – azoto monoksido frakcija iškvepiamame ore (angl. *fractional exhaled nitric oxide*); FF – formoterolio fumaratas; FEV₁ – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1 second*); FVC – forsuota gyvybinė talpa (angl. *forced vital capacity*); G – glikopironis; LOPL – lėtinė obstrukcinė plaučių liga; MART – palaikomasis ir simptomus lengvinantis gydymas (angl. *maintenance and reliever therapy*); PEF – didžiausias iškvėpimo srautas (angl. *peak expiratory flow*); PI – pasikliautinis intervalas; pMDI – suspausto oro dozuotas aerozolinis inhaliatorius (angl. *pressurized metered-dose inhaler*); SGRQ – Sv. Jurgio kvėpavimo takų klausimynas (angl. *St. George's respiratory questionnaire*); TAI-12 – 12 punktų inhaliatorių naudojimo laikymosi testas (angl. *test of adherence to inhalers – 12-item questionnaire*).

gas FEV₁ ir FVC pagerėjimas, tačiau BDP ir FF DPI buvo pranašesnis pagal vidutinį FEV₁ ir vidutinį FVC, nes šie parametrai nuolat gerėjo per visą tyrimą, o BDP ir FF pMDI grupėje jie stabilizavosi ketvirtą gydymo savaitę. Be to, pacientams, gydytiems BDP ir FF DPI, reikšmingai dažniau nustatytas atsakas į gydymą, nei pacientams gydytiems BDP ir FF pMDI (atitinkamai – 45,2 proc. ir 25,6 proc.).

Smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkcija

Įrodyta, kad itin smulkių dalelių BDP ir FF, tiekiamas per „NEXThaler“ DPI, reikšmingai gerina smulkiųjų kvėpavimo takų disfunkciją (SKTD) – vieną iš pagrindinių astmos ir LOPL patogenezės elementų, kuriam būdingas distalinių kvėpavimo takų (iki 2 mm skersmens) pažeidimas, pasireiškiantis uždegiminiu procesu, susiaurėjimu ir pakitusiu kvėpavimo takų sienelių standumu bei tamprumu. Svarbu, kad distalinių kvėpavimo takų pažeidimas būdingas visiems astma sergantiems pacientams, nepriklausomai nuo ligos sunkumo, tačiau jo intensyvumas didžiausias sergant sunkia astma. Tyrimai rodo, kad 91 proc. astma sergančių pacientų pasireiškia SKTD yra susijęs su prasta ligos kontrole ir didesne paūmėjimų rizika. Sergant LOPL, SKTD pasireiškia daugiau nei 90 proc. pacientų, o jos paplitimas didėja sulig ligos sunkumu ir didina ligos sukiamą naštą.

BDP ir FF, įkvepiamo per „NEXThaler“ DPI, poveikis SKTD analizuotas tyrime, kuriame dalyvavo 43 LOPL sergantys pacientai, kuriems nustatyta sunki oro srauto obstrukcija bei bent vienas vidutinio sunkumo paūmėjimas per pastaruosius metus. Į tyrimą įtraukti pacientai, pradėję vartoti BDP ir FF per DPI ne anksčiau kaip savaitę iki įtraukimo į tyrimą. Tiriamieji stebėti iki 12 sav. Smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimo rodikliai (angl. *difference between respiratory resistance at 5 Hz and 20 Hz*, liet. kvėpavimo takų pasipriešinimo skirtumas tarp 5 Hz ir 20 Hz dažnių, R5–R20) reikšmingai sumažėjo – nuo $0,23 \pm 0,09$ kPa/(l/sek.) tyrimo pradžioje iki $0,16 \pm 0,09$ kPa/(l/sek.), vertinant po 6 sav., ir $0,16 \pm 0,08$ kPa/(l/sek.), vertinant po 12 sav. ($p < 0,05$). Be to, sumažėjo LOPL simptomų našta – LOPL vertinimo testo (angl. *COPD assessment test*, CAT) balas pagerėjo nuo 13 balų tyrimo pradžioje iki 6, vertinant po 6 sav., ir 4, vertinant po 12 sav. ($p < 0,05$). Šie pagerėjimai koreliavo su smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijos pokyčiais, sustiprindami itin smulkių dalelių BDP ir FF reikšmę gerinant su SKTD susijusius funkcinis parametrus, taip pat ligos poveikį sveikatos būklei.

Daugiacentris, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas tyrimas dar kartą parodė, kad itin smulkių dalelių triguba terapija BDP, FF ir G deriniu, įkvepiamu per „NEXThaler“ DPI, yra ne prastesnė, palyginti su pMDI, vertinant plaučių funkcijos rezultatus. Anali-

zuoti 342 pacientų, sergančių LOPL, duomenys. Vertintas BDP, FF ir G (100, 6 ir 10 µg) derinio, skiriamo per DPI arba pMDI, veiksmingumas, kuris taip pat palygintas su dviguba terapija (BDP ir FF, 100 ir 6 µg), skiriama per pMDI. Tiek skiriant trigubą terapiją per DPI, tiek per pMDI, stebėtas panašus FEV₁ AUC_{0–12h} (angl. *area under the curve from 0 to 12 hours*, liet. kreivės plotas nuo 0 iki 12 val.) ir mažiausio FEV₁ pagerėjimas. Pasikliautiniai intervalai, rodantys skirtumus nuo pradinių rodiklių iki 28 tyrimo dienos, išliko neprastesnio veiksmingumo ribose (–50 ml): –20 ml (95 proc. PI – –35, –6) AUC_{0–12h} atveju ir 3 ml (95 proc. PI – –15, 20) FEV₁ atveju. Panašios tendencijos stebėtos ir vertinant Šv. Jurgio kvėpavimo takų klausimyną (angl. *St. George's respiratory questionnaire*, SGRQ) bei skubiosios pagalbos vaistų vartojimą. Taip pat nustatytas trigubos terapijos, tiek skiriamos per DPI, tiek per pMDI, pranašumas, palyginti su dviguba terapija plaučių funkcijos, sveikatos būklės ir skubiosios pagalbos vaistų vartojimo atžvilgiu.

Dar viename tyrime, kurį atliko Skloot ir kt., nustatyta, kad simptomus sukeliančia LOPL sergantiems pacientams, pakeitus LOPL gydymą iš ne itin smulkių dalelių didelių dozių IGK ir IVBA (flutikazono propionato ir salmeterolio) derinio į itin smulkių dalelių BDP, FF ir G derinį, tiekiamą per DPI, reikšmingai pagerėjo plaučių funkcijos rodikliai. Po 6 sav. gydymo pacientams pastebėtas reikšmingas distalinių kvėpavimo takų parametru pagerėjimas: padidėjo vaizdiniais metodais įvertintas specifinis kvėpavimo takų tūris (angl. *specific image-based airway volume*, siVaw, nuo 39,8 proc. iki 62,6 proc.), o vaizdiniais metodais įvertintas kvėpavimo takų pasipriešinimas (angl. *specific image-based airway resistance*, siRaw) sumažėjo (nuo –51,1 proc. iki –57,2 proc.). Be to, padidėjo FEV₁, matuojamas prieš kitą vaisto dozę (62,2 ml, $p = 0,0690$) ir pagerėjo bendras CAT balas (–3,30, $p < 0,0001$).

SAUGUMAS IR TOLERAVIMAS

Klinikiniai tyrimai patvirtino, kad „NEXThaler“ DPI saugumo ir toleravimo profilis yra panašus į pMDI, kaip ir pageidaujamų reakcijų dažnis. Dauguma nepageidaujamų reakcijų, apie kurias pranešta tiriamuosiuose ir stebėsenos tyrimuose, buvo lengvos arba vidutinio sunkumo, ir tik nedaugelis jų buvo susijusios su gydymu. Nepageidaujamų reakcijų patyrusių pacientų procentinė dalis, įkvepiant vaistus per „NEXThaler“ DPI ir pMDI, buvo panaši tiek astmos, tiek LOPL sergančių pacientų populiacijose, taip pat ir skiriant tiek dvigubą (BDP ir FF), tiek trigubą (BDP, FF ir G) terapijas. Pavyzdžiui, Zheng ir kt. tyrime pacientų, pranešusių apie bent vieną nepageidaujamą reakciją, dalis buvo 48,4 proc., įkvepiant BDP ir FF per DPI, palyginti su 49,6 proc., įkvepiant vaistą per pMDI. Panašiai Beeh ir k. tyrime – nepageidaujamos reakcijos

pasireiškė 15,5 proc. pacientų, vartojusių BDP, FF ir G derinį per DPI, palyginti su 18,7 proc., vartojusių per pMDI. Newton tyrime dar kartą patvirtintas BDP ir FF derinio, įkvėpimo per „NEXThaler“ DPI, saugumas: tik 10,2 proc. pacientų patyrė su vaistu susijusias nepageidaujamas reakcijas, o tik 4,3 proc. pacientų pranešė apie su vaistu susijusias nepageidaujamas reakcijas.

Pažymėtina, kad itin smulkių BDP formulių vartojimas gali būti susijęs su mažesne pneumonijų ir viršutinių bei apatinių kvėpavimo takų infekcijų rizika – nepageidaujamomis reakcijomis, dažnai siejamomis su nuolatinio IGK gydymu. Price ir kt. atliktame retrospektyviajame kohortos tyrime, LOPL pacientų gydymas smulkių dalelių flutikazonu buvo susijęs su didesne pneumonijos ir kvėpavimo takų infekcijų rizika, palyginti su gydymu itin smulkių dalelių BDP. Be to, kitame panašaus dizaino tyrime nustatyta, kad pradėjus gydymą itin smulkių dalelių BDP ir IVBA, pneumonijos rizika nepadidėjo, o tai atspindi rizikos profilį, pastebėtą skiriant IVBA monoterapiją (be IGK). Mažesnė rizika naudojant itin smulkių dalelių BDP gali būti siejama su mažesniu dalelių dydžiu, kuris, kaip manoma, užtikrina veiksmingesnį vaisto nusėdimą apatiniuose kvėpavimo takuose, vartojant mažesnes vaisto dozes, kartu išlaikant gydymo veiksmingumą.

PACIENTŲ PRIORITETAIR IR GYDymo LAIKYMASIS

Siekiant gerų gydymo rezultatų, būtina atsižvelgti ne tik į patį vaistą, bet ir į paciento gebėjimą naudoti prietaisą bei bendrą jo patirtį. Patogus naudoti inhaliatorius, atitinkantis paciento poreikius, yra svarbus tinkamam vaisto įkvėpimui užtikrinti, gerina gydymo režimo laikymąsi ir gydymo rezultatus. Svarbu pabrėžti, kad sėkmingas inhaliatoriaus naudojimas priklauso ne tik nuo paciento pageidavimų, bet ir nuo gebėjimo generuoti pakankamą įkvėpimo srautą, kad prietaisas būtų aktyvuotas ir vaistai būtų įkvėpiami veiksmingai. Viename naujausių tyrimų nustatyta tiesinė koreliacija tarp didžiausio įkvėpimo srauto (angl. *peak inspiratory flow*, PIF), pasiekto naudojant du inhaliatorius, ir natūralaus spirometrinio PIF, o tai rodo, kad įkvėpimo srauto įvertinimas gali padėti renkantis prietaisą. Pritaikant inhaliatorių prie paciento įkvėpimo pajėgumo, galima optimizuoti vaistų nusėdimą apatiniuose kvėpavimo takuose ir padidinti gydymo veiksmingumą.

Contoli ir kt. atliktoje apklausoje, kurioje vertinta 4000 astma sergančių pacientų, naudojančių DPI, patirtis ir pasitenkinimas, parodė, kad dauguma vartotojų (61 proc.) buvo patenkinti savo turimu prietaisu. Pacientams, kurių ligos našta buvo didesnė, pasitenkinimas buvo kiek mažesnis (55 proc.). Pagrindiniai veiksniai, darantys įtaką paciento pasirinkimui, buvo inhaliatoriaus naudojimo paprastumas, dozių skaitiklio buvimas ir teisingą įkvėpimą patvirtinantis

grįžtamasis ryšys. „NEXThaler“ DPI dėl įkvėpimo aktyvuojamo mechanizmo ir trigubo grįžtamojo ryšio sistemos atitinka minėtus poreikius ir sulaukia teigiamo pacientų įvertinimo.

Scichilone ir kt. atliktame tyrime 62 pacientai, sergantys vidutinio sunkumo arba sunkia LOPL, teigiamai atsiliepė apie „NEXThaler“ DPI, vertindami jo naudojimo paprastumą, mažas aktyvuoti reikalingas įkvėpimo pastangas, spragtelėjimą įkvėpus bei įkvėpimo skaitiklį.

Visai neseniai Braid ir kt. paskelbė publikaciją, kurioje minimas ištis didelis pacientų pasitenkinimas „NEXThaler“ DPI prietaisu – daugiau nei 79 proc. naudotojų buvo visiškai arba labai patenkinti. Manoma, kad tai labiausiai lėmė naudojimo paprastumas ir dozių skaitiklio buvimas. Bendras pasitenkinimas atitiko pagerėjusį gydymo režimo laikymąsi, o tai rodo, koks svarbus pasitenkinimas prietaisu, siekiant gerų gydymo rezultatų.

Didesnis pacientų pasitenkinimas „NEXThaler“ DPI, palyginti su kitais DPI, nustatytas ir lyginamuosiuose tyrimuose. Voshaar ir kt. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 66 suaugę astma sergantys pacientai, „NEXThaler“ DPI, skirtas inhaliuoti IGK ir IVBA, buvo pranašesnis už kitus inhaliatorius pagal kelis pagrindinius naudojimo paprastumo rodiklius. „NEXThaler“ DPI naudotojai dažniau sėkmingai įkvėpė vaistą nepadarydami klaidų ($p < 0,001$), inhaliatorių paruošdavo naudoti greičiau ($p < 0,001$) ir greičiau suprasdavo naudojimo instrukciją ($p < 0,001$). Paminėtina, kad Tinke ir kt. atliktame tyrime, kuriame dalyvavo 139 pacientai, sergantys astma ($n = 90$) ir LOPL ($n = 45$), nenustatyta reikšmingo kritinių klaidų skaičiaus skirtumo tarp „NEXThaler“ DPI ($n = 3$) ir kito DPI ($n = 5$).

IŠVADOS

„NEXThaler“ DPI yra reikšmingas inhaliatorių technologijų pažangos pavyzdys, suteikiantis galimybę astma ir LOPL sergantiems pacientams vaistus vartoti veiksmingai ir patogiai. Itin smulkių dalelių generavimas pagerina vaistų nusėdimą tiek stambiuosiuose, tiek smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Tokios technologinės savybės kaip įkvėpimo aktyvuojamas mechanizmas, stabilus veikimas esant skirtingam įkvėpimo srautui ir grįžtamojo ryšio sistema padeda užtikrinti pastovų vaisto dozės išskyrimą, taip pat gali didinti pacientų pasitenkinimą gydymu ir gerinti gydymo režimo laikymąsi.

Nors nemaža dalis šių rezultatų pagrindžiančių duomenų gauta remiantis pakaitinėmis vertinamosiomis baigtimis ir modeliavimo metodais, straipsnyje aptarti tyrimai suteikia svarbių įžvalgų apie prietaiso funkcinį veikimą ir patogumą naudoti. Klinikinių ir realiosios klinikinės praktikos tyrimų duomenys taip

pat rodo panašų „NEXThaler“ DPI ir pMDI veiksmingumą, saugumą bei pacientų pasitenkinimą šiais prietaisais.

Apibendrinant, vaistų vartojimas per „NEXThaler“ DPI yra veiksmingas ir gerai toleruojamas bei dera su dabartinėmis lėtinių kvėpavimo takų ligų gydymo strategijomis. Vis dėlto platesnėms išvadoms pagrįsti reikalingi tiesioginiai „NEXThaler“ DPI ir kitų DPI palyginamieji tyrimai, ilgalaikis veiksmingumo

vertinimas įvairiose pacientų populiacijose, taip pat paūmėjimų dažnio ir ligos progresavimo vertinimas realiosios klinikinės praktikos sąlygomis.

Straipsnis parengtas pagal publikaciją Usmani O, Braid F, Stolz D, Dinh-Xuan AT, Cosio BG, Franzini L, et al. Optimizing respiratory care with NEXThaler: bridging technology and treatment. Med Devices (Auckl). 2026; 19:577725.