

Новые возможности использования тиотропия бромидом с помощью аэрозольного устройства доставки – ингалятора Респимат®

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Россия, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

S.N.Avdееv

New abilities of administration of tiotropium bromide using the aerosol delivery device Respimat®

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchial asthma, tiotropium bromide, Respimat®, safety.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма, тиотропия бромид, Респимат®, безопасность.

Значение тиотропия для терапии ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием не полностью обратимой бронхиальной обструкции; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей (ДП) на повреждающие частицы или газы [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1 % (11,8 % мужчин и 8,5 % женщин) [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, сегодня ХОБЛ занимает 4-е место среди всех причин смерти в мире, ежегодно от ХОБЛ умирают около 2,75 млн человек, что составляет 4,8 % всех причин смерти [1]. Экономические расходы на 1 больного, связанные с ХОБЛ, в 3 раза выше, чем на 1 больного бронхиальной астмой (БА), а наибольший экономический ущерб приносит лечение обострений ХОБЛ [1].

Медикаментозная терапия при ХОБЛ используется для предупреждения и контроля симптомов заболевания, повышения качества жизни больных, уменьшения частоты и тяжести обострений и снижения летальности [1, 2]. Препаратами 1-й линии терапии у большинства пациентов с ХОБЛ являются длительно действующие (ДД) бронходилататоры (БД) [1], среди которых наиболее изученным и наиболее часто используемым является действующий антихолинэргический препарат (АХП) – тиотропия бромид [4, 5].

Достоинством тиотропия является его селективность по отношению к М1- и М3-рецепторам и длительная продолжительность его действия. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинэргических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 ч, что делает возможным его назначе-

ние 1 раз в сутки [4–6]. Такие свойства препарата значительно упрощают режим дозирования и улучшают комплаенс больных терапии.

Прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропием во всех исследованиях превышал таковой у пациентов, получавших препараты сравнения (ипратропий, салметерол и др.), и данное улучшение поддерживалось на протяжении всего периода исследования без развития тахифилаксии [7–10]. Тиотропий оказался 1-м препаратом, у которого положительное влияние на легочную гиперинфляцию было подтверждено в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ) [11, 12]. Улучшение легочных функциональных параметров на фоне терапии тиотропием сопровождалось улучшением клинической картины, переносимости физических нагрузок, качества жизни больных, снижением кратности приема короткодействующих БД. У больных, принимавших тиотропий, было отмечено меньшее число обострений ХОБЛ и госпитализаций, значительно увеличивалось время до 1-го обострения [6].

В глобальном 4-летнем исследовании UPLIFT® (*Understanding Potential Long-term impacts on Function with Tiotropium*) впервые были получены доказательства уменьшения летальности больных ХОБЛ на фоне длительного приема тиотропия – было достигнуто достоверное снижение относительного риска (ОР) смерти на 13 % ($p < 0,05$) [13]. Также в исследовании UPLIFT показано, что у лиц с ХОБЛ II стадии, у "наивных" больных (т. е. ранее не получавших никакой терапии) и у пациентов моложе 50 лет прием тиотропия уменьшает скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), т. е. замедляет прогрессирование ХОБЛ [14–16]. В исследовании UPLIFT также продемонстрировано,

что длительная терапия тиотропием не только не повышает риск летальности от сердечно-сосудистых событий, а даже уменьшает его (ОР – 0,73; 95%-ный доверительный интервал – ДИ – 0,56–0,95). Необходимо также отметить, что прием тиотропия позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности (ОР – 0,69; 95%-ный ДИ – 0,52–0,92).

В подавляющем большинстве исследований действие тиотропия изучалось на примере дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) – лекарственной формы, в которой использован ДПИ тиотропия ХандиХалер® (ТХ) в суточной дозе 18 мкг (1 ингаляция). Совсем недавно в России был зарегистрирован новый препарат – Спирива® Респимат®, кардинальным отличием которого от ингалятора Спирива® ХандиХалер® является устройство доставки препарата – ингалятор тиотропия Респимат® (ТР). Общеизвестно, что залогом успешной ингаляционной терапии является не только свойства лекарственного препарата, но и выбор его оптимальной системы доставки. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать хорошую депозицию препарата в легких, быть надежным, достаточно простым в использовании и доступным для применения в лю-

бом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. С этой точки зрения новый ингалятор ТР – шаг вперед в области ингаляционной терапии [17].

Основные характеристики ингалятора Респимат®

В основе ингалятора ТР лежит форсированное прохождение лекарственного раствора через серии каналов, которые сходятся к 2 выпускным отверстиям – соплам (рис. 1, 2), создающим 2 жидкостные струи, при столкновении которых и образуется лекарственный аэрозоль [18, 19].

Оптимальный аэродинамический диаметр аэрозольных частиц находится в диапазоне 1–5 мкм; частицы с диаметром < 1 мкм обычно не оседают в ДП и выдыхаются, а частицы > 5 мкм оседают в верхних ДП (ротоглотке). Приблизительно 75 % аэрозольных частиц, продуцируемых ингалятором ТР, имеют средний аэродинамический диаметр ≤ 5,8 мкм и ≤ 5 % – средний аэродинамический диаметр ≤ 1 мкм [19, 20].

На эффективность доставки лекарственных аэрозолей в нижние ДП существенное влияние оказывают депозиция препарата в ингаляционном устройстве и на задней стенке ротоглотки, что происходит благодаря баллистическим эффектам аэрозоля и турбулентной дисперсии [21–25]. Координация между активацией устройства и ингаляцией аэрозоля очень сильно зависит от скорости аэрозольного облака и времени его существования. Принято считать, что улучшение доставки аэрозольного препарата в нижние ДП происходит при создании более длительно существующего аэрозольного облака [26]. *D. Hochrainer et al.* провели измерение скорости струи аэрозоля на расстоянии 10 см от выхода из 3 различных ингаляторов: дозированных аэрозольных ингаляторов (ДАИ) с фреоновым наполнителем, ДАИ с гидрофторалканом и Респимата®. Оказалось, что скорость струи аэрозоля составляет 5,6; 2,4 и 0,8 м / с соответственно [27]. Кроме того, в этом же исследовании с помощью видеорегистрации было показано, что длительность существования аэрозольного облака при использовании 3 ингаляторов составляет 0,15; 0,21 и 1,45 с соответственно (рис. 3) [27]. Таким образом, ингалятор Респимат® создает медленное облако аэрозоля, которое существует в 7–10 раз дольше по сравнению с ДАИ. Невысокая скорость аэрозольных частиц, выходящих из ингалятора ТР, приводит к улучшению захвата частиц во время ингаляционного

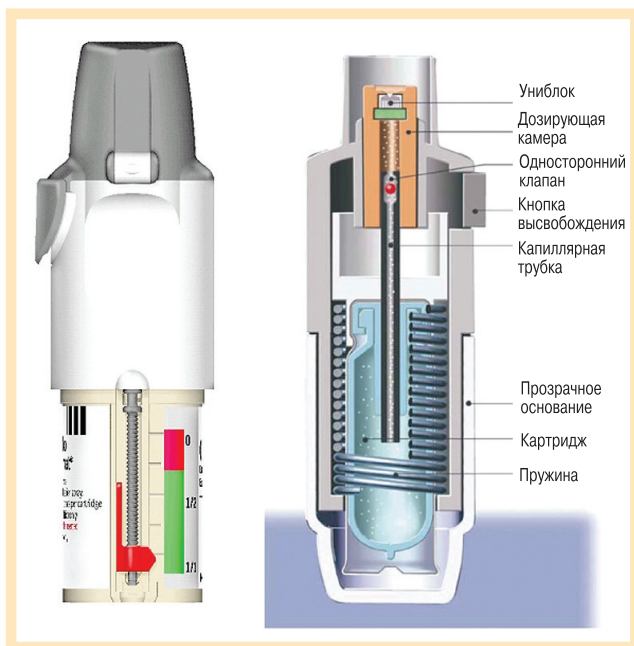


Рис. 1. Ингалятор Респимат®: внешний вид и схема устройства

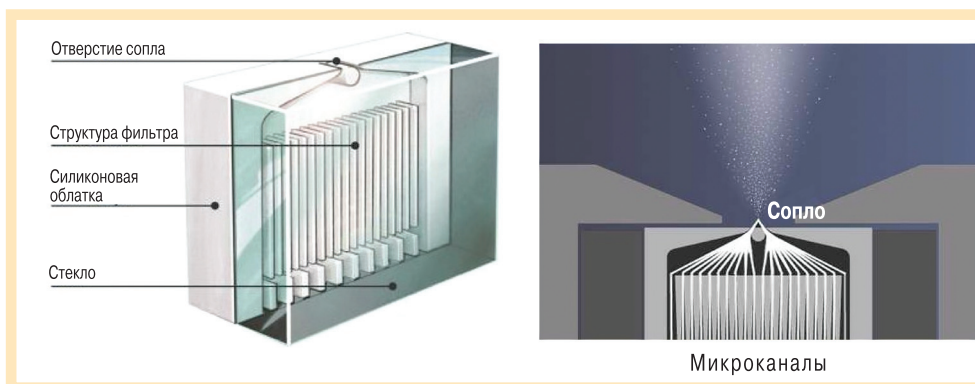


Рис. 2. Схема устройства униблока в ингаляторе Респимат®

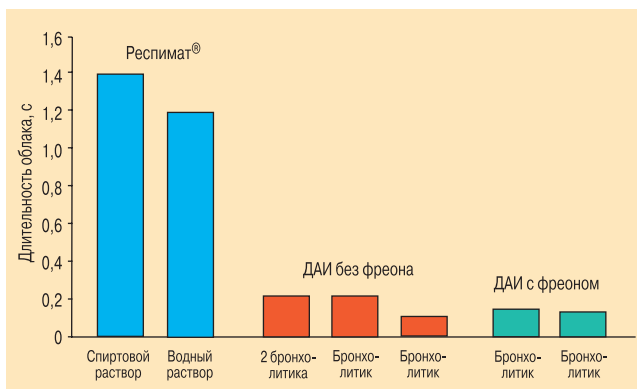


Рис. 3. Длительность существования аэрозольного облака при использовании ингалятора Респимат® и ДАИ [27]

маневра пациента, их повышенной доставке в нижние ДП и снижению ротоглоточной депозиции.

В скинтиграфических исследованиях продемонстрирована более высокая легочная и меньшая ротоглоточная депозиция препаратов при использовании ингалятора ТР по сравнению с ДПИ и ДАИ со спейсером и без такового [28–32]. В исследовании с участием здоровых добровольцев *S.P.Newman et al.* показано, что легочная депозиция флунизолида или фенотерола при использовании ингалятора ТР составляет 39,2–44,6 %, в то время как ротоглоточная депозиция – только 26,2–39,9 % (рис. 4) [29, 30]. В этих же исследованиях легочная депозиция лекарственных препаратов при их ингаляции с помощью ДАИ без спейсера составила 11,0–15,3 %, а при использовании ДАИ со спейсером – 9,9–28,0 % (см. рис. 4) [29, 30]. В другом исследовании проведено сравнение депозиции будесонида, ингалируемого с помощью ингаляторов Респимат® и Турбухалер®, легочная депозиция препарата составляла 51,6 и 28,5 % соответственно, а ротоглоточная депозиция – 19,3 и 49,3 % соответственно [31].

Для активации устройства основание поворачивают на 180° до щелчка, что приводит к сжатию пружины и продвижению капиллярной трубки с односторонним клапаном картриджа с раствором, нагнетая жидкость в дозирующую камеру (см. рис. 1). При нажатии пациентом на кнопку происходит высвобождение пружины, которая проталкивает капиллярную трубку к т. н. униблоку (см. рис. 1, 2), закрывая односторонний клапан и поворачивания

капиллярную трубку к пистону, что приводит в движение раствор через униблок. Далее лекарственный раствор продавливается через микроканалы, которые сходятся к 2 зеркальным выпускным отверстиям, при выходе из них жидкостные струи сталкиваются под определенным углом, в результате чего образуется лекарственный аэрозоль, который выходит из устройства.

Ингалятор Респимат® имеет компактный дизайн и снабжен цифровым счетчиком доз (см. рис. 1). Стрелка счетчика подходит к красной зоне, когда в ингаляторе остается препарат приблизительно на 1 нед. [18]. После активации заданного числа доз (в препарате Спирива® Респимат® – 60 доз) происходит блокирование механизма и дальнейшее его использование становится невозможным.

Дозы тиотропия в ингаляционном устройстве Респимат®

Логично было бы предположить, что при использовании ингалятора ТР потребуются уменьшение традиционных доз препаратов, используемых с другими ингаляторами, т. к. ингаляционное устройство Респимат® является более эффективным по сравнению со всеми известными на сегодня портативными устройствами доставки (ДАИ и ДПИ). Рекомендованная доза ТР – 5 мкг (Спирива® ХандиХалер® – 18 мкг). Данная новая доза была установлена в нескольких исследованиях "доза–ответ". В многоцентровом РКИ *D.Caillaud et al.* ($n = 202$) в параллельных группах пациентов с ХОБЛ в течение 3 нед. проводилось сравнение 5 доз тиотропия, ингалируемого через Респимат® (1,25; 2,5; 5; 10 и 20 мкг), 1 традиционной дозы тиотропия, ингалируемого через ХандиХалер® (18 мкг) и плацебо [32] соответственно. Первичной конечной точкой исследования являлся показатель предбронходилатационного (*trough*) ОФВ₁ на 21-й день терапии. Дозы тиотропия 5 и 20 мкг, назначенного через Респимат®, и 18 мкг, назначенного через ХандиХалер®, достоверно отличались от плацебо. При этом по влиянию на параметры функции внешнего дыхания дозы тиотропия в ингаляторах Респимат® 5 мкг и ХандиХалер® 18 мкг максимально соответствовали друг другу. Кроме того, по индексу экскреции тиотропия с мочой за 0–2 ч до ингаляции

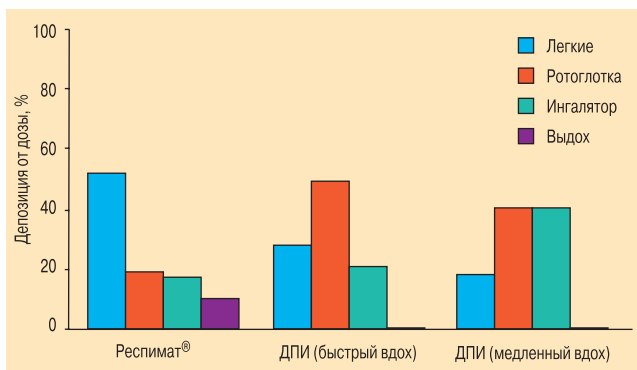


Рис. 4. Депозиция ингаляционных препаратов при использовании ингалятора Респимат® и ДПИ [29]

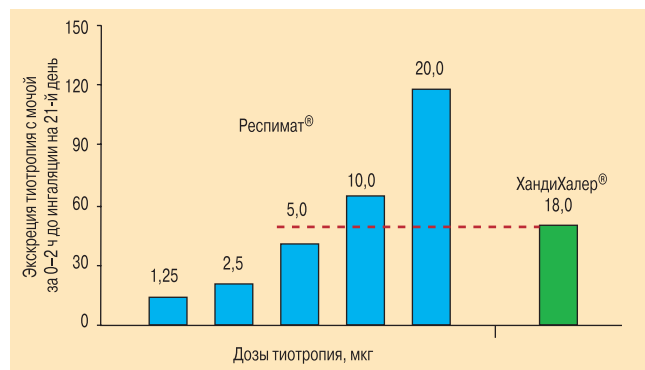


Рис. 5. Сравнение различных доз тиотропия при использовании ингаляторов Респимат® и ХандиХалер® [32]

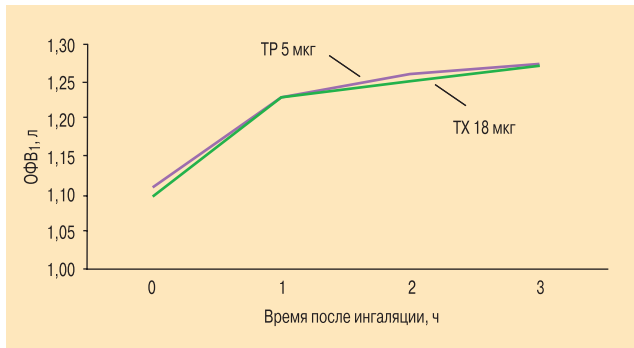


Рис. 6. Изменения ОФВ₁ после ингаляции ТР 5 мкг и ТХ 18 мкг [33]

на 21-й день — данные дозы тиотропия, назначенные с помощью различных ингаляторов, также были практически эквивалентны (рис. 5).

В рандомизированном перекрестном исследовании японских авторов ($n = 134$), где пациенты с ХОБЛ (средний возраст — 70 лет, средний ОФВ₁ — 43 %) в течение 21 дня принимали либо ТР в дозе 5 мкг, либо ТХ в дозе 18 мкг, была показана полная эквивалентность данных доз тиотропия как по влиянию на прирост функциональных легочных показателей (рис. 6), так и на плазменные концентрации тиотропия в первые 3 ч после ингаляции [33]. Поэтому при назначении ТР рекомендовано использовать дозу 5 мкг в сутки (т. е. 2 последовательные ингаляции по 2,5 мкг).

Мнение пациентов об ингаляционном устройстве Респимат®

Выбор ингаляционного устройства для терапии, с точки зрения врача зависит от многих факторов: лекарственное вещество, доказанная клиническая эффективность, простота использования ингалятора, экономические аспекты терапии и др. Среди этих факторов важное место отводится отношению к устройству со стороны пациента. Достоинством ингаляционного устройства Респимат® является простая ингаляционная техника [34]. По данным *W.Schurmann et al.*, приемлемая ингаляционная техника при использовании ингалятора Респимат® достигается у 96–98 % пациентов всего лишь после первых 5 ингаляций [35]. Другое преимущество ингалятора Респимат® — хорошая координация "больной—ингалятор" обеспечивает высокую доставку препарата в ДП

даже у нетренированного пациента. В исследовании *P.Brand et al.* легочная депозиция препарата при ингаляции через Респимат® у больных ХОБЛ составила 37 % до тренировки и 53 % — после (рис. 7) [36]. В этом же исследовании лучшие показатели легочной депозиции при ингаляции через бесфреоновый ДАИ после тренировки составляли 21 % [36].

Среди множества исследований, посвященных оценке пациентами различных устройств доставки, можно найти любые результаты в пользу того или иного ингалятора. Чаще всего в данных исследованиях были использованы произвольные опросники, не учитывающие основ психометрического тестирования [37]. Поэтому особое внимание среди таких работ привлекают исследования, в которых были использованы более совершенные инструменты, в частности Опросник удовлетворенности и предпочтений пациента (*Patient Satisfaction and Preference Questionnaire — PASAPQ*), который является практичным валидизированным, надежным и чувствительным инструментом для тестирования отношения пациента к ингаляционному устройству [38]. В исследовании *W.Schurmann et al.* ($n = 224$) с помощью PASAPQ было проведено сравнение предпочтений больных ХОБЛ и БА при применении ингаляторов Респимат® и ДАИ [35]. В исследовании продемонстрировано, что 81 % пациентов предпочли использовать ингалятор Респимат® и хотели бы его применять в дальнейшем [35]. Среднее число баллов для 13 из 15 вопросов по опроснику PASAPQ было значительно выше при оценке ингалятора ТР по сравнению с оценкой ДАИ ($p < 0,05$); также продемонстрировано преимущество ТР перед ДАИ по общему баллу по шкале PASAPQ ($p < 0,001$).

В 2 других похожих по дизайну исследованиях, в которые были включены больные ХОБЛ ($n = 152$) и БА ($n = 150$), при помощи опросника PASAPQ сравнивались предпочтения пациентов при использовании ТР и ДПИ (Мультидиск® и Турбухалер®) [39, 40]: Респимат® предпочли 74 и 64 % пациентов соответственно, Турбухалер® — 17 %, Мультидиск® — 34 %. В обоих исследованиях общее число баллов по шкале PASAPQ для Респимата® было существенно выше, чем для ДПИ ($p < 0,001$) (рис. 8). Еще в одном крупном открытом исследовании, включавшем пациентов с ХОБЛ ($n = 1\,230$), получавших терапию ТР на протяжении 6 нед., на вопрос об удовлетворенности

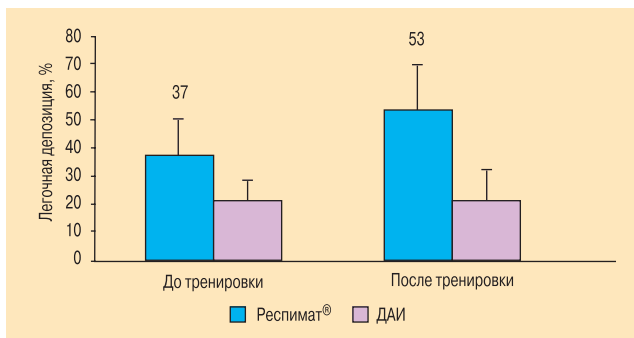


Рис. 7. Влияние тренировки на легочную депозицию при использовании ингалятора Респимат® и ДАИ [36]

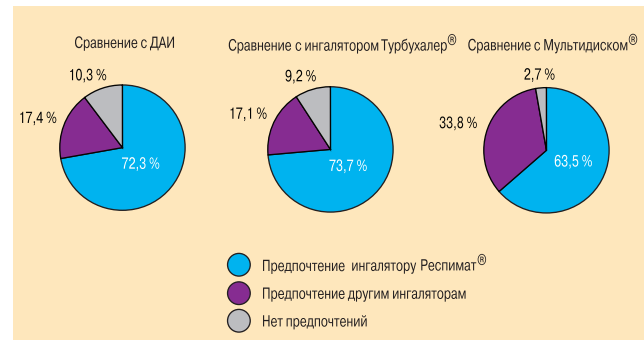


Рис. 8. Предпочтения пациентов при использовании ингалятора Респимат® и других ингаляторов [39]

Таблица 1
Сравнение ТР и плацебо: первичные конечные точки [48]

Первичные конечные точки	Δ ТР 5 мкг – плацебо	Δ ТР 10 мкг – плацебо	Δ ТР 10 мкг – 5 мкг
ОФВ ₁ перед приемом препарата, л*	0,127** (0,101–0,153)	0,150** (0,124–0,175)	0,023 (–0,002–0,048)
Качество жизни по шкале SGRQ, общая оценка, баллы	–3,5** (–4,9–(–2,1)	–3,8** (–5,3–(–2,4)	–0,4 (–1,7–1,0)
Одышка по шкале TDI, баллы	1,05** (0,73–1,38)	1,05** (0,73–1,38)	0,02 (–0,29–0,34)

Примечание: * – изменения по сравнению с исходными; ** – $p < 0,0001$ vs плацебо; все данные – в различиях лечения через 48 нед.

терапией 77 % больных ответили "удовлетворен" или "очень удовлетворен" [41].

И наконец, в небольшом исследовании из реальной практики, посвященном оценке эффектов перевода пациентов с ХОБЛ с ТХ на ТР, новый ингалятор предпочли 72 % больных [42].

Клиническая эффективность ТР при ХОБЛ

К настоящему времени опубликовано 5 РКИ продолжительностью ≥ 12 нед., посвященных изучению эффективности ТР [43–47]. В совокупности в данные 5 исследований были включены пациенты с ХОБЛ ($n = 6\,522$), часть из которых получали терапию ТР ($n = 3\,686$): в дозе 5 мкг в сутки ($n = 2\,839$), 10 мкг ($n = 847$) и плацебо ($n = 2\,836$); 2 из этих исследований продолжались в течение 12 нед. [43, 44], 3 – в течение 1 года [45–47].

Продemonстрированные в исследованиях клинические эффекты ТР позволяют еще раз подтвердить уже известную высокую эффективность препарата тиотропия [5].

По влиянию на функциональные легочные показатели во всех исследованиях ТР в дозах 5 и 10 мкг существенно превосходил плацебо и был сравним с ипратропиумом в 1-е часы после ингаляции. Обе дозы тиотропия в долгосрочных исследованиях приводили к достоверному и клинически значимому улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, и снижению одышки по шкале TDI [48] (табл. 1).

Кроме того, терапия ТР приводила к выраженному снижению числа всех обострений ХОБЛ на 31 %, а тяжелых обострений, приводящих к госпитализации пациентов, – на 27 % [49]. Можно сделать вывод, что ТР значительно улучшает функцию легких

и качество жизни, уменьшает одышку и риск обострений, в т. ч. ведущих к госпитализации.

В открытом наблюдательном исследовании *H.Rau-Berger et al.*, включавшем больных ХОБЛ ($n = 1\,230$), показано, что терапия ТР в дозе 5 мкг в течение 6 нед. приводит к значительному улучшению физической активности пациентов: был отмечен значительный прирост баллов по субдомену "физическая функция" опросника SF-36 (на 13,4 балла, $p < 0,001$), а улучшение на 10 баллов было достигнуто у 61,5 % пациентов (рис. 9) [41].

Безопасность ТР при ХОБЛ

Как и другие представители группы АХП, тиотропий традиционно рассматривается как один из наиболее безопасных препаратов для терапии ХОБЛ [5]. Благоприятный профиль ТХ подтвержден многочисленными исследованиями. Новый препарат ТР теоретически может иметь еще большую безопасность, т. к. содержит меньшую дозу тиотропия, характеризуется меньшей депозицией в области ротоглотки, что может привести к снижению его системной биодоступности. При анализе наиболее частых нежелательных явлений (НЯ), зафиксированных в исследованиях ТР, обращает на себя внимание более частое развитие сухости во рту – традиционного эффекта всех АХП (табл. 2). Однако необходимо подчеркнуть, что данное НЯ встречается приблизительно в 2 раза реже

Таблица 2
Наиболее распространенные НЯ при приеме ТР [49]

НЯ	Тиотропий, $n = 1\,952$	Контроль, $n = 1\,952$	ОР (95%-ный ДИ), тиотропий vs контроль
Подвергались воздействию лечения, среднее по количеству дней (стандартное отклонение)	308,5 (85,9)	299,5 (97,2)	–
Любые НЯ	1 369 (155,6)	1 361 (157,4)	0,99 (0,92, 1,07)
НЯ, отмеченные у ≥ 3 % пациентов			
Обострение ХОБЛ	641 (44,1)	759 (56,8)	0,78 (0,70–0,86)
Назофарингит	157 (9,16)	151 (8,95)	1,02 (0,82–1,28)
Одышка	136 (7,83)	152 (9,02)	0,87 (0,69–1,09)
Инфекция ДП	124 (7,13)	144 (8,51)	0,84 (0,66–1,07)
Кашель	124 (7,13)	108 (6,31)	1,13 (0,87–1,46)
Бронхит	67 (3,79)	95 (5,52)	0,69 (0,50–0,94)
Пневмония	65 (3,65)	74 (4,25)	0,86 (0,62–1,20)
Продуктивный кашель	60 (3,38)	61 (3,52)	0,96 (0,67–1,37)
Сухость во рту	60 (3,41)	27 (1,54)	2,21 (1,41–3,49)

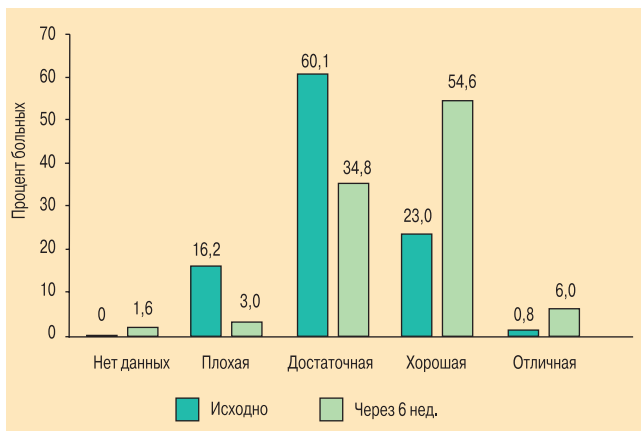


Рис. 9. Физическая активность пациентов с ХОБЛ при использовании ТР [41]

при использовании ТР, чем ТХ [32, 42], что можно объяснить меньшей депозицией препарата в рото-глотке при ингаляции через Респимат®.

В исследовании *U. Feifel et al.* при использовании очень высоких доз ТР (до 32 мкг в сутки) были отмечены лишь легкие антихолинергические побочные эффекты (сухость слизистых) [50]. В этом же исследовании для изучения офтальмологических побочных эффектов у добровольцев проводили закапывание раствора тиотропия в глаза, при этом не было отмечено изменений диаметра зрачка, зрачковых рефлексов, внутриглазного давления или аккомодации, т. е. при случайном попадании препарата из ингалятора Респимат® в глаза развитие каких-либо НЯ маловероятно.

R. Hodder et al. провели специальный анализ 1-годичных исследований ТР ($n = 1\,990$), посвященный выявлению парадоксальной бронхоконстрикции при использовании этого препарата [51], в результате которого не обнаружено ни одного указания на развитие парадоксального бронхоспазма; 21 (1,1 %) больным отмечена необходимость использования быстродействующих бронхолитиков или развитие дыхательного дискомфорта; 6 (0,3 %) пациентами отмечен дискомфорт, потребовавший приема быстродействующего бронхолитика. При этом данные НЯ наблюдались и в группе плацебо. Таким образом, парадоксальная бронхоконстрикция маловероятна при терапии РТ.

В течение последних 3 лет ведутся бурные дискуссии, посвященные сердечно-сосудистой безопасности ТР [52–56]. В совокупном анализе 2 сходных по дизайну 1-годичных исследований *E. Bateman et al.* показано, что число летальных исходов от любых причин среди больных, принимавших ТР, было несколько выше: 2,4 и 2,7 % (при приеме 5 и 10 мкг тиотропия соответственно) по сравнению с пациентами группы плацебо (1,6 %) [48]. Данные различия не были статистически достоверными. Существует ли прямая связь между повышенной летальностью больных или имеет место простое совпадение (тем более что летальность в данных исследованиях не выше и даже ниже, чем в других исследованиях, посвященных эффективности лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ)? При рассмотрении причин смерти больных в данных исследованиях обращает на себя внимание, что среди них фигурируют не только сердечно-сосудистые события, но и новообразования (табл. 3). С учетом 1-годовой длитель-

ности исследований можно уверенно говорить, что отсутствует биологическая вероятность зависимости между применением ТР и развитием опухолей.

Достаточно широкий резонанс вызвали результаты метаанализа *D. Singh et al.*, основанного на 5 РКИ, посвященных эффективности ТР у пациентов с ХОБЛ ($n = 6\,522$) [55]. Авторы пришли к заключению, что применение ТР приводит к достоверному повышению риска летальности у больных (ОР – 1,52; 95%-ный ДИ – 1,06–2,16; $p = 0,02$), при этом и доза тиотропия 10 мкг (ОР – 2,15; 95%-ный ДИ – 1,03–4,51; $p = 0,04$) и доза тиотропия 5 мкг (ОР – 1,46; 95%-ный ДИ – 1,01–2,10; $p = 0,04$) были ассоциированы с повышенным риском летального исхода. В выводах был приведен показатель "число больных, которых необходимо пролечить" для 1-го летального исхода в течение 1-го года ($n = 124$) (95%-ный ДИ – 52–5682). *D. Singh et al.* в ходе объяснения о возможной ассоциации терапии ТР и повышенной летальности больных высказано предположение, что использование ТР, обеспечивая лучшую депозицию тиотропия в легких, приводит к его повышенной концентрации в системном кровотоке (т. е. повышает системную биодоступность), что в свою очередь, увеличивает риск развития аритмических событий.

Однако с точки зрения фармакокинетики данное объяснение маловероятно. При сравнении плазменных концентраций тиотропия после ингаляции через Респимат® и ХандиХалер® (в дозах 5 и 18 мкг соответственно) продемонстрировано, что их пиковые концентрации и площади под концентрационными кривыми (AUC) практически идентичны [20, 33].

В представленном на конгрессе Европейского респираторного общества в 2013 г. исследовании проводилось сравнение фармакокинетических свойств ТР в дозах 1,25; 2,5 и 5 мкг и ТХ в дозе 18 мкг [57]. В данное многоцентровое перекрестное плацебо-контролируемое исследование с двойным слепым дизайном были включены пациенты с ХОБЛ ($n = 154$). Каждый из 5 этапов терапии занимал 4 нед., первичной конечной точкой исследования являлись пиковая концентрация препарата ($C_{\max, ss}$) и площадь концентрационной кривой в течение 6 ч после ингаляции препарата ($AUC_{0-6h, ss}$). Как показало данное исследование, тиотропий быстро абсорбировался со слизистых, при этом не было отмечено различий между устройствами и медиана достижения максимальной концентрации ($t_{\max, ss}$) составляла 5–7 мин после ингаляции (рис. 10). Фармакокинетический профиль ТР

Таблица 3
Фатальные НЯ при приеме ТР [49]

Системы органов	Тиотропий, $n = 1\,952$		Контроль, $n = 1\,965$		ОР (95 %-ный ДИ), тиотропий vs контроль
	n	ОР	n	ОР	
Любые фатальные НЯ с летальным исходом	52	2,94	38	2,13	1,38 (0,91–2,10)
Общие нарушения	19	1,07	12	0,67	1,60 (0,78–3,29)
Респираторные (нижние ДП)	9	0,51	16	0,89	0,57 (0,25–1,28)
Сердечные расстройства	9	0,51	4	0,22	2,27 (0,70–7,370)
Инфекции / паразитарные инвазии	3	0,17	5	0,28	0,61 (0,14–2,53)
Респираторные (другие)	5	0,28	2	0,11	2,52 (0,49–13,00)
Новообразования	4	0,23	2	0,11	2,02 (0,37–11,00)

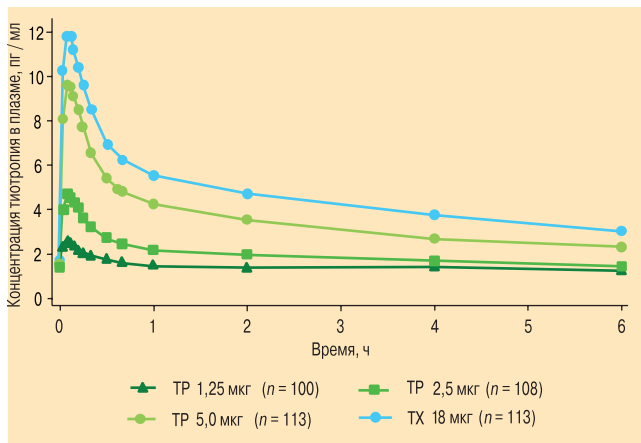


Рис. 10. Средние концентрации тиотропия в плазме при его назначении через ХандиХалер® (18 мкг) или Респимат® (1,25; 2,5 или 5 мкг) в течение 4 нед. у пациентов с ХОБЛ [57]

был пропорционален используемым дозам препарата (1,25; 2,5 и 5 мкг). Биодоступность дозы ТР 5 мкг оказалась несколько меньше, чем дозы ТХ 18 мкг. Среднее соотношение между данными дозами ТР 5 мкг и ТХ 18 мкг составили 81 % (90%-ный ДИ – 73–89) для $C_{max, ss}$ и 76 % (90%-ный ДИ – 70–82) для $AUC_{0-6h, ss}$, что указывает на более низкую системную экспозицию ТР.

В недавно опубликованной статье *B.J.Lipworth* и *P.M.Short* отмечено, что данные метаанализа *D.Singh et al.* вряд ли можно назвать надежными, т. к. они основаны на исследованиях, где летальные исходы не являлись конечными точками и 95%-ный ДИ имеет просто огромный размах (52–5 682) [56]. С учетом данных, демонстрирующих снижение сердечно-сосудистых событий при терапии ТХ, и наоборот, их повышение при терапии ТР, авторами комментария отмечено отсутствие "биологического правдоподобия" (*a lack of biological plausibility*) возможности развития неблагоприятных эффектов на фоне применения ТР, тем более их невозможно объяснить с точки зрения повышенной системной биодоступности препарата.

Более надежные данные о безопасности Спирива® Респимат® представлены в только что опубликованном крупнейшем исследовании в области ХОБЛ – рандомизированном двойном слепом исследовании TIOSPIR® (*The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial*) [58]. В исследование TIOSPIR® были включены пациенты с ХОБЛ ($n = 17\,135$) (средний возраст 65 лет, средний ОФВ₁ – 48 %), которые на протяжении в среднем 2,3 года принимали ТР в суточных дозах 2,5 или 5 мкг или ТХ 18 мкг. Первичными конечными точками исследования были риск летального исхода и риск развития 1-го обострения

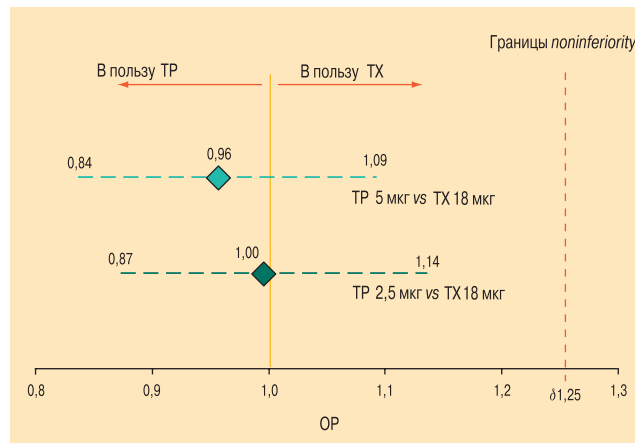


Рис. 11. Летальность от любых причин у пациентов с ХОБЛ во время терапии препаратами тиотропия [58]

ХОБЛ, также изучалась сердечно-сосудистая безопасность препаратов и оценивалась безопасность применения у пациентов со стабильными заболеваниями сердца (среди них у 15,2 % отмечена ишемическая болезнь сердца, у 6,0 % – постинфарктный кардиосклероз, у 10,6 % – аритмии).

Исследование TIOSPIR® показало, что длительная терапия ТР не отличается от терапии ТХ по риску летальных исходов (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР – 0,96; 95%-ный ДИ – 0,84–1,09; для тиотропия в дозе 5 мкг ОР – 1,0; 95%-ный ДИ – 0,87–1,14) (рис. 11, табл. 4) и по риску развития 1-го обострения (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР – 0,98; 95%-ный ДИ – 0,93–1,03) (рис. 12). Число летальных исходов и серьезных сердечно-сосудистых событий было сходным во всех 3 группах терапии тиотропием.

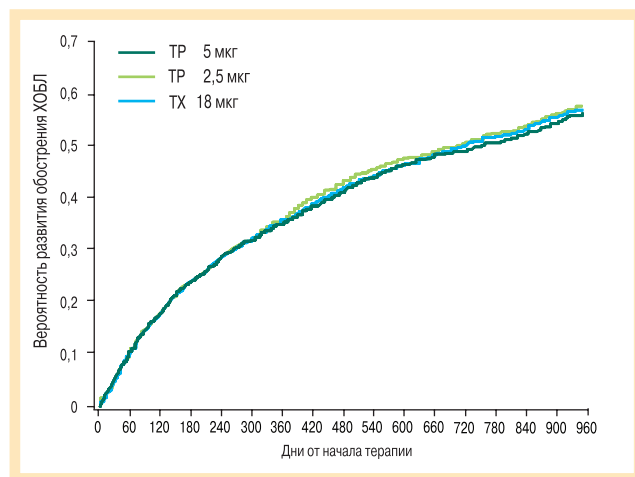


Рис. 12. Время до развития 1-го обострения при терапии пациентов с ХОБЛ препаратами тиотропия [58]

Таблица 4
Летальность от всех причин при терапии препаратами тиотропия [58]

Параметр	ТР 2,5 мкг, $n = 5\,730$	ТР 5 мкг, $n = 5\,711$	ТХ 18 мкг, $n = 5\,694$	Сравнение	ОР (95%-ный ДИ)
Летальность во время наблюдения, n (%)	440 (7,7)	423 (7,4)	439 (7,7)	ТР 5 мкг vs ТХ 18 мкг	0,96 (0,84–1,09)
				ТР 2,5 мкг vs ТХ 18 мкг	1,00 (0,87–1,14)
Частота событий на 100 пациентов в год	3,35	3,22	3,36	–	–
Летальность во время терапии, n (%)	359 (6,3)	326 (5,7)	357 (6,3)	ТР 5 мкг vs ТХ 18 мкг	0,91 (0,79–1,06)
				ТР 2,5 мкг vs ТХ 18 мкг	1,00 (0,86–1,16)

Таким образом, результаты глобального исследования TIOSPIR® практически завершают многолетнюю дискуссию о возможных сердечно-сосудистых рисках терапии ХОБЛ ТР, однозначно продемонстрировав, что новый препарат обладает хорошим профилем безопасности.

ТР в ступенчатой терапии неконтролируемой БА у взрослых

У многих больных БА низкие и средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) не позволяют достичь адекватного контроля заболевания, поэтому требуется дополнительное назначение длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА), антагонистов рецепторов лейкотриенов или повышение дозы иГКС. Эффективность короткодействующих АХП (ипратропия) при БА не доказана, а эффективность тиотропия изучалась лишь в нескольких исследованиях. *S.P. Peters et al.* в двойном слепом перекрестном рандомизированном исследовании TALC проведено сравнение дополнительной терапии тиотропием, удвоения дозы иГКС и дополнительной терапии ДДБА у пациентов с БА, неадекватно контролируемой монотерапией иГКС [59]. В данной работе продемонстрировано, что у пациентов с неадекватным контролем БА при монотерапии иГКС добавление тиотропия более эффективно, чем удвоение дозы иГКС. Улучшение функции легких на фоне лечения тиотропием сопровождалось уменьшением симптомов и увеличением числа дней контролируемой БА.

Недавно были получены новые данные о роли терапии тиотропием у больных плохо контролируемой БА. В 2 сходных по дизайну рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях *H.A.M. Kerstjens et al.* изучались эффективность дополнительной терапии тиотропием (в дозе 5 мкг в сутки через ингаляционное устройство Респимат®) у больных БА, уже получавших иГКС и ДДБА [60]. В качестве основных критериев эффективности были выбраны функциональные легочные параметры и число обострений, исследование продолжалось на протяжении 48 нед. До включения в исследование у всех больных были отмечены симптомы заболевания, ОФВ₁ был < 80 % долж. и пациенты в предшествующий год имели как минимум 1 обострение БА. В исследовании были включены больные БА ($n = 912$) (средний возраст — 53 года, средний ОФВ₁ — 62 %).

Через 24 нед. от начала терапии в обоих исследованиях изменение пикового ОФВ₁ от исходного уровня было более выраженным у больных, получавших дополнительную терапию тиотропием, различие по ОФВ₁ между группами составило 86 ± 34 мл ($p = 0,01$) и 154 ± 32 мл ($p < 0,001$) в 1-м и 2-м исследованиях соответственно (рис. 13). Прирост *trough* ОФВ₁ в группах терапии тиотропием составил 88 ± 31 мл ($p = 0,01$) и 111 ± 30 мл ($p < 0,001$) соответственно. Несмотря на то, что улучшение ОФВ₁ было относительно небольшим (< 10 %), необходимо отметить, что эти изменения были достигнуты у паци-

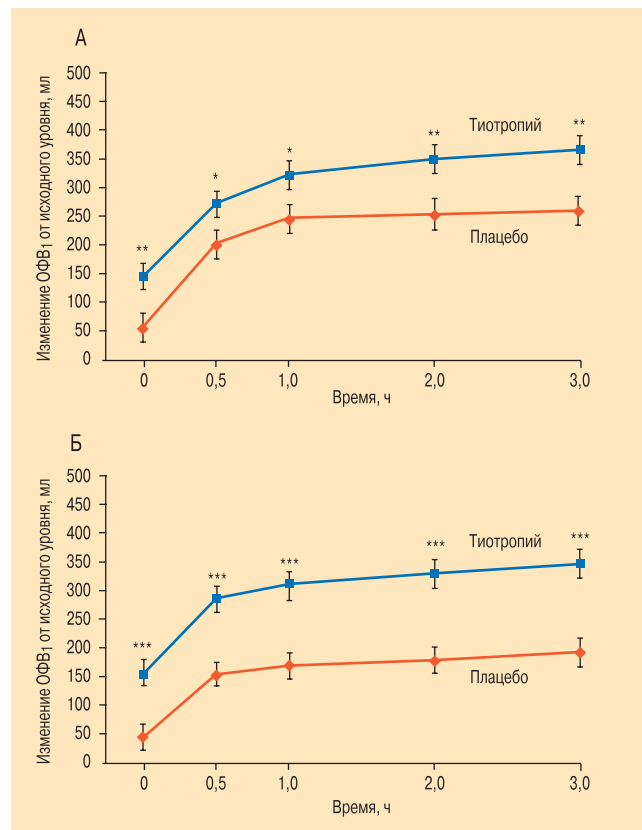


Рис. 13. Изменение ОФВ₁ при добавлении к терапии тиотропием и плацебо к терапии иГКС / ДДБА (А — 1-е исследование; Б — 2-е исследование) [60]

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$.

ентов, имевших фиксированное ограничение воздушного потока и уже получавших ДД БД.

Дополнительная терапия тиотропием привела к снижению общего числа тяжелых обострений БА на 21 % (ОР — 0,79; $p = 0,03$) и увеличению времени до 1-го обострения (282 дней vs 226 дней) (рис. 14). По данным *post hoc*-анализа, уменьшение риска тяжелых обострений было значимым, а число больных, которых необходимо пролечить, для того чтобы предотвратить 1 обострение в течение 48 нед., составило 15.

В проведенных исследованиях НЯ, в т. ч. серьезные, одинаково часто встречались в обеих группах сравнения. Сухость во рту — типичный побочный эффект для всего класса АХП — была отмечена у < 2 %

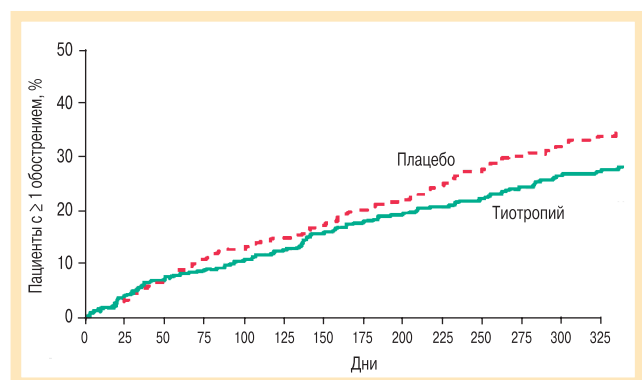


Рис. 14. Снижение числа тяжелых обострений БА при добавлении к терапии иГКС / ДДБА тиотропия [60]

больных и чаще всего наблюдалась при приеме тиотропия ($n = 8$ vs $n = 3$).

Эффекты, достигнутые при добавлении тиотропия к стандартной терапии у больных БА, должны быть рассмотрены через призму достижения дополнительных преимуществ на фоне наиболее принятой терапии БА. Так, добавление антагонистов рецепторов лейкотриенов и ксантинов к терапии иГКС / ДДБА обычно не сопровождается какими-либо значительными положительными эффектами, терапия системными ГКС ассоциирована с тяжелыми побочными эффектами, а терапия омализумабом подходит только для очень ограниченной когорты пациентов (иммуноглобулин Е-зависимая астма).

Заключение

Новый ингалятор Респимат® характеризуется простой ингаляционной техникой, обеспечивает хорошую координацию "больной-ингалятор" и высоко оценивается пациентами.

Длительная поддерживающая терапия препаратом ТР у пациентов с ХОБЛ значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку и риск обострений, в т. ч. ведущих к госпитализации, улучшает качество жизни.

У пациентов с ХОБЛ в отчете по НЯ ТР согласуется с известным профилем безопасности ТХ.

В глобальном исследовании TIOSPIR® убедительно показано, что ТР обладает хорошим профилем безопасности, не отличающимся от ТХ.

У больных с плохо контролируемой БА, несмотря на терапию иГКС и ДДБА, добавление к терапии ТР позволяет значительно уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и уменьшить риск развития тяжелых обострений БА.

Литература

- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI / WHO workshop report. The 2013 report is available on www.goldcopd.com
- Celli B.R., MacNee W.; ATS / ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS / ERS position paper. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 932–946.
- Buist A.S., McBurnie M.A., Vollmer W.M. et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370: 741–750.
- Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2003; 23: 183–189.
- Yohannes A.M., Connolly M., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 117–125.
- Tashkin D.P. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 97–105.
- Donohue J.F., van Noord J.A., Bateman E.D. et al. A 6-month, placebo-controlled study comparing lung function and health status changes in COPD patients treated with tiotropium or salmeterol. *Chest* 2002; 122: 47–55.
- Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P.M. et al. Improved health outcomes in patients with COPD during 1 year's treatment with tiotropium. *Eur. Respir. J.* 2002; 19: 209–216.
- Casaburi R., Mahler D.A., Jones P.W. et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2002; 1: 217–224.
- Brusasco V., Hodder R., Miravittles M. et al. Health outcomes following treatment for six months with once daily tiotropium compared with twice daily salmeterol in patients with COPD. *Thorax* 2003; 58: 399–404.
- Celli B., Wallack R.Z., Wang S. et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124: 1743–1748.
- O'Donnell D.E., Fluge T., Gerken F. et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur. Respir. J.* 2004; 23: 832–848.
- Tashkin D.P., Celli B., Senn S. et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1543–1554.
- Decramer M., Celli B., Kesten S. et al. Effect of tiotropium on outcomes in patients with moderate chronic obstructive pulmonary disease (UPLIFT): a prespecified subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1171–1178.
- Troosters T., Celli B., Lystig T. et al. Tiotropium as a first maintenance drug in COPD: secondary analysis of the UPLIFT trial. *Eur. Respir. J.* 2010; 36: 65–73.
- Morice A.H., Celli B., Kesten S. et al. COPD in young patients: A pre-specified analysis of the four-year trial of tiotropium (UPLIFT). *Respir. Med.* 2010; 104: 1659–1667.
- Panos R.J. Efficacy and safety of eco-friendly inhalers: focus on combination ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. J. COPD* 2013; 8: 221–230.
- Dalby R.N., Eicher J., Zierenberg B. Development of Rеспимат® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders. *Med. Devices (Auckl.)*. 2011; 4: 145–155.
- Dalby R., Spallek M., Voshaar T. A review of the development of Rеспимат Soft Mist Inhaler. *Int. J. Pharm.* 2004; 283: 1–9.
- van Noord J.A., Smeets J.J., Creemers J.P. et al. A randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, cross-over, dose-ranging study in asthmatic patients. *Respiration* 2000; 67: 672–678.
- Longest P.W., Hindle M., Choudhuri S.D., Byron P.R. Numerical simulations of capillary aerosol generation: CFD model development and comparisons with experimental data. *Aerosol. Sci. Technol.* 2007; 41: 952–973.
- Longest P.W., Hindle M., Choudhuri S.D., Xi J. Comparison of ambient and spray aerosol deposition in a standard induction port and more realistic mouth-throat geometry. *J. Aerosol. Sci.* 2008; 39: 572–591.
- Newman S.P., Pavia D., Moren F. et al. Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981; 36: 52–55.
- Newman S.P. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985; 88 (Suppl. 2): 152S–160S.
- Stein S.W., Gabrio B.J. Understanding throat deposition during cascade impactor testing. In: Dalby R.N., Byron P.R., Farr S.J., Peart J., eds. *Respiratory drug delivery VII*. Serentec, Raleigh, NC; 2000. 573–576.
- Longest P.W., Hindle M. Quantitative analysis and design of a spray aerosol inhaler. Part 1: effects of dilution air inlets and flow paths. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2009; 22: 271–283.
- Hochrainer D., Holz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Rеспимат Soft Mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18: 273–282.



Респимат® – ингалятор нового поколения



SPIRIVA®
(tiotropium)

Respimat®
Soft Mist® Inhaler

Имеются противопоказания, проконсультируйтесь у врача. Для получения более подробной информации обратитесь к Инструкции по применению препарата. Спирива® Респимат® раствор для ингаляции 2,5 мкг.

Регистрационное удостоверение ЛП N000890

ООО «Берингер Ингельхайм»: 125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20
www.boehringer-ingelheim.ru



**Boehringer
Ingelheim**

28. Khachikian D.; VA Pharmacy Benefits Management Services, Medical Advisory Panel, VISN Pharmacist Executives. Ipratropium / Albuterol (Combivent® Respimat®) Abbreviated Review. 2012. Available from: [http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropium-albuterol_\(CombiventRespimat\).doc](http://www.pbm.va.gov/ClinicalGuidance/AbbreviatedReviews/Ipratropium-albuterol_(CombiventRespimat).doc). Accessed February 12, 2013.
29. Newman S.P., Steed K.P., Reader S.J. et al. Efficient delivery to the lungs of flunisolide aerosol from a new portable hand-held multidose nebulizer. *J. Pharm. Sci.* 1996; 85: 960–964.
30. Newman S.P., Brown J., Steed K.P. et al. Lung deposition of fenoterol and flunisolide delivered using a novel device for inhaled medicines: comparison of RESPIMAT with conventional metered-dose inhalers with and without spacer devices. *Chest* 1998; 113: 957–963.
31. Pitcairn G., Reader S., Pavia D., Newman S. Deposition of corticosteroid aerosol in the human lung by Respimat Soft Mist inhaler compared to deposition by metered dose inhaler or by Turbuhaler dry powder inhaler. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18: 264–272.
32. Caillaud D., Le Merre C., Martinat Y. et al. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat® Soft Mist™ Inhaler or HandiHaler® in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007; 2: 559–565.
33. Ichinose M., Fujimoto T., Fukuchi Y. Tiotropium 5 mg via Respimat and 18 mg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104: 228–236.
34. Hodder R., Price D. Patient preferences for inhaler devices in chronic obstructive pulmonary disease: experience with Respimat® Soft Mist™ Inhaler. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2009; 4: 381–390.
35. Schurmann W., Schmidtman S., Moroni P. et al. Respimat® Soft Mist Inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: Patient preference and satisfaction. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4: 53–61.
36. Brand P., Hederer B., Austen G. et al. Higher lung deposition with Respimat Soft Mist inhaler than HFA-MDI in COPD patients with poor technique. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2008; 3: 763–770.
37. Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices. *Eur. Respir. Rev.* 2005; 14: 109–116.
38. Kozma C.M., Slaton T.L., Monz B.U. et al. Development and validation of a patient satisfaction and preference questionnaire for inhalation devices. *Treat. Respir. Med.* 2005; 4: 41–52.
39. Hodder R., Reese P.R., Slaton T. Asthma patients prefer Respimat® Soft Mist™ Inhaler to Turbuhaler®. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2009; 4: 225–232.
40. Freytag F., Rau-Berger H., Glaab T. et al. Respimat® Soft Mist™ Inhaler preferred to Diskus by patients with COPD and / or asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: A639.
41. Rau-Berger H., Mitfessel H., Glaab T. Tiotropium Respimat® improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 5: 367–373.
42. Asakura Y., Nishimura N., Maezawa K. et al. Effect of Switching Tiotropium HandiHaler to Respimat Soft Mist Inhaler in patients with COPD: The difference of adverse events and usability between Inhaler devices. *J. Aerosol. Med. Pulm. Drug Deliv.* 2013; 26: 41–45.
43. ClinicalTrials.gov. 12 week comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium / Respimat®, placebo and Ipratropium MDI in COPD. NCT00239473. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00239473>.
44. ClinicalTrials.gov. 12 week comparison of 5 Mcg and 10 Mcg of Tiotropium / Respimat®, placebo and Ipratropium MDI in COPD. NCT00240435. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00240435>.
45. ClinicalTrials.gov. Tiotropium/Respimat® one-year study. NCT 00168844. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168844>.
46. ClinicalTrials.gov. Tiotropium / Respimat® one-year study. NCT 00168831. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168831>.
47. ClinicalTrials.gov. Tiotropium / Respimat® one-year study in COPD. NCT00387088. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00387088>.
48. Bateman E., Singh D., Smith D. et al. Efficacy and safety of tiotropium Respimat® SMI in COPD in two 1-year randomized studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2010; 5: 197–208.
49. Bateman E.D., Tashkin D., Siafakas N. et al. A one-year trial of tiotropium Respimat® plus usual therapy in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104: 1460–1472.
50. Feifel U., Wallenstein G., Rominger K.-L. et al. Pharmacokinetics and tolerability (Study 1) with particular reference to ocular safety (Study 2) of tiotropium Respimat® Soft Mist™ Inhaler: findings from two dose-ranging studies in healthy men. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2008; 3: 397–403.
51. Hodder R., Pavia D., Lee A., Bateman E. Lack of paradoxical bronchoconstriction after administration of tiotropium via Respimat® Soft Mist™ Inhaler in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011; 6: 245–251.
52. Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: pro. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 584–589.
53. Bateman E.D. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: con. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 590–593.
54. Jenkins C.R., Beasley R. Tiotropium Respimat increases risk of mortality. *Thorax* 2013; 68: 5–7.
55. Singh S., Loke Y.K., Enright P.L., Furberg C.D. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br. Med. J.* 2011; 342: d3215.
56. Lipworth B.J., Short P.M. Explaining differential effects of tiotropium on mortality in COPD. *Thorax* 2013; 68: 589–590.
57. Sharma A., Hohlfeld J., Cornelissen P. et al. Comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of once daily tiotropium Respimat® and tiotropium HandiHaler® in COPD patients. In: *Proceeding of ERS congress.* 2013: 981s (4631).
58. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat Inhaler and the risk of death in COPD. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1491–1501.
59. Peters S.P., Kunselman S.J., Icitovic N. et al. Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 1715–1726.
60. Kerstjens H.A.M., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N. Engl. J. Med.* 2012; 367: 1198–1207.

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Поступила 25.11.13
© Авдеев С.Н., 2013
УДК 615.23.032.033.23