

Сравнительное исследование фармакокинетики и фармакодинамики тиотропия бромид в форме аэрозоля для ингаляций и порошкового ингалятора у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: результаты клинического исследования

З.Р.Айсанов¹, И.В.Лещенко²⁻⁴ ✉

- ¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, 1
- ² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620028, Россия, Екатеринбург, ул. Репина, 3
- ³ Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 620039, Россия, Екатеринбург, 22-го Партсъезда, 50
- ⁴ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”»: 620109, Россия, Екатеринбург, ул. Заводская, 29

Резюме

Антимускариновый препарат продолжительного действия – М-холиноблокатор тиотропия бромид в клинической практике часто называется антихолинергическим средством. Высокое сродство к мускариновым рецепторам и медленная диссоциация обуславливают выраженный и продолжительный бронходилатирующий эффект у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Препараты, в которых в качестве активного вещества содержится тиотропия бромид (международное непатентованное наименование), успешно применяются в клинической практике около 20 лет, что подтверждает их клиническую эффективность и безопасность. Разработан новый способ ингаляционной доставки тиотропия бромида в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ). **Целью** работы являлась демонстрация результатов открытого рандомизированного перекрестного сравнительного исследования фармакокинетики, фармакодинамики и безопасности препаратов тиотропия бромида: аэрозоль для ингаляций дозированный, 9 мкг / доза (Бронприва солофарм, ООО «Гротекс», Россия) – исследуемый препарат (ИП) в сравнении с препаратом Спирива®, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия) – препарат сравнения (ПС). **Материалы и методы.** Популяцию составляли отобранные в соответствии с критериями включения пациенты ($n = 70$) с диагнозом ХОБЛ и среднетяжелой бронхиальной обструкцией (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) по данным постбронходилатационного теста – $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$; соотношение показателей ОФВ₁ / форсированная жизненная емкость легких $< 70\%$). Пациенты, распределенные на 2 равные группы, получали терапию ИП и ПС. Фармакодинамическая эквивалентность оценивалась на основании статистического анализа (ANOVA) параметров легочного распределения (ОФВ₁, пиковая скорость выдоха) тиотропия бромида. **Заключение.** Оба препарата тиотропия бромида – ИП аэрозоль для ингаляций дозированный, 9 мкг / доза в форме ДАИ и ПС – капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг – признаны фармакодинамически эквивалентными. У ИП в форме ДАИ установлен благоприятный профиль безопасности.

Ключевые слова: тиотропия бромид, хроническая обструктивная болезнь легких, эквивалентность.

Конфликт интересов. Конфликт интересов авторами не заявлен.

Финансирование. Исследование финансировалось Обществом с ограниченной ответственностью «Гротекс».

Этическая экспертиза. Клиническое исследование проводилось в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики Международной конференцией по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком, этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форталеа, 2013), Директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС, требованиями российского законодательства. Протокол клинического исследования № SL_340 и любые поправки, а также форма информированного согласия были утверждены и одобрены регуляторными органами и Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (выписка № 298 от 18.01.22). У каждого пациента получено письменное информированное согласие на публикацию.

Благодарности. Авторы выражают благодарность главным исследователям В.Б.Шулькову (Частное учреждение здравоохранения «Клиническая больница “РЖД-Медицина”», Санкт-Петербург), В.В.Кадочниковой (Государственное бюджетное клиническое учреждение здравоохранения Ярославской области «Центральная городская больница», Ярославль), Н.В.Егоровой (Общество с ограниченной ответственностью «Энергия здоровья», Санкт-Петербург), Е.П.Дмитриковой (Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Жуковская областная клиническая больница», Московская обл., Жуковский), А.А.Знахуренко (Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр Эко-безопасность», Санкт-Петербург), Н.В.Кириченко (Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Ивановская клиническая больница имени Куваевых», Иваново), С.Г.Лазаревой (Общество с ограниченной ответственностью «АрсВитэ Северо-Запад», Санкт-Петербург) за участие и проведение клинического исследования.

© Айсанов З.Р., Лещенко И.В., 2026

Для цитирования: Айсанов З.Р., Лещенко И.В. Сравнительное исследование фармакокинетики и фармакодинамики тиотропия бромида в форме аэрозоля для ингаляций и порошкового ингалятора у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: результаты клинического исследования. *Пульмонология*. 2026; 36 (3): 456–466. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-456-466

Comparative study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium bromide in the form of aerosol for inhalation and a powder inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a clinical study

Zaurbek R. Aisanov¹, Igor V. Leshchenko²⁻⁴ ✉

¹ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117997, Russia

² Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Ural State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation: ul. Repina 3, Ekaterinburg, 620028, Russia

³ Ural Federal Research Institute of Phthysiology and Pulmonology – a Branch of National Medical Research Center for Phthysiology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry of Russia: ul. 22-go Parts'ezda 50, Ekaterinburg, 620039, Russia

⁴ Limited Liability Company “Novaya bol'nitsa” Clinical Association: ul. Zavodskaya 29, Ekaterinburg, 620109, Russia

Abstract

Tiotropium bromide is a long-acting antimuscarinic drug that is often referred to as an anticholinergic in clinical practice. Its high affinity for muscarinic receptors and slow dissociation provide a pronounced and prolonged bronchodilatory effect in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Medications containing tiotropium bromide (international nonproprietary name) as the active ingredient have been successfully used in clinical practice for approximately 20 years, with their clinical efficacy and safety confirmed. A novel inhalation delivery of tiotropium bromide via metered-dose inhaler (MDI) has been developed. **Aim.** This paper presents the results of an open-label, randomized, crossover comparative study of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of tiotropium bromide 9 µg/dose MDI (Bronpriva solopharm, Grotex LLC, Russia) and tiotropium bromide 18 µg dry-powder inhaler (Spiriva®, Boehringer Ingelheim International GmbH, Germany). **Methods.** The study enrolled 70 eligible patients with a diagnosis of COPD with moderate bronchial obstruction (forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) in the post-bronchodilator test: 50% ≤ FEV₁ < 80%; FEV₁ / forced vital capacity (FVC) < 70%). Patients were randomized into 2 equal groups and received therapy with the tiotropium bromide 9 µg/dose and the tiotropium bromide 18 µg dry-powder inhaler. Pharmacodynamic equivalence was measured based on statistical analysis (ANOVA) of pulmonary distribution parameters (FEV₁, peak expiratory flow) of tiotropium bromide. **Conclusion.** Tiotropium bromide 9 µg/dose MDI and tiotropium bromide 18 µg dry-powder inhaler were found to be pharmacodynamically equivalent. Tiotropium bromide delivered via MDI has a favorable safety profile.

Key words: tiotropium bromide, chronic obstructive pulmonary disease, equivalence.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was funded by Grotex Limited Liability Company.

Ethical review. The clinical study was conducted in accordance with the Good Clinical Practice guidelines of the International Conference on Harmonization, the ethical principles set forth in the World Medical Association Declaration of Helsinki (Fortaleza, 2013), European Union Directive 2001/20/EC, and Russian legislation. The clinical trial protocol No.SL_340 and any amendments, as well as the informed consent form, were approved and cleared by the regulatory authorities and the Ethics Council of the Ministry of Health of the Russian Federation (extract No.298 dated 18.01.22). Written informed consent for publication was obtained from each patient.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the principal investigators V.B.Shunkov (Private Healthcare Institution “RZhd-Medicine Clinical Hospital”, St. Petersburg), V.V.Kadochnikova (State Budgetary Clinical Healthcare Institution of the Yaroslavl Region “Central City Hospital”, Yaroslavl), N.V.Egorova (Limited Liability Company “Energy of Health”, St. Petersburg), E.P.Dmitrikova (State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Zhukovskaya Regional Clinical Hospital”, Moscow Region, Zhukovskiy), A.A.Znakhurenko (Limited Liability Company “Eco-Safety Medical Center”, St. Petersburg), N.V.Kirichenko (Regional Budgetary Healthcare Institution “Ivanovo Clinical Hospital named after Kuvaevy”, Ivanovo), S.G.Lazareva (Limited Liability Company “ArsVite Severo-Zapad”, St. Petersburg) for their participation and for conducting the clinical trial.

© Aisanov Z.R., Leshchenko I.V., 2026

For citation: Aisanov Z.R., Leshchenko I.V. Comparative study of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium bromide in the form of aerosol for inhalation and a powder inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: results of a clinical study. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (3): 456–466 (in Russian). DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-3-456-466

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, которую можно предотвратить и лечить. ХОБЛ является основной причиной хронической заболеваемости и смертности во всем мире — многие люди страдают от этого заболевания годами и умирают преждевременно от него или его осложнений. В глобальном масштабе прогнозируется увеличение бремени ХОБЛ в ближайшие десятилетия

из-за постоянного воздействия факторов риска ХОБЛ и старения населения [1].

Бронходилататоры являются основным методом фармакологического лечения ХОБЛ [1, 2]. Согласно критериям Глобальной инициативы по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease* (GOLD, 2026), после начала лечения рекомендуются регулярный осмотр пациентов, оценка техники

использования ингалятора и соблюдения режима лечения, а также применение немедикаментозных подходов и корректировка лечения по мере необходимости [1].

Тиотропия бромид (международное непатентованное наименование) – ингаляционный антимускариновый бронходилататор длительного действия, получивший регистрационное удостоверение для лечения ХОБЛ и бронхиальной астмы. По результатам обзора клинических исследований подтвержден благоприятный профиль эффективности и безопасности препаратов тиотропия бромид [3, 4].

Целью исследования являлась оценка легочного распределения и фармакокинетический параметр C_{trough} (концентрация тиотропия бромид до приема очередной дозы препарата при многократном введении лекарственного средства) лекарственного препарата тиотропия бромид, аэрозоль для ингаляций дозированной, 9 мкг / доза (Бронприва солофарм, ООО «Гротекс», Россия) – исследуемый препарат (ИП) в сравнении с препаратом Спирива®, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия) – препарат сравнения (ПС).

Материалы и методы

Данное клиническое исследование проводилось в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики Международной конференции по гармонизации технических требований к регистрации фармацевтических продуктов, предназначенных для применения человеком (*International Council for Harmonization Good Clinical Practice – ICH GCP*), этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Форгалеза, 2013), Директиве Европейского Союза 2001/20/ЕС, и требованиями российского законодательства. Протокол клинического исследования № SL_340 и любые поправки, а также форма информированного согласия были утверждены и одобрены регуляторными органами и Советом по этике при Министерстве здравоохранения Российской Федерации (выписка № 298 от 18.01.22). Исследование проводилось в период с 12.09.22 по 26.08.23 на базе 7 исследовательских центров, обладающих лицензией на осуществление медицинской деятельности на территории Российской Федерации.

В соответствии с документом «Перечень взаимозаменяемых лекарственных препаратов для медицинского применения в отношении референтных и воспроизведенных лекарственных препаратов для медицинского применения, в регистрационных досье на которые имеются результаты исследований биоэквивалентности или исследований терапевтической эквивалентности по отношению к референтному лекарственному препарату», референтными к тиотропия бромиду являются препараты Спирива® и Спирива® Респимат®. В связи с тем, что первым зарегистрированным в Российской Федерации препаратом был Спирива®, а также при том, что твердые частицы у ИП, как у порошка (не раствор), препаратом сравнения (ПС) был выбран Спирива®.

Популяцию исследования составили пациенты мужского и женского пола ($n = 70$) в возрасте 29–65 лет.

Для исследования эквивалентности у пациентов целевой популяции предполагался многократный прием сравниваемых препаратов в следующих дозах:

- ИП – по 2 ингаляции (9 мкг на 1 ингаляцию) 1 раз в сутки утром (с 7:00 до 10:00) в течение 4 нед.
- ПС – по 1 капсуле (18 мкг на 1 ингаляцию) 1 раз в сутки утром (с 7:00 до 10:00) в течение 4 нед.

В рамках исследования было предусмотрено 8 визитов, при которых осуществлялось внесение данных в электронные индивидуальные регистрационные карты. Клиническое исследование состояло из следующих периодов:

- скрининг и отмывка (≤ 14 дней);
- 2 периода применения ИП и ПС (28 суток);
- период наблюдения (14 дней).

Общая продолжительность исследования для 1 пациента составила не более 83 дней.

Критерии включения в исследование:

- отсутствие терапии ХОБЛ или применения препаратов для лечения ХОБЛ в стабильных дозах в течение ≥ 6 нед. до скрининга (пероральные глюкокортикостероиды (ГКС) в низких дозах (≤ 10 мг преднизолона или его эквивалента в день), ингаляционные ГКС, муколитические препараты (не содержащие бронходилататоров), антигистаминные препараты, антилейкотриены, ингаляционные длительно действующие β_2 -агонисты – ДДБА);
- способность правильно выполнять технику ингаляций препаратов исследования;
- ХОБЛ среднетяжелой бронхиальной обструкции (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁)) в постбронходилатационном тесте – $50\% \leq \text{ОФВ}_1 < 80\%$; соотношение ОФВ₁ / форсированная жизненная емкость легких $< 70\%$);
- индекс курения > 10 пачко-лет;
- отсутствие обострения ХОБЛ, при котором требуется изменение терапии, в течение 4 нед. до визита скрининга.

Критерии исключения:

- отягощенный аллергологический анамнез, лекарственная непереносимость, в т. ч. повышенная чувствительность к атропину, его производным (ипратропия бромид, окситропия бромид), другим компонентам, входящим в состав ИП и ПС;
- глаукома;
- гиперплазия предстательной железы, обструкция шейки мочевого пузыря;
- муковисцидоз, бронхоэктазы, пневмокониоз или другие ограничения вентиляции легких в анамнезе и респираторные заболевания и / или обострение ХОБЛ на момент визита скрининга;
- госпитализация по причине ХОБЛ или пневмонии менее чем за 3 мес. до скрининга;
- бронхиальная астма, аллергический ринит, атопическая экзема или дерматит в стадии обострения;
- туберкулез легких;
- острые инфекционные заболевания менее чем за 4 нед. до скрининга, лабораторно подтвержден-

ная коронавирусная инфекция среднетяжелого или тяжелого течения, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), в анамнезе;

- хроническая сердечная недостаточность III–IV степени;
- неконтролируемая артериальная гипертензия;
- нестабильная стенокардия;
- нестабильная или впервые диагностированная аритмия;
- тахикардия, ишемическая болезнь сердца, миокардит;
- инфаркт миокарда, инсульт или тромбоэмболия в течение 6 мес. до включения в исследование;
- наличие иных противопоказаний к назначению ИП и ПС;
- пациенты, получающие терапию β -адреноблокаторами в течение 1 нед. до визита скрининга и нуждающиеся в их применении (за исключением кардиоселективных β_1 -адреноблокаторов при их применении в течение ≥ 2 мес. до скрининга и при условии стабильного режима их приема в ходе клинического исследования);
- применение ингаляционных М-холиноблокаторов длительного действия, ДДБА, производных ксантина менее чем за 2 нед. до скрининга;
- потребность в чрезмерном использовании короткодействующих β_2 -агонистов.

Пациенты были распределены на 2 равные группы:

- 1-ю группу ($n = 35$) составили больные, которые в I периоде получали ИП, а во II периоде – ПС;
- 2-ю группу ($n = 35$) – пациенты, которые в I периоде получали ПС, а во II периоде – ИП.

Статистически значимых различий по демографическим и антропометрическим характеристикам между группами не выявлено. По результатам сравнительной оценки лабораторных и инструментальных показателей не были установлены статистически значимые различия между анализируемыми группами.

Критерии оценки. Для оценки системного действия и накопления препарата изучен фармакокинетический параметр C_{trough} , отражающий концентрацию препарата в крови у каждого пациента перед приемом очередной дозы ИП и ПС. Отбор образцов крови для изучения фармакокинетики проводился на каждом визите в исследовательский центр до приема ИП и ПС. Параметр C_{trough} был определен в заданные временные точки:

- $C_{\text{trough } 14}$ – концентрация тиотропия бромиды до приема очередной дозы препарата в День 14 при многократном введении лекарственного средства;
- $C_{\text{trough } 28}$ – концентрация тиотропия бромиды до приема очередной дозы препарата в День 28 при многократном введении лекарственного средства.

Концентрации тиотропия бромиды определялись во всех соответствующих образцах плазмы при помощи валидированного аналитического метода с нижним пределом количественного определения 0,2 пг / мл.

Учитывая крайне низкие концентрации и высокую внутрииндивидуальную вариабельность препаратов, обусловленную путем и способом введения, эквивалентность оценивалась на основании пара-

метров фармакодинамики, а не фармакокинетики. Оценка фармакодинамики (легочного распределения препарата) проводилась методом определения эквивалентности показателей спирометрии (ОФВ₁, пиковая скорость выдоха – ПСВ). Для каждого пациента были рассчитаны следующие фармакодинамические параметры:

- C_{max} (ОФВ₁) – абсолютное максимальное значение объема выдоха в 1-ю секунду относительно исходного значения;
- C_{max} (ПСВ) – абсолютное максимальное значение скорости выдоха относительно исходного значения;
- AUC_{0-t} (ОФВ₁) – площадь под фармакокинетической кривой «ОФВ₁ – время»;
- AUC_{0-t} (ПСВ) – площадь под фармакокинетической кривой «скорость выдоха – время».

Оценка легочного распределения исследуемых препаратов проводилась методом определения эквивалентности показателей спирометрии (ОФВ₁, ПСВ):

- до и через 15 мин после применения 400 мкг салбутамола при скрининге;
- за 10 мин до и через 20, 60 мин, 2, 3, 4, 5, 6 ч после ингаляции ИП и ПС в День 28.

Эквивалентность препаратов оценивалась на основании параметров фармакодинамики. Использованная в исследовании процедура оценки эквивалентности заключалась в расчете 90%-ных доверительных интервалов (ДИ) для логарифмически преобразованных значений C_{max} (ОФВ₁), AUC_{0-t} (ОФВ₁), C_{max} (ПСВ), AUC_{0-t} (ПСВ) ИП минус логарифмически преобразованные значения C_{max} (ОФВ₁), AUC_{0-t} (ОФВ₁), C_{max} (ПСВ), AUC_{0-t} (ПСВ) ПС и сравнении этих интервалов с допустимыми пределами, составляющими для C_{max} (ОФВ₁), AUC_{0-t} (ОФВ₁), C_{max} (ПСВ), AUC_{0-t} (ПСВ) 0,80–1,25 (80,00–125,00 %).

Изучаемые препараты признавались терапевтически эквивалентными в случае, если рассчитанные ДИ находились в указанных допустимых пределах. Кроме того, в рамках исследования проведена оценка параметров безопасности ПС и ИП и частоты развития нежелательных явлений (НЯ) при приеме каждого лекарственного препарата. Анализ безопасности проведен на популяции безопасности, т. е. у пациентов, получивших хотя бы 1 дозу ИП и ПС, и для которых есть оценка состояния и / или НЯ хотя бы для 1 временной точки после введения.

Критериями безопасности являлись:

- субъективные параметры (жалобы, изменение самочувствия);
- объективные данные (физикальный осмотр, основные жизненно важные показатели (артериальное давление (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД), температура тела), электрокардиография (ЭКГ) в 12 отведениях, лабораторные показатели). Любое отклонение лабораторного показателя от нормы будет представлять собой НЯ;
- частота развития НЯ.

Оценка лабораторных и инструментальных показателей безопасности (общий и биохимический

анализ крови, общий анализ мочи, параметры физического осмотра, измерение АД, ЧСС, ЧДД, температуры тела, ЭКГ) проводилась при скрининге и на каждом этапе исследования в соответствии со схемой проведения процедур, представленной в протоколе исследования.

Профиль переносимости ИП и ПС оценивался по доле пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании из-за возникновения НЯ / серьезных НЯ.

Статистические методы. Для оценки фармакокинетических параметров и статистической обработки данных использовалось программное обеспечение *Phoenix WinNonlin 8.1*, соответствующее задачам фармакокинетического и статистического анализа.

Для представления фармакодинамических параметров были рассчитаны и приведены следующие параметры описательной статистики:

- арифметическое среднее (M);
- геометрическое среднее (GM);
- стандартное отклонение (SD);
- коэффициент вариации (CV);
- медиана (Me);
- минимальное (*min*), максимальное (*max*) значения.

Параметры C_{\max} (ОФВ₁) и C_{\max} (ПСВ) получали как максимальное значение из отношений представленных показателей легочного распределения переменных через 20 мин, 1, 2, 3, 4, 5, 6 ч к исходному значению, полученному за 10 мин до ингаляции ИП и ПС, в Дни 28 и 56.

В пределах длительности наблюдений площадь под фармакокинетической кривой (AUC_{0-t}) рассчитывалась методом трапеций (*linear-up / log-down*). Все

расчеты, подготовка к представлению данных в виде таблиц и графиков проводились с помощью компьютерных программ *Statistica 10.0, R 4.1.1 (Package "bear" 2.9.0)* и *Microsoft Office Excel 2013*. Пакет "bear" полностью валидирован относительно современного коммерческого программного обеспечения *WinNonlin*. Оценка нетрансформированных фармакодинамических показателей была проведена в зависимости от близости распределения изучаемых признаков к нормальному. Для определения нормальности использовался W-критерий Шапиро–Уилка. Сравнительный анализ фармакодинамических параметров проводился с помощью непараметрического теста Уилкоксона для парных выборок и критерия Стьюдента для зависимых выборок (*t-test for dependent samples*) при нормальном распределении (нетрансформированные данные, двусторонний тест). Дисперсионный анализ (ANOVA) проводился в предположении о логнормальном распределении фармакодинамических параметров C_{\max} (ОФВ₁), AUC_{0-t} (ОФВ₁), C_{\max} (ПСВ), AUC_{0-t} (ПСВ); логарифмическое преобразование данных осуществлялось по натуральному логарифму (ln).

Результаты

Оценка фармакокинетики

Проведен расчет фармакокинетических параметров для каждого пациента, включенного в популяцию фармакокинетики. На рис. 1 представлены усредненные фармакокинетические кривые тиотропия бромида в плазме крови пациентов после приема ИП и ПС в линейном масштабе.

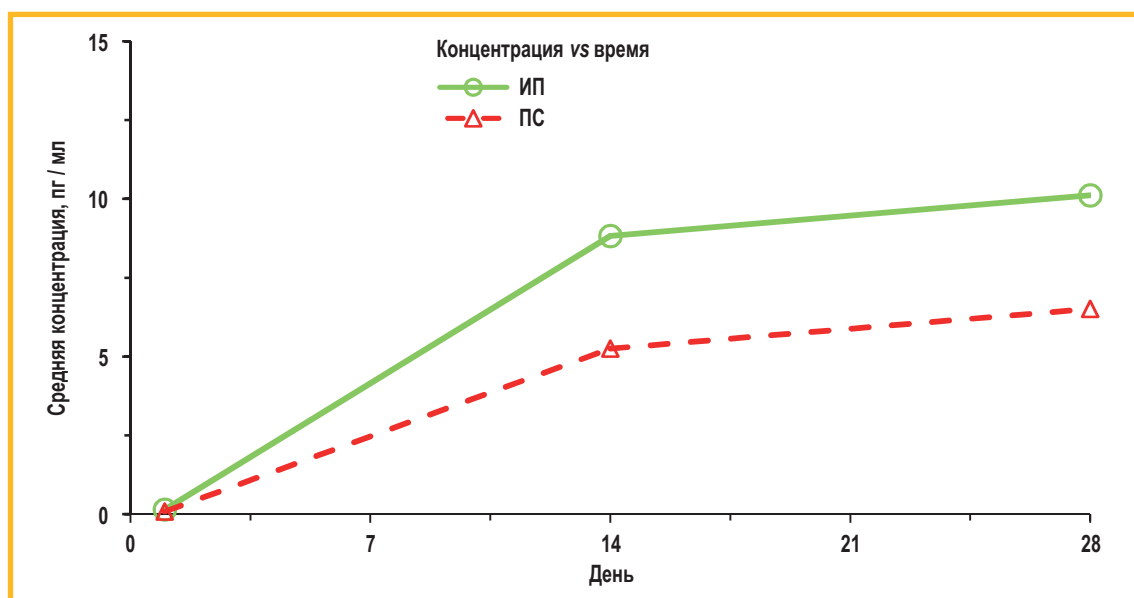


Рис. 1. Усредненные фармакокинетические кривые тиотропия бромида в образцах плазмы крови пациентов после многократного приема препаратов исследования (график в линейном масштабе)

Примечание: ИП – исследуемый препарат; ПС – препарат сравнения; по оси OX представлены дни приема препарата, по оси OY – средние арифметические остаточные концентрации (пг / мл). Периоды исследования совмещены для удобства сравнения (День 42 периода 2 соответствует Дню 14 периода 1, День 56 периода 2 соответствует Дню 28 периода 1).

Figure 1. Averaged pharmacokinetic curves of tiotropium in patient plasma samples after multiple dosing (linear scale graph). The green graph represents the study drug and the red graph represents the comparator.

Note: The OX axis represents days of administration, and the OY axis represents mean residual concentrations (pg/mL). The study periods are combined for ease of comparison (Day 42 of period 2 corresponds to Day 14 of period 1, Day 56 of period 2 corresponds to Day 28 of period 1).

Среднее арифметическое остаточной концентрации в День 14 ($C_{\text{trough } 14}$) для ИП и ПС составило $8,828 \pm 12,83$ и $5,257 \pm 15,88$ пг / мл, а в День 28 – $10,11 \pm 21,07$ и $6,511 \pm 14,49$ пг / мл соответственно. Значения остаточных концентраций варьировались в широком диапазоне, коэффициенты вариации составили 145,3–302,1 %; отношения средних арифметических (ИП и ПС) в День 14 и День 28 – 167,9 и 155,3 % соответственно.

Различия Me для C_{trough} были менее значительны: 2,147 и 1,918 пг / мл для ИП vs 2,246 и 2,143 пг / мл – для ПС. По данным анализа остаточных концентраций $C_{\text{trough } 14}$ и $C_{\text{trough } 28}$ в День 14 и День 28 раздельно для ИП и ПС показано, что остаточные концентрации были стабильны между Днями 14 и 28 за исключением 3 аутлаеров с резко выделяющимися остаточными концентрациями.

Оценка фармакодинамики

Обобщенные основные фармакодинамические параметры пациентов после введения ИП и ПС представлены в табл. 1.

Фармакодинамические профили сравниваемых препаратов существенно не различались в линейных координатах и логарифмически преобразованных значениях.

По данным анализа обобщенных абсолютных значений показателя $ОФВ_1$, используемых для рас-

чета AUC_{0-t} , в группах ИП и ПС установлен незначительный разброс данных внутри каждой из групп. Коэффициент вариации для групп ИП и ПС в разные сроки после приема препаратов колебался в пределах 26,92–27,69 и 26,91–28,52 % соответственно, что свидетельствовало об относительно низкой индивидуальной вариабельности исследуемых показателей.

Далее представлены усредненные значения изменения абсолютных значений параметра $ОФВ_1$ во времени после приема изучаемых препаратов (рис. 2).

По результатам анализа обобщенных относительных значений показателя $ОФВ_1$, используемых для получения C_{max} в группах ИП и ПС установлен незначительный разброс данных внутри каждой из групп. Коэффициент вариации для групп ИП и ПС в разные сроки после приема препаратов колебался в пределах 8,67–18,07 и 8,69–12,53 % соответственно, что свидетельствовало о низкой индивидуальной вариабельности исследуемых показателей.

По данным анализа обобщенных абсолютных значений показателя ПСВ, используемых для расчета AUC_{0-t} , в исследуемых группах установлен незначительно выраженный разброс данных внутри каждой из групп. Коэффициент вариации для групп ИП и ПС в разные сроки после приема препаратов колебался в пределах 35,1–40,7 и 33,8–37,4 % соответственно, что свидетельствовало об относительно низкой индивидуальной вариабельности исследуемых показателей. На рис. 3 представлены усредненные значения изме-

Таблица 1
Обобщенные основные фармакодинамические параметры после приема тiotропия бромида (исследуемого препарата и препарата сравнения)

Table 1
Summary of the main pharmacodynamic parameters after administration of the study drug tiotropium bromide and the comparator drug

Фармакокинетические параметры в группах	Статистические показатели								p
	n	M	GM	SD	CV, %	Me	min	max	
C_{max} ($ОФВ_1$), отн. ед.:									
• ИП	69	1,15	1,14	0,19	16,33	1,14	0,90	2,45	0,420*
• ПС	68	1,14	1,13	0,12	10,31	1,11	0,95	1,54	
C_{max} (ПСВ), отн. ед.:									
• ИП	69	1,21	1,20	0,23	19,10	1,16	0,95	2,22	0,540*
• ПС	68	1,20	1,19	0,20	16,28	1,16	0,91	1,91	
AUC_{0-t} ($ОФВ_1$), л × ч:									
• ИП	69	6,27	6,25	0,56	8,92	6,24	4,75	8,00	0,561**
• ПС	68	6,19	6,12	0,81	13,12	6,14	2,08	8,40	
AUC_{0-t} (ПСВ), л × ч / мин:									
• ИП	69	1 753,60	1 650,60	622,60	35,50	1 654,50	697,90	3 673,90	0,626**
• ПС	68	1 776,40	1 669,40	641,00	36,10	1 727,60	660,50	3 941,80	

Примечание: M – арифметическое среднее; GM – геометрическое среднее; SD – стандартное отклонение; CV – коэффициент вариации; Me – медиана; min – минимальное значение; max – максимальное значение; C_{max} ($ОФВ_1$) – абсолютное максимальное значение объема выдоха в 1-ю секунду относительно исходного значения; C_{max} (ПСВ) – абсолютное максимальное значение скорости выдоха относительно исходного значения; AUC_{0-t} ($ОФВ_1$) – площадь под фармакокинетической кривой « $ОФВ_1$ – время»; AUC_{0-t} (ПСВ) – площадь под фармакокинетической кривой «скорость выдоха – время»; $ОФВ_1$ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИП – исследуемый препарат; ПС – препарат сравнения; AUC – площадь под фармакокинетической кривой; ПСВ – пиковая скорость выдоха; p-значение при сравнении групп исследуемого препарата и препарата сравнения при использовании: * – непараметрического теста Уилкоксона, ** – критерия Стьюдента для зависимых выборок.

Note: The p-values for comparisons between the study drug and the comparator were calculated using: *, nonparametric Wilcoxon test, **, Student's t-test for dependent samples.

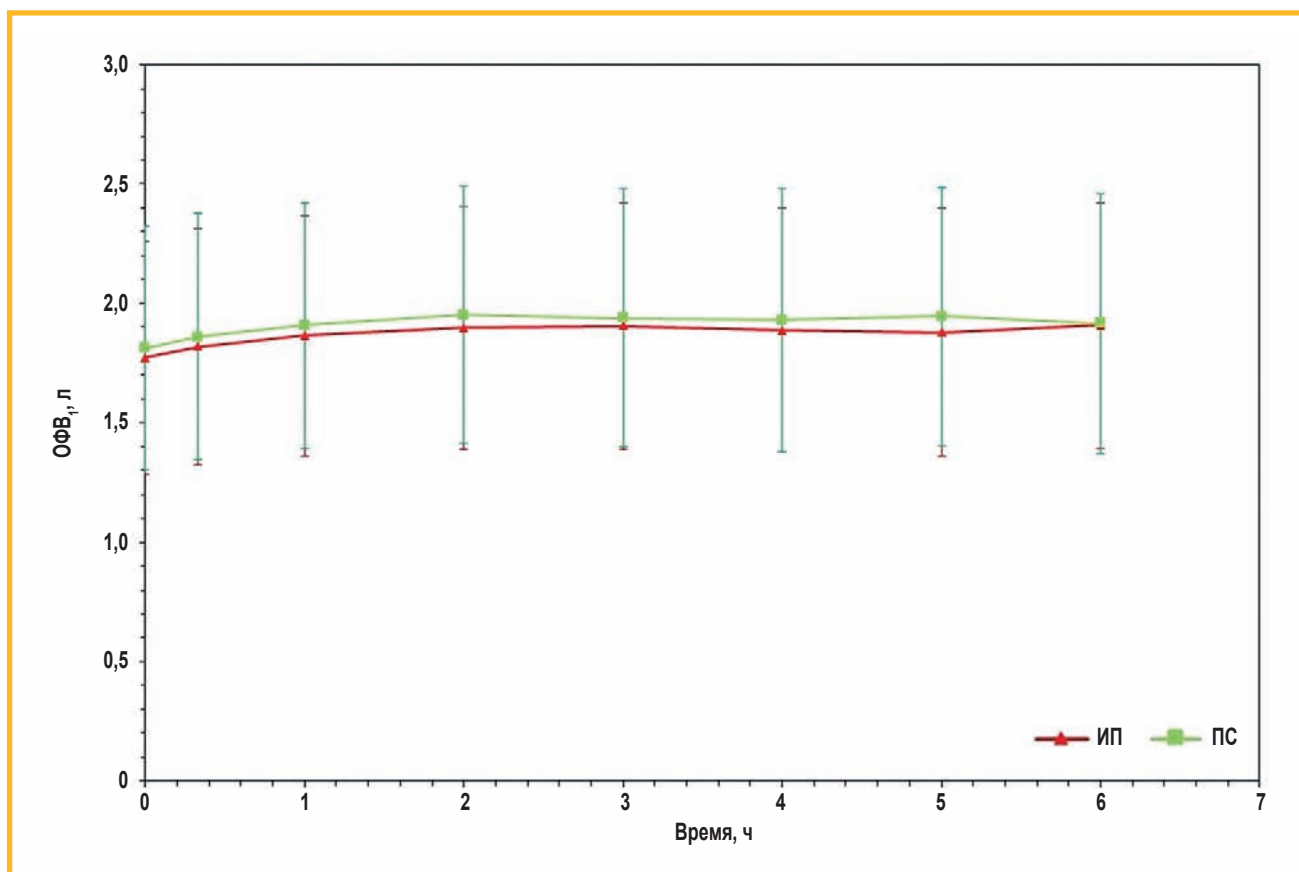


Рис. 2. График усредненных ($M \pm SD$) фармакодинамических профилей (в линейных координатах) абсолютных значений объема форсированного выдоха за 1-ю секунду у пациентов после приема исследуемого препарата тиотропия бромид и препарата сравнения. Примечание: ОФВ₁ — объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ИП — исследуемый препарат; ПС — препарат сравнения.

Figure 2. Averaged ($M \pm SD$) pharmacodynamic profiles (in linear coordinates) showing absolute forced expiratory volume in 1 second in after administration of the study drug and the comparator drug

нения абсолютных значений параметра ПСВ во времени на линейной шкале после приема изучаемых препаратов.

По данным сравнительного анализа фармакодинамических параметров ИП и ПС показано, что p -значения для всех изучаемых показателей были $> 0,05$, что свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий между ними. Установленный 90%-ный ДИ для C_{\max} (ОФВ₁) составил 98,21–103,92 % (отношение средних – 101,02 %), для AUC_{0-t} (ОФВ₁) – 96,43–102,67 % (отношение средних – 99,50 %), для C_{\max} (ПСВ) – 96,55–105,18 % (отношение средних – 100,77 %), для AUC_{0-t} (ПСВ) – 95,39–102,95 % (отношение средних – 99,05 %).

Полученные ДИ фармакодинамических параметров для C_{\max} (ОФВ₁), AUC_{0-t} (ОФВ₁), C_{\max} (ПСВ), AUC_{0-t} (ПСВ) составляют пределы, установленные руководящими документами и Протоколом, что говорит об эквивалентности изучаемых препаратов (табл. 2).

Установлен благоприятный профиль безопасности ИП. Основанием послужило отсутствие достоверных различий жизненно важных показателей (систолическое АД, диастолическое АД, ЧСС, ЧДД и температура тела), параметров инструментальных (ЭКГ) и лабораторных исследований (общий, биохимический анализ крови и общий анализ мочи) в течение всего

исследования по сравнению с исходными данными на скрининге, а также в сравнении между группами пациентов в течение всего исследования.

Обсуждение

В ходе проведенного клинического исследования сравнительной фармакокинетики, фармакодинамики (легочного распределения препарата) и безопасности ИП и ПС у пациентов с ХОБЛ была оценена фармакодинамическая эквивалентность ИП и ПС на основании статистического анализа (ANOVA) параметров легочного распределения (ОФВ₁, ПСВ) тиотропия бромид. Клиническое исследование III фазы проводилось с целью регистрации в Российской Федерации лекарственного препарата с тиотропия бромидом в форме дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ).

Ингаляционные лекарственные средства, рекомендованные для поддерживающего лечения ХОБЛ, включают в себя препараты 3 классов:

- длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП);
- ДДБА;
- ингаляционные ГКС.

Указанные препараты используются в клинической практике как в виде монотерапии, так и в составе двойных и тройных комбинаций [1, 5].

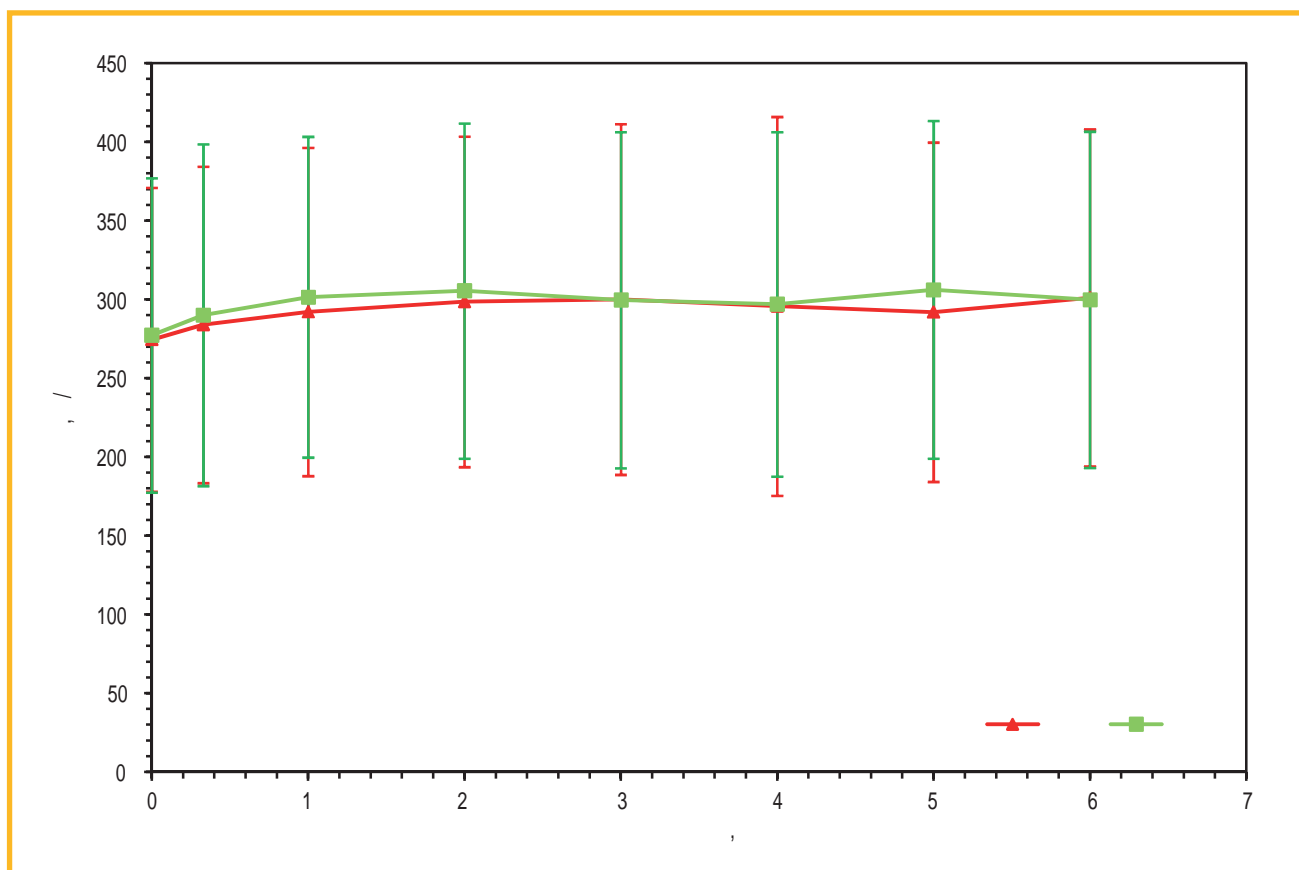


Рис. 3. График усредненных ($M \pm SD$) фармакодинамических профилей (в линейных координатах) абсолютных значений пиковой скорости выдоха у пациентов после приема исследуемого препарата тиотропия бромид и препарата сравнения

Примечание ПСВ – пиковая скорость выдоха; ИП – исследуемый препарат; ПС – препарат сравнения.

Figure 3. Averaged ($M \pm SD$) pharmacodynamic profiles (in linear coordinates) showing absolute peak expiratory flow rate after administration of the study drug and the comparator drug

Таблица 2

Статистические критерии, использованные для оценки эквивалентности исследуемого препарата тиотропия бромид и препарата сравнения, и результаты этой оценки (для логарифмически преобразованных значений)

Table 2

Statistical criteria used to assess the equivalence of the study drug tiotropium bromide and the comparator drug and the results of this assessment (for log-transformed values)

Параметр, %	GM, значения $\mu T / \mu R$	CV _{Intra}	90%-ный ДИ, min-max	Критерий эквивалентности	
C_{max} (ОФВ ₁)	101,02	9,91	98,21–103,92	80–125	Выполнен
AUC_{0-t} (ОФВ ₁)	99,50	10,99	96,43–102,67	80–125	Выполнен
C_{max} (ПСВ)	100,77	15,05	96,55–105,18	80–125	Выполнен
AUC_{0-t} (ПСВ)	99,05	13,21	95,39–102,95	80–125	Выполнен

Примечание: GM – геометрическое среднее; CV_{Intra} – коэффициент внутриндивидуальной вариальности; ДИ – доверительный интервал; ОФВ₁ – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду; ПСВ – пиковая скорость выдоха; C_{max} (ОФВ₁) – абсолютное максимальное значение объема выдоха в 1-ю секунду относительно исходного значения; C_{max} (ПСВ) – абсолютное максимальное значение скорости выдоха относительно исходного значения; AUC_{0-t} (ОФВ₁) – площадь под фармакокинетической кривой «ОФВ₁ – время»; AUC_{0-t} (ПСВ) – площадь под фармакокинетической кривой «скорость выдоха – время».

Возможность монотерапии ДДАХП при ХОБЛ, безусловно, существует и может быть целесообразной для отдельных пациентов. ДДАХП следует использовать в качестве препарата первой линии у пациентов с ХОБЛ без обострений в анамнезе, с невыраженными симптомами, при которых требуется регулярное лечение, поскольку они обеспечивают больший контроль над симптомами, чем ДДБА, улучшение функции лег-

ких и переносимости физических нагрузок, качества жизни и снижение числа обострений ХОБЛ [1, 6].

Тиотропия бромид занимает особое место среди ДДАХП. У пациентов с ХОБЛ применение тиотропия бромид связано со значительными преимуществами в замедлении прогрессирования заболевания [7, 8]. При назначении тиотропия бромид значительно снижается число случаев госпитализации, связанных

с обострением ХОБЛ, и увеличивается время до момента первой госпитализации. Также было показано, что тиотропия бромид приводит к стойкому улучшению ОФВ₁ после применения в течение 4 лет без изменения темпов ежегодного снижения ОФВ₁. Кроме того, во время лечения наблюдается снижение риска смерти на 16 % [9, 10].

Первоначально тиотропия бромид был доступен в форме дозированного порошкового ингалятора (ДПИ), позднее стал доступен в виде ДАИ (*soft mist*, система Респимат®) [11, 12].

Основные проблемы использования ингаляционных устройств заключаются в осаждении аэрозольных частиц в ротоглоточной области и верхних дыхательных путях, а также в отсутствии координации между активацией устройства и вдохом из-за недостаточного обучения пациента правильной технике ингаляции [13].

Препараты в форме ДПИ отличаются сравнительно невысокой биодоступностью. Респираторная фракция порошков для ингаляций в значительной степени зависит от динамики вдоха пациента, поскольку для данной формы выпуска вдыхаемый воздух является единственной движущей силой для извлечения препарата [14]. ДПИ выбирают в случаях, когда пациент может делать сильный и глубокий вдох [1].

Достоинствами ДАИ является их удобство, портативность, быстрота выполнения процедуры, низкая стоимость. Высвобождаемая из ДАИ доза препарата хорошо воспроизводима. К тому же при ингаляции через ДАИ от больного требуется существенно меньшая ПСВ в отличие от ДПИ [15, 16].

Используемая механическая энергия в ингаляторе Респимат® создает мелкодисперсный, медленно движущийся туман, что позволяет доставить дозу лекарственного препарата независимо от инспираторных усилий пациента [16], при этом требуются минимально скоординированные нажатие и вдох [17–20].

Ингаляционные средства отличаются не только по составу, но и по устройству доставки, которое часто и определяет выбор конкретного препарата. Приверженность пациентов терапии – одно из ключевых условий успешной терапии ХОБЛ, которая зависит от многих факторов, в т. ч. удовлетворенности пациентов средством ингаляционной доставки. Согласно критериям GOLD (2026), у пациентов с сохраняющимися симптомами или ограничениями в повседневной деятельности, несмотря на монотерапию бронходилататорами, следует проверять соблюдение режима лечения и правильную технику ингаляции. Совместное с пациентом принятие решения при выборе ингаляционного устройства является предпочтительным [1].

Таким образом, при использовании ИП, доступного для пациентов с ХОБЛ в России в форме ДАИ, следует ожидать расширения возможностей как у пациентов, так и у практикующих врачей при выборе подходящего ингаляционного устройства для конкретного пациента в зависимости от его когнитивных и физических способностей для достижения наилучшего терапевтического результата.

Заключение

По результатам проведенного рандомизированного многоцентрового клинического исследования по сравнительной фармакокинетики, фармакодинамике и безопасности у пациентов с ХОБЛ показано, что препараты тиотропия бромид – аэрозоль для ингаляций дозированный, 9 мкг / доза (Бронприва солофарм, аэрозоль для ингаляций, ООО «Гротекс», Россия) и Спирива®, капсулы с порошком для ингаляций 18 мкг (Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмБХ, Германия) являются фармакодинамически эквивалентными. У препарата тиотропия бромид, аэрозоль для ингаляций дозированный, был установлен благоприятный профиль безопасности.

Литература

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Report 2026. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2025/12/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMV.pdf [Accessed: March 30, 2026].
2. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Хроническая обструктивная болезнь легких: федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению. *Пульмонология*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392.
3. Kerstjens H.A., Moroni-Zentgraf P., Tashkin D.P. et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir. Med.* 2016; 117: 198–206. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.013.
4. Anzueto A., Miravittles M. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease – a review of clinical development. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 199. DOI: 10.1186/s12931-020-01407-y.
5. Авдеев С.Н., Лещенко И.В., Айсанов З.Р. Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ 2024). Клинические рекомендации (краткая версия). *Респираторная медицина*. 2025; 1 (2): 5–16. DOI: 10.17116/respmed202510215.
6. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Лещенко И.В., Белевский А.С. Новый алгоритм начальной и последующей терапии хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2026; 36 (1): 95–106. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-1-95-106.
7. Burkes R.M., Panos R.G. Ultra long-acting β -agonists in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Exp. Pharmacol.* 2020; 12: 589–602. DOI: 10.2147/jep.s259328.
8. Calzetta L., Coppola A., Ritondo B.L. et al. The impact of muscarinic receptor antagonists on airway inflammation: a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 257–279. DOI: 10.2147/COPD.S285867.
9. Yohannes A.M., Connolly M.J., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 117–125. DOI: 10.2147/COPD.S28576.
10. Tashkin D.P., Cooper C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest.* 2004; 125 (1): 249–259. DOI: 10.1378/chest.125.1.249.
11. 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 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
12. Voshaar T., Lapidus R., Maleki-Yazdi R. et al. A randomized study of tiotropium Respimat soft mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD. *Respir. Med.* 2008; 102 (1): 32–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.08.009.
13. Caillaud D., Le Merre C., Martinat Y. et al. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat soft mist inhaler or Handi-Haler in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007; 2 (4): 559–565. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2699972/> [Accessed: April 01, 2026].
14. Ibrahim M., Verma R., Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Med. Devices (Auckl.)*. 2015; 8: 131–139. DOI: 10.2147/MDER.S48888.

15. Авдеев С.Н. Устройства доставки ингаляционных препаратов, используемые при терапии заболеваний дыхательных путей. *Русский медицинский журнал*. 2002; (5): 255. Доступно на: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Ustroystva_dostavki_ingalyacionnykh_preparatov_ispolzuemye_pri_terapii_zabolevaniy_dykhatelynykh_putey/ [Дата обращения: 01.04.26].
16. Архипов В.В. Средства доставки препаратов для больных хронической обструктивной болезнью легких. *Практическая пульмонология*. 2019; (2): 12–17. Доступно на: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_12.pdf [Дата обращения: 30.03.26].
17. Rogliani P., Calzetta L., Coppola A. et al. Optimizing drug delivery in COPD: the role of inhaler devices. *Respir. Med.* 2017; 124: 6–14. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.006.
18. Chandel A., Goyal A.K., Ghosh G., Rath G. Recent advances in aerosolised drug delivery. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 112: 108601. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108601.
19. Dalby R., Spallek M., Voshaar T. A review of the development of Respimat soft mist inhaler. *Int. J. Pharm.* 2004; 283 (1-2): 1–9. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.06.018.
20. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat soft mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 273–82. DOI: 10.1089/jam.2005.18.273.
7. Burkes R.M., Panos R.G. Ultra long-acting β -agonists in chronic obstructive pulmonary disease. *J. Exp. Pharmacol.* 2020; 12: 589–602. DOI: 10.2147/jep.s259328.
8. Calzetta L., Coppola A., Ritondo B.L. et al. The impact of muscarinic receptor antagonists on airway inflammation: a systematic review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2021; 16: 257–279. DOI: 10.2147/COPD.S285867.
9. Yohannes A.M., Connolly M.J., Hanania N.A. Ten years of tiotropium: clinical impact and patient perspectives. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013; 8: 117–125. DOI: 10.2147/COPD.S28576.
10. Tashkin D.P., Cooper C.B. The role of long-acting bronchodilators in the management of stable COPD. *Chest.* 2004; 125 (1): 249–259. DOI: 10.1378/chest.125.1.249.
11. 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 (15): 1543–1554. DOI: 10.1056/NEJMoa0805800.
12. Voshaar T., Lapidus R., Maleki-Yazdi R. et al. A randomized study of tiotropium Respimat soft mist inhaler vs. ipratropium pMDI in COPD. *Respir. Med.* 2008; 102 (1): 32–41. DOI: 10.1016/j.rmed.2007.08.009.
13. Caillaud D., Le Merre C., Martinat Y. et al. A dose-ranging study of tiotropium delivered via Respimat soft mist inhaler or Handi-Haler in COPD patients. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2007; 2 (4): 559–565. Available at: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2699972/> [Accessed: April 01, 2026].
14. Ibrahim M., Verma R., Garcia-Contreras L. Inhalation drug delivery devices: technology update. *Med. Devices (Auckl.)*. 2015; 8: 131–139. DOI: 10.2147/MDER.S48888.
15. Avdeev S.N. [Devices for delivering inhaled drugs used in the treatment of respiratory diseases]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2002; (5): 255. Available at: https://www.rmj.ru/articles/bolezni_dykhatelynykh_putey/Ustroystva_dostavki_ingalyacionnykh_preparatov_ispolzuemye_pri_terapii_zabolevaniy_dykhatelynykh_putey/ [Accessed: April 01, 2026] (in Russian).
16. Arkhipov V.V. [Drug delivery devices for patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2019; (2): 12–17. Available at: https://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/pp_2_2019_12.pdf [Accessed: April 03, 2026] (in Russian).
17. Rogliani P., Calzetta L., Coppola A. et al. Optimizing drug delivery in COPD: the role of inhaler devices. *Respir. Med.* 2017; 124: 6–14. DOI: 10.1016/j.rmed.2017.01.006.
18. Chandel A., Goyal A.K., Ghosh G., Rath G. Recent advances in aerosolised drug delivery. *Biomed. Pharmacother.* 2019; 112: 108601. DOI: 10.1016/j.biopha.2019.108601.
19. Dalby R., Spallek M., Voshaar T. A review of the development of Respimat soft mist inhaler. *Int. J. Pharm.* 2004; 283 (1-2): 1–9. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2004.06.018.
20. Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al. Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat soft mist inhaler and pressurized metered dose inhalers. *J. Aerosol. Med.* 2005; 18 (3): 273–82. DOI: 10.1089/jam.2005.18.273.

Поступила: 03.04.26
Принята к печати: 24.04.26

References

1. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Report 2026. Available at: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2025/12/GOLD-REPORT-2026-v1.3-8Dec2025_WMV.pdf [Accessed: March 30, 2026].
2. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aisanov Z.R. et al. [Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2022; 32 (3): 356–392. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 (in Russian).
3. Kerstjens H.A., Moroni-Zentgraf P., Tashkin D.P. et al. Tiotropium improves lung function, exacerbation rate, and asthma control, independent of baseline characteristics including age, degree of airway obstruction, and allergic status. *Respir. Med.* 2016; 117: 198–206. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.06.013.
4. Anzueto A., Miravittles M. Tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease – a review of clinical development. *Respir. Res.* 2020; 21 (1): 199. DOI: 10.1186/s12931-020-01407-y.
5. Avdeev S.N., Leshchenko I.V., Aisanov Z.R. [Chronic obstructive pulmonary disease (COPD 2024). Clinical guidelines (short version)]. *Respiratornaya meditsina*. 2025; 1 (2): 5–16. DOI: 10.17116/respmed202510215 (in Russian).
6. Avdeev S.N., Aisanov Z.R., Leshchenko I.V., Belevskiy A.S. [New algorithm for initial and subsequent therapy of chronic obstructive pulmonary disease]. *Pul'monologiya*. 2026; 36 (1): 95–106. DOI: 10.18093/0869-0189-2026-36-1-95-106 (in Russian).

Received: April 03, 2026
Accepted for publication: April 24, 2026

Информация об авторах / Authors Information

Айсанов Заурбек Рамазанович – д. м. н., профессор, профессор кафедры пульмонологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Zaurbek R. Aisanov, Doctor of Medicine, Professor, Professor, Department of Pulmonology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N.I.Pirogova Russian National Research Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: (495) 965-34-66; e-mail: aisanov@mail.ru (SPIN-код: 2723-6685; Author ID: 542371; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4044-674X>)

Лешенко Игорь Викторович – д. м. н., профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; главный научный сотрудник научно-клинического отдела Уральского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации; научный руководитель клиники Общества с ограниченной ответственностью «Медицинское объединение “Новая больница”» главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения Свердловской области, заслуженный врач Российской Федерации; тел.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-код: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Igor V. Leshchenko, Doctor of Medicine, Professor, Department of Phthi-siology and Pulmonology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ural Federal State Medical University”, Healthcare Ministry of Russia; Chief Researcher, Ural Federal Research Institute of Phthi-siology and Pulmonology – A Branch of National Medical Research Center for Phthi-siology, Pulmonology and Infectious Diseases, Healthcare Ministry

of Russia; Scientific Director, Limited Liability Company “Novaya bol’nitsa” Clinical Association, Chief Freelance Pulmonologist, Healthcare Ministry of the Sverdlovsk Region, Honored Doctor of the Russian Federation; tel.: (912) 288-28-23; e-mail: leshchenkoiv@yandex.ru (SPIN-code: 1851-8986; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1620-7159>)

Участие авторов

Айсанов З.Р. – написание и редактирование статьи (50 %)

Лещенко И.В. – написание и редактирование статьи (50 %)

Оба автора внесли существенный вклад в проведение поисково-анали-тической работы при подготовке статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации, несут ответственность за целостность всех частей статьи.

Authors Contribution

Aisanov Z.R. – writing and editing the text (50%)

Leshchenko I.V. – editing the text; final conclusions, final approval for publi-cation of the manuscript (50%)

Both authors made significant contributions to the research and analysis during the preparation of this article, read and approved the final version prior to publication, and are responsible for the integrity of all parts of the article.