



Эффективность и безопасность препарата Спирива Респимат при ХОБЛ и бронхиальной астме

С.Н. Авдеев

Адрес для переписки: Сергей Николаевич Авдеев, serg_avdeev@list.ru

Новый ингалятор Спирива Респимат характеризуется простой ингаляционной техникой, обеспечивает хорошую координацию «больной – ингалятор» и высоко оценивается пациентами. Длительная поддерживающая терапия препаратом Спирива Респимат у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации. У больных с плохо контролируемой бронхиальной астмой, несмотря на терапию ингаляционными глюкокортикостероидами и бета-2-агонистами длительного действия, добавление к терапии Спиривы Респимат позволяет значительно уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и снизить риск развития тяжелых обострений астмы.

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

Значение тиотропия бромида 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 на повреждающие частицы или газы [1, 2]. По данным ряда недавно проведенных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у пациентов старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин

и 8,5% у женщин) [3]. По данным Всемирной организации здравоохранения, ХОБЛ занимает 4-е место в мире среди ведущих причин смерти: ежегодно от ХОБЛ умирает около 2,75 млн человек, что составляет 4,8% в структуре смертности [1]. Экономические расходы на больного ХОБЛ в 3 раза выше, чем на больного бронхиальной астмой. 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 летального исхода [1, 2]. Препаратами первой линии терапии большинства пациентов с ХОБЛ признаны длительно действующие бронходилататоры [1], среди которых наиболее изученным и наиболее часто используемым является действующий антихолинергический препарат (АХП) тиотропия бромид [4, 5].

К достоинствам тиотропия бромида относятся его селективность по отношению к М1- и М3-рецепторам и длительное действие. Препарат обеспечивает бронходилатацию и протекцию против холинергических бронхоконстрикторных стимулов в течение 24 часов, что позволяет назначать его 1 раз в сутки [4–6]. Такие свойства препарата значительно упрощают режим дозирования и улучшают приверженность больных терапии.

Прирост функциональных легочных показателей у больных ХОБЛ на фоне терапии тиотропия бромидом 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]. Тиотропия бромид оказался первым препаратом, положительное влияние которого на легочную гиперинфляцию было подтверждено в рандомизированных контролируемых



мых исследованиях (РКИ) [11, 12]. Положительная динамика легочных функциональных параметров на фоне терапии тиотропия бромидом сопровождалась улучшением клинической картины, переносимости физических нагрузок, качества жизни больных, снижением кратности приема короткодействующих бронходилататоров. У больных, принимавших тиотропия бромид, было меньше обострений ХОБЛ, значительно увеличивалось время до первого обострения, снижалось число госпитализаций [6].

В глобальном четырехлетнем исследовании UPLIFT (Understanding Potential Long-term impacts on Function with Tiotropium) впервые были получены доказательства уменьшения летальности больных ХОБЛ на фоне длительного приема тиотропия бромида – было достигнуто достоверное снижение относительного риска смерти на 13% ($p < 0,05$) [13]. Длительная терапия тиотропием не только не повышала риск летальности от сердечно-сосудистых событий, но даже снижала его (относительный риск (ОР) 0,73; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,56–0,95). Кроме того, как показали результаты исследования, у больных со 2-й стадией ХОБЛ, у «наивных» больных (ранее не принимавших никакой терапии) и у больных моложе 50 лет прием тиотропия бромида уменьшает скорость снижения объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁), то есть замедляет прогрессирование ХОБЛ [14–16]. Прием тиотропия бромида позволил достоверно снизить число эпизодов дыхательной недостаточности (ОР 0,69; 95% ДИ 0,52–0,92).

Подавляющее большинство исследований тиотропия бромида было выполнено с устройством доставки в виде дозированного порошкового ингалятора (ДПИ) ХандиХалер (суточная доза – 1 ингаляция по 18 мкг). Совсем недавно в России был зарегистрирован новый препарат – Спирива Респимат, кардинальным отличием которого от Спиривы

ХандиХалер является устройство доставки препарата – ингалятор Респимат. Как известно, залогом успешной ингаляционной терапии служат не только свойства лекарственного средства, но и выбор оптимальной системы его доставки. Идеальное устройство доставки должно обеспечивать хорошую депозицию препарата в легких, быть надежным, достаточно простым в использовании в любом возрасте и при тяжелых стадиях заболевания. С этой точки зрения новый ингалятор Респимат действительно представляет собой шаг вперед в области ингаляционной терапии [17].

Основные характеристики ингалятора Респимат

В основе ингалятора Респимат (Respimat soft mist inhaler) лежит форсированное прохождение лекарственного раствора через серию каналов, которые сходятся к двум выпускным отверстиям – соплам (рис. 1 и 2), создающим две жидкостные струи, при столкновении которых и образуется лекарственный аэрозоль [18, 19]. Для активации устройства основание поворачивают на 180 градусов до щелчка, что приводит к сжатию пружины и продвижению капиллярной трубки с раствором. Таким образом жидкость нагнетается в дозирующую камеру (рис. 1). При нажатии на кнопку пружина высвобождается и проталкивает капиллярную трубку к так называемому униблоку (рис. 1 и 2), закрывая односторонний клапан и поворачивая капиллярную трубку к пистону, тем самым начиная продвигать раствор через униблок. Далее лекарственный раствор продавливается через микроканалы, которые сходятся к двум зеркальным выпускным отверстиям. При выходе из них жидкостные струи сталкиваются под определенным углом, в результате чего образуется лекарственный аэрозоль.

Ингалятор Респимат имеет компактный дизайн и снабжен циф-

ровым счетчиком доз (рис. 1). Стрелка счетчика подходит к красной зоне, когда препарата в ингаляторе остается приблизительно на неделю [18]. После активации заданного числа доз (в препарате Спирива Респимат 60 доз) механизм блокируется и дальнейшее использование ингалятора становится невозможным.

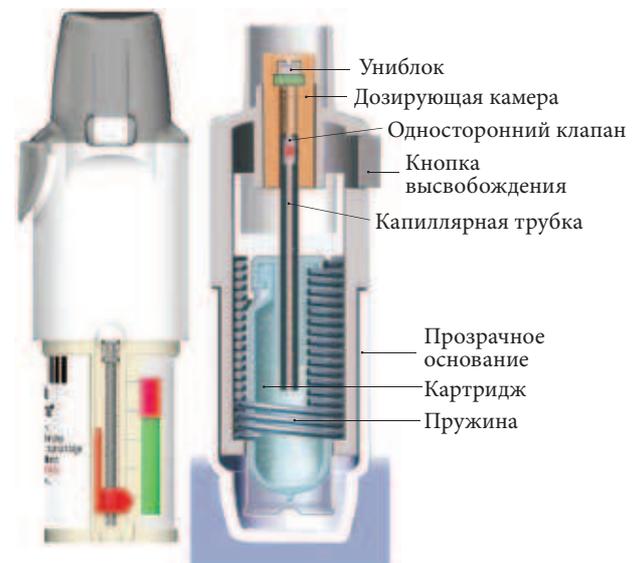


Рис. 1. Респимат: внешний вид и схема устройства

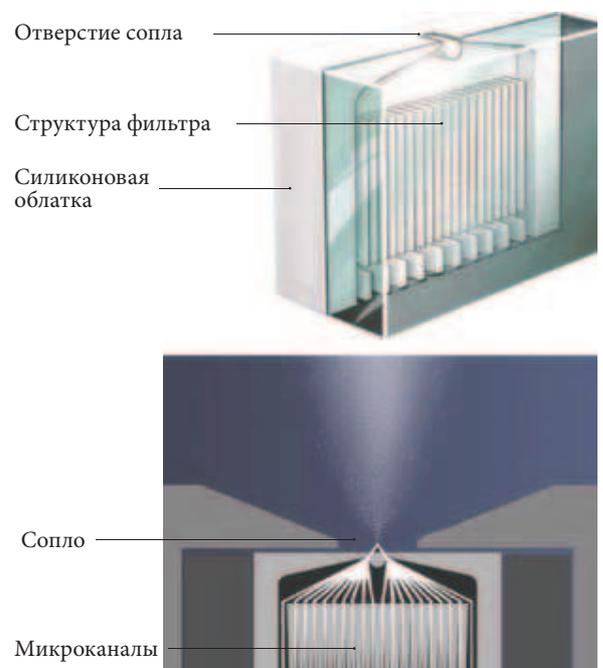


Рис. 2. Схема устройства униблока в ингаляторе Респимат

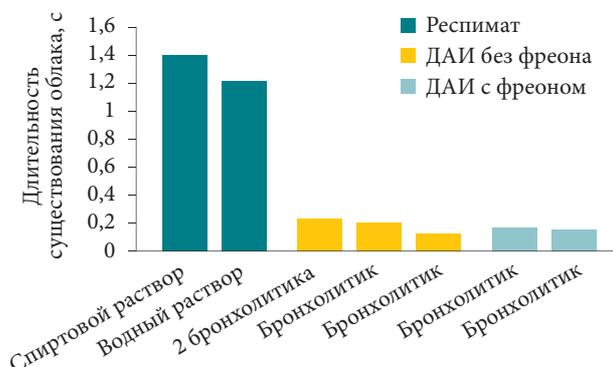


Рис. 3. Длительность существования аэрозольного облака при использовании Респимата и ДАИ [27]

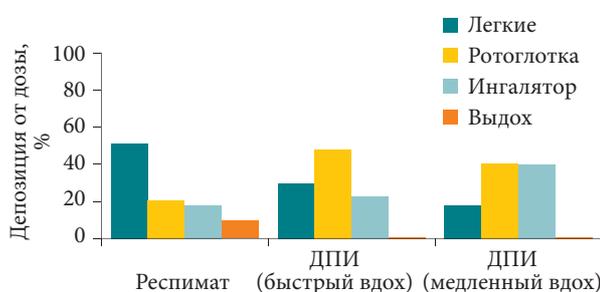


Рис. 4. Депозиция ингаляционных препаратов при использовании Респимата и ДПИ [28, 30]



Рис. 5. Сравнение разных доз тиотропия при использовании Респимата и ХандиХалера [32]

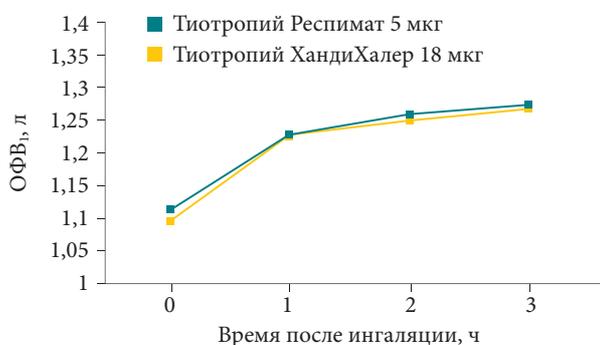


Рис. 6. Изменения ОФВ₁ после ингаляции тиотропием в виде Спиривы Респимат (5 мкг) и Спиривы ХандиХалер (18 мкг) [33]

Оптимальный аэродинамический диаметр аэрозольных частиц находится в диапазоне от 1 до 5 мкм. Частицы диаметром < 1 мкм обычно не оседают в дыхательных путях (ДП) и выдыхаются, а частицы > 5 мкм оседают в верхних ДП (ротоглотке). Приблизительно около 75% аэрозольных частиц, продуцируемых Респиматом, 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 оказывает 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 зависит от скорости аэрозольного облака и времени его существования. Улучшить доставку аэрозольного препарата в нижние ДП можно за счет создания более длительно существующего аэрозольного облака [26]. D. Hochrainer и соавт. измерили скорость струи аэрозоля на расстоянии 10 см от выхода 3 различных ингаляторов – дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) с фреоном, ДАИ с гидрофторалканом и Респимата. Оказалось, что скорость струи аэрозоля составляет 5,6, 2,4 и 0,8 м/с соответственно [27]. В этом же исследовании с помощью видеорегистрации было показано, что длительность существования аэрозольного облака при использовании данных ингаляторов составляет 0,15, 0,21 и 1,45 с соответственно (рис. 3) [27]. Таким образом, ингалятор Респимат создает медленное скоростное облако аэрозоля, которое существует в 7–10 раз дольше, чем облако, создаваемое ДАИ. Невысокая скорость аэрозольных частиц, выходящих из Респимата, способствует улучшению захвата частиц во время ингаляционного маневра пациента, их повышенной доставке в нижние ДП,

а также снижению ротоглоточной депозиции.

Сцинтиграфические исследования продемонстрировали более высокую легочную и меньшую ротоглоточную депозицию препаратов при использовании Респимата по сравнению с дозированными порошковыми ингаляторами (ДПИ) и ДАИ со спейсером и без него [28–32]. В исследовании со здоровыми добровольцами S.P. Newman и соавт. показали, что легочная депозиция флунизолида или фенотерола при использовании Респимата 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% (рис. 4) [29, 30]. В другом исследовании сравнивали депозицию будесонида, ингалируемого с помощью Респимата и Турбухалера: легочная депозиция препарата составила 51,6 и 28,5% соответственно, а ротоглоточная – 19,3 и 49,3% соответственно [31].

Дозы тиотропия бромид при использовании Спиривы Респимат

Поскольку ингаляционное устройство Респимат наиболее эффективно по сравнению со всеми известными портативными устройствами доставки (ДАИ и ДПИ), логично было бы предположить, что при использовании Респимата потребуется уменьшение традиционных доз препаратов, используемых с другими ингаляторами. Действительно, сегодня рекомендуемая доза тиотропия бромид при использовании Респимата – 5 мкг (при использовании Спиривы ХандиХалер – 18 мкг). Новая доза была определена в ходе нескольких исследований «доза – ответ». В многоцентровом РКИ с участием 202 пациентов с ХОБЛ в параллельных группах в течение 3 недель сравнивали 5 доз тиотропия бромид, ингалируемого через Респимат (1,25, 2,5, 5, 10 и 20 мкг),



1 традиционную дозу тиотропия бромида, ингалируемого через ХандиХалер (18 мкг), и плацебо [32]. Первичной конечной точкой исследования был показатель предбронходилатационного (trough) ОФВ₁ на 21-й день терапии. Эффективность лечения дозами тиотропия бромида 5 и 20 мкг через Респимат и 18 мкг через ХандиХалер достоверно отличалась от таковой в группе плацебо-контроля. При этом по влиянию на параметры функции внешнего дыхания дозы тиотропия, ингалируемого через Респимат, 5 мкг и тиотропия, ингалируемого через ХандиХалер, 18 мкг максимально соответствовали друг другу. Кроме того, по другому индексу – экскреции тиотропия бромида с мочой за 0–2 часа до ингаляции на 21-й день – данные дозы тиотропия, назначенные с помощью различных ингаляторов, были практически эквивалентны (рис. 5).

В рандомизированном двойном слепом перекрестном исследовании, в котором 134 пациента с ХОБЛ (средний возраст 70 лет, средний ОФВ₁ 43%) в течение 21 дня принимали либо Спириву Респимат в дозе 5 мкг, либо Спириву ХандиХалер в дозе 18 мкг, была показана полная эквивалентность данных доз тиотропия бромида как в отношении процента улучшения функциональных легочных показателей (рис. 6), так и в отношении влияния на плазменные концентрации тиотропия в первые 3 часа после ингаляции [33]. Поэтому при назначении препарата Спирива Респимат рекомендовано использовать дозу 5 мкг в сутки (то есть 2 последовательные ингаляции по 2,5 мкг в сутки).

Клиническая эффективность Спиривы Респимат

К настоящему времени опубликованы результаты пяти РКИ, в ходе которых изучали эффективность Спиривы Респимат в течение не менее 12 недель [34–38]. В совокупности в этих исследованиях участвовали 6522 пациента с ХОБЛ. Из них 3686 получа-

Таблица 1. Сравнение тиотропия Респимат и плацебо: первичные конечные точки [39]

Первичные конечные точки	Δ Тиотропий Респимат 5 мкг – плацебо	Δ Тиотропий Респимат 10 мкг – плацебо	Δ Тиотропий Респимат 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)

* Изменения по сравнению с исходными значениями.

** $p < 0,0001$ в сравнении с плацебо-контролем.

Примечание. Все данные в различиях лечения через 48 недель.

ли терапию Спиривой Респимат (2839 пациентов в дозе 5 мкг/сут и 847 – 10 мкг/сут) и 2836 – плацебо. Два исследования продолжались 12 недель [34, 35], три – 1 год [36–38].

Полученные данные еще раз подтвердили высокую эффективность тиотропия бромида [5].

Во всех исследованиях по влиянию на функциональные легочные показатели Спирива Респимат в дозах 5 и 10 мкг существенно превосходил плацебо и был сравним с ипратропием в первые часы после ингаляции. Обе дозы тиотропия бромида в долгосрочных исследованиях приводили к достоверному и клинически значимому улучшению качества жизни, связанного со здоровьем, и снижению одышки по шкале интенсивности одышки (Transition Dyspnea Index – TDI [39]) (табл. 1).

Кроме того, терапия Спиривой Респимат приводила к выраженному уменьшению числа всех обострений ХОБЛ на 31%, а тяжелых обострений, приводящих к госпитализации пациентов, – на 27% [40]. Таким образом, Спирива Респимат значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации.

В открытом наблюдательном исследовании с участием 1230 больных ХОБЛ было показано, что терапия Спиривой Респимат в дозе 5 мкг в течение 6 недель приводит к значительному улучшению физической активности пациен-

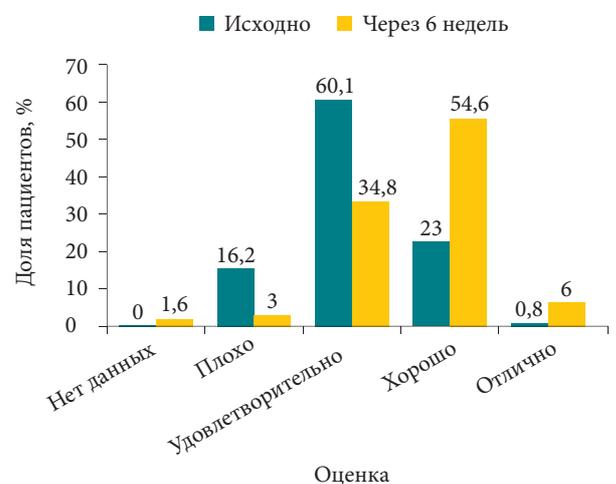


Рис. 7. Физическая активность пациентов с ХОБЛ при приеме Спиривы Респимат [41]

тов. Был отмечен значительный прирост баллов по шкале «физическое функционирование» опросника SF-36 (Short Form – 36) на 13,4 балла ($p < 0,001$), а улучшение на 10 баллов было достигнуто у подавляющего большинства пациентов (61,5%) (рис. 7) [41].

Безопасность Спиривы Респимат

Как и другие представители группы АХП, тиотропий традиционно рассматривается как один из наиболее безопасных препаратов для терапии ХОБЛ [5]. Благоприятный профиль Спиривы ХандиХалер подтвержден многочисленными исследованиями. Новый препарат Спирива Респимат теоретически может иметь еще большую безопасность, поскольку содержит меньшую дозу тиотропия и характеризуется меньшей



депозицией в ротоглотке. Это может привести к снижению его системной биодоступности. При анализе наиболее частых нежелательных явлений, зафиксированных в исследованиях Спиривы Респимат, обращает на себя внимание более частое развитие такого нежелательного явления, как сухость во рту – эффекта, специфичного для всех АХП (табл. 2). Однако это нежелательное явление встречается приблизительно в 2 раза реже при использовании Спиривы Респимат, чем Спиривы ХандиХалер [32, 42], что можно

объяснить меньшей депозицией препарата в ротоглотке при ингаляции через Респимат.

В исследовании U. Feifel и соавт. при использовании очень высоких доз Спиривы Респимат (до 32 мкг/сут) были отмечены лишь легкие антихолинергические побочные эффекты (сухость слизистых оболочек) [43]. В этом же исследовании для изучения побочных эффектов со стороны глаз добровольцам проводили закапывание раствора тиотропия в глаза. При этом не отмечалось изменений диаметра зрачка, зрачковых

рефлексов, внутриглазного давления или аккомодации, то есть при случайном попадании препарата из ингалятора Респимат в глаза развитие каких-либо нежелательных явлений маловероятно.

R. Hodder и соавт. провели специальный анализ 12-месячных исследований Спиривы Респимат с участием в общей сложности 1990 больных ХОБЛ с целью выявления парадоксальной бронхоконстрикции при использовании этого препарата [44]. В проанализированных исследованиях не было ни одного указания на развитие парадоксального бронхоспазма, 21 (1,1%) больной отмечал необходимость использования быстродействующих бронхолитиков или развитие дыхательного дискомфорта и 6 (0,3%) пациентов – дискомфорт, потребовавший приема быстродействующего бронхолитика. При этом данные нежелательные эффекты наблюдались и в группе плацебо. Таким образом, парадоксальная бронхоконстрикция маловероятна при терапии Спиривой Респимат. В течение последних 3 лет ведутся бурные дискуссии по поводу сердечно-сосудистой безопасности Спиривы Респимат [45–49]. После проведенного совокупного анализа 2 сходных по дизайну годичных исследований E. Vateman и соавт. отметили, что число летальных исходов от любых причин среди больных, принимавших Спириву Респимат, было несколько выше – 2,4 и 2,7% (при приеме 5 и 10 мкг тиотропия соответственно) – по сравнению с пациентами группы плацебо (1,6%) [39]. Однако данные различия не были статистически значимыми. Существует ли прямая связь между повышенной летальностью, или имеет место простое совпадение (тем более что летальность в данных исследованиях не выше или даже ниже, чем в других исследованиях эффективности лекарственных средств у пациентов с ХОБЛ)? Интересно, что в данных исследованиях причиной смерти стали не только сердечно-сосудистые заболевания, но и злокачествен-

Таблица 2. Наиболее распространенные нежелательные явления при использовании Спиривы Респимат [40]

	Группа тиотропия* (n = 1952)	Контрольная группа* (n = 1965)	Отношение рисков (95% ДИ)**
Длительность лечения, среднее количество дней	308,5 (85,9)	299,5 (97,2)	–
Любые нежелательные явления	1369 (155,6)	1361 (157,4)	0,99 (0,92, 1,07)
<i>Нежелательные явления, зарегистрированные у ≥ 3% пациентов</i>			
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 дыхательных путей	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)

* В скобках указана частота на 100 пациенто-лет.

** Группа тиотропия по сравнению с плацебо-контролем.

Таблица 3. Нежелательные явления на фоне терапии Спиривой Респимат [40]

Класс системы органов	Группа тиотропия (n = 1952)		Контрольная группа (n = 1965)		ОР* (95% ДИ)**
	абс.	ОР	абс.	ОР	
Любые нежелательные явления, приведшие к смерти	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 нарушения (нижние дыхательные пути)	9	0,51	16	0,89	0,57 (0,25–1,28)
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	9	0,51	4	0,22	2,27 (0,70–7,37)
Инфекции/паразитарные инвазии	3	0,17	5	0,28	0,61 (0,14–2,53)
Респираторные нарушения (другие)	5	0,28	2	0,11	2,52 (0,49–13,0)
Новообразования	4	0,23	2	0,11	2,02 (0,37–11,0)

* ОР – отношение рисков.

** Группа тиотропия в сравнении с плацебо-контролем.



ные новообразования (табл. 3). Учитывая продолжительность исследований (1 год), можно смело утверждать об отсутствии биологической вероятности взаимосвязи между применением Спиривы Респимат и развитием опухолей. Достаточно широкий резонанс вызвали результаты метаанализа S. Singh и соавт., основанного на данных пяти РКИ, в которых изучали эффективность Спиривы Респимат у 6522 пациентов с ХОБЛ [48]. Авторы пришли к заключению, что применение Спиривы Респимат приводит к достоверному повышению риска летальности (ОР 1,52; 95% ДИ 1,06–2,16; $p = 0,02$). При этом и доза тиотропия 10 мкг (ОР 2,15; 95% ДИ 1,03–4,51; $p = 0,04$), и доза тиотропия 5 мкг (ОР 1,46; 95% ДИ 1,01–2,10; $p = 0,04$) ассоциировались с повышенным риском летального исхода. В выводах был приведен показатель «число больных, которых необходимо пролечить» (number needed to treat – NNT) в течение года, чтобы получить 1 летальный исход, – 124 пациента (95% ДИ 52–5682). Объясняя возможную ассоциацию терапии Спиривой Респимат с повышенной летальностью, исследователи предположили, что ингалятор Респимат, обеспечивая лучшую депозицию тиотропия в легких, приводит к его повышенной концентрации в системном кровотоке (то есть повышению системной биодоступности), что в свою очередь увеличивает риск развития аритмических событий. Однако с точки зрения фармакокинетики данное объяснение маловероятно. Сравнение плазменных концентраций тиотропия после ингаляции через Респимат и после ингаляции через ХандиХалер в дозах 5 и 18 мкг соответственно продемонстрировало, что их пиковые концентрации и площади под концентрационными кривыми (AUC) практически идентичны [20, 33].

В исследовании, результаты которого были представлены на конгрессе Европейского респираторного общества (European Respiratory

Society – ERS) в 2013 г., сравнивали фармакокинетические свойства тиотропия в дозах 1,25, 2,5 и 5 мкг, ингалируемого с помощью устройства Респимат, и тиотропия в дозе 18 мкг, ингалируемого через ХандиХалер [50]. В данное многоцентровое перекрестное плацебоконтролируемое исследование с двойным слепым дизайном было включено 154 пациента с ХОБЛ. Каждый из пяти этапов терапии занимал 4 недели, первичной конечной точкой исследования стала пиковая концентрация препарата ($C_{max,ss}$) и площадь концентрационной кривой в течение 6 часов после ингаляции препарата ($AUC_{0-6h,ss}$). Как показало данное исследование, тиотропий быстро абсорбировался со слизистых оболочек. При этом не было отмечено отличий между устройствами и медиана достижения максимальной концентрации $t_{max,ss}$ составляла 5–7 минут после ингаляции (рис. 8). Фармакокинетический профиль Спиривы Респимат был пропорционален используемым дозам препарата (1,25, 2,5 и 5 мкг). Биодоступность дозы Спиривы Респимат 5 мкг оказалась несколько меньше, чем дозы Спиривы ХандиХалер 18 мкг. Среднее соотношение между данными дозами, ингалируемыми через Респимат и ХандиХалер (P5/XX18), составили 81% (90% ДИ 73–89%) для $C_{max,ss}$ и 76% (90% ДИ 70–82%) для $AUC_{0-6h,ss}$, что указывает на более низкую системную экспозицию к тиотропию при использовании Респимата.

V.J. Lipworth и P.M. Short, комментируя результаты метаанализа, проведенного S. Singh и соавт., отметили, что полученным данным вряд ли можно доверять, поскольку они основаны на исследованиях, в которых летальные исходы не являлись конечными точками, и 95% ДИ имеет просто огромный размах – 52–5682 пациента [49]. С учетом данных, демонстрирующих снижение сердечно-сосудистых событий при терапии Спиривой ХандиХалер, с одной стороны, и их повышение при терапии Спиривой Респимат –

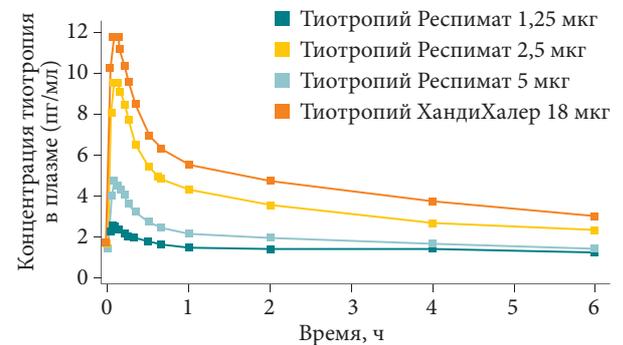


Рис. 8. Средние концентрации тиотропия в плазме при его назначении через ХандиХалер (18 мкг) или Респимат (1,25, 2,5 или 5 мкг) в течение 4 недель у пациентов с ХОБЛ [50]

с другой, авторы комментария квалифицировали саму возможность развития неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне применения Спиривы Респимат как отсутствие биологического правдоподобия (англ. a lack of biological plausibility). Тем более что увеличение сердечно-сосудистых событий как следствие приема Спиривы Респимат невозможно объяснить с точки зрения повышенной системной биодоступности препарата.

Более надежные данные о безопасности Спиривы Респимат представлены в недавно опубликованном крупнейшем на данный момент исследовании в области ХОБЛ – рандомизированном двойном слепом исследовании TIOSPIR (The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial) [51]. Исследование TIOSPIR включало 17 135 пациентов с ХОБЛ (средний возраст 65 лет, средний ОФВ₁ 48%), которые на протяжении в среднем 2,3 года принимали Спириву Респимат в суточных дозах 2,5 или 5 мкг или Спириву ХандиХалер в дозе 18 мкг. Первичными конечными точками исследования были риск летального исхода и риск развития 1-го обострения ХОБЛ, также изучалась сердечно-сосудистая безопасность препаратов, включая оценку безопасности у пациентов со стабильными заболеваниями сердца (среди них 15,2% больных имели ишемичес-



кую болезнь сердца, 6% – постинфарктный кардиосклероз, 10,6% – аритмии).

Исследование показало, что длительная терапия Спиривой Респимат не отличается от терапии Спиривой ХандиХалер по риску летальных исходов (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,96; 95% ДИ 0,84–1,09; для тиотропия в дозе 2,5 мкг ОР 1,00; 95% ДИ 0,87–1,14) (рис. 9, табл. 4) и по риску развития 1-го обострения (для тиотропия в дозе 5 мкг ОР 0,98; 95% ДИ 0,93–1,03) (рис. 10). Число летальных исходов и больших сердечно-сосудистых событий было сходным во всех трех группах терапии тиотропием.

Таким образом, результаты глобального исследования TIOSPIR практически завершают многолетнюю дискуссию о возможных сердечно-сосудистых рисках терапии ХОБЛ Спиривой Респимат, ясно

продемонстрировав, что новый препарат обладает хорошим профилем безопасности.

Спирива Респимат в ступенчатой терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у взрослых

У многих больных бронхиальной астмой (БА) низкие и средние дозы ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) не позволяют достичь адекватного контроля над заболеванием. Поэтому требуется дополнительное назначение бета-2-агонистов длительного действия (ДДБА), антагонистов рецепторов лейкотриенов или повышение дозы ИГКС. Эффективность короткодействующих АХП (ипратропия) для базисной терапии БА не доказана, а эффективность тиотропия изучалась лишь в нескольких исследованиях. S.P. Peters и соавт. в двойном слепом перекрестном рандомизированном ис-

следовании TALC (Tiotropium bromide as an Alternative to increased inhaled glucocorticoid in patients inadequately controlled on a Lower dose of inhaled Corticosteroid) провели сравнение дополнительной терапии тиотропием, удвоения дозы ИГКС и дополнительной терапии ДДБА у пациентов с БА, неадекватно контролируемой монотерапией ИГКС [52]. Данная работа продемонстрировала, 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 с плохо контролируемой БА. В двух сходных по дизайну рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях изучали эффективность дополнительной терапии тиотропием (в дозе 5 мкг в сутки через ингаляционное устройство Респимат) у больных БА, уже получавших ИГКС и ДДБА [53]. В качестве основных критериев эффективности были выбраны функциональные легочные параметры и число обострений. Исследование продолжалось 48 недель. До включения в исследование у всех больных были отмечены симптомы заболевания, ОФВ₁ был менее 80% от должных значений и пациенты в предшествующий год имели как минимум одно обострение БА. В исследованиях в общей сложности участвовало 912 пациентов с БА (средний возраст 53 года, средний ОФВ₁ 62%).

Через 24 недели 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 исследованиях 1 и 2 соответственно (рис. 11). Прирост ОФВ₁, измерен-

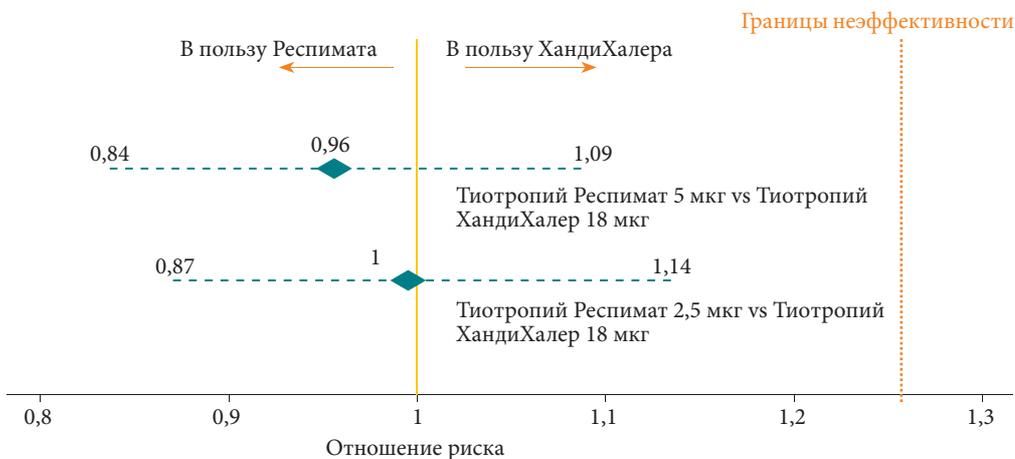


Рис. 9. Летальность от любых причин у пациентов с ХОБЛ во время терапии препаратами тиотропия [51]

Таблица 4. Летальность от всех причин при терапии препаратами тиотропия [51]

Параметр	Группа терапии			Межгрупповое сравнение	
	Тиотропий Респимат 2,5 мкг (n = 5730)	Тиотропий Респимат 5 мкг (n = 5711)	Тиотропий ХандиХалер 18 мкг (n = 5694)	Респимат 5 мкг против ХандиХалера, ОР (95% ДИ)	Респимат 2,5 мкг против ХандиХалера, ОР (95% ДИ)
Летальность во время наблюдения, абс. (%)	440 (7,7)	423 (7,4)	439 (7,7)	0,96 (0,84–1,09)	1,0 (0,87–1,14)
Частота событий на 100 пациентов в год	3,35	3,22	3,36	–	–
Летальность во время терапии, абс. (%)	359 (6,3)	326 (5,7)	357 (6,3)	0,91 (0,79–1,06)	1,0 (0,86–1,16)



ного до ингаляции бронхолитика (trough $ОФВ_1$), в группах терапии тиотропием составил 88 ± 31 мл ($p = 0,01$) и 111 ± 30 мл ($p < 0,001$) соответственно. Несмотря на то что улучшение $ОФВ_1$ было относительно небольшим ($< 10\%$), изменения были достигнуты у пациентов, имевших фиксированное ограничение воздушного потока и уже получавших длительно действующие бронходилататоры.

Кроме того, дополнительная терапия тиотропием привела к снижению общего числа тяжелых обострений БА на 21% (ОР 0,79; $p = 0,03$) и удлинению времени до первого обострения (282 против 226 дней) (рис. 12). Уменьшение риска тяжелых обострений было значимым по данным *post hoc* анализа, число больных, которых необходимо пролечить (NNT) для того, чтобы предотвратить одно обострение в течение 48 недель, составило 15. В проведенных исследованиях нежелательные явления и серьезные нежелательные явления одинаково часто встречались в обеих группах сравнения. Сухость во рту, типичный побочный эффект для всего класса АХП, была отмечена менее чем у 2% пациентов и чаще наблюдалась при приеме тиотропия (8 против 3 пациентов).

Эффекты, достигнутые при добавлении тиотропия к стандартной терапии у пациентов с 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 (IgE-зависимая астма).

Мнение пациента об ингаляторе Респимат

С точки зрения врача, выбор ингаляционного устройства для терапии определяется множест-

вом факторов, таких как лекарственное вещество, доказанная клиническая эффективность, простота использования ингалятора, экономические аспекты терапии. Кроме того, среди этих факторов важное место занимает отношение пациента к устройству. Достоинством ингаляционного устройства Респимат является простая ингаляционная техника [54]. Приемлемая ингаляционная техника при использовании Респимата достигается у 96–98% пациентов всего лишь после первых пяти ингаляций через устройство [55]. Другое преимущество Респимата – хорошая координация «больной – ингалятор» – обеспечивает высокую доставку препарата в дыхательные пути даже у нетренированного пациента. В исследовании P. Brand и соавт. легочная депозиция препарата при ингаляции через Респимат у больных ХОБЛ составила 37% до обучения ингаляционной технике и 53% – после обучения (рис. 13) [56]. В противоположность этому в том же исследовании лучшие показатели легочной депозиции при ингаляции через безфреоновый ДАИ после тренировки составляли 21% [56]. Среди множества исследований, посвященных оценке различных устройств доставки пациентами, можно найти любые результаты в пользу того или иного ингалятора, однако чаще в данных исследованиях использовались произвольные опросники, которые не учитывали основ психометрического тестирования [57]. Поэтому особое внимание привлекают исследования, в которых использовались более совершенные инструменты, например опросник удовлетворенности и предпочтений пациента (Patient Satisfaction and Preference Questionnaire – PASAPQ) – практичный, валидизированный, надежный и чувствительный инструмент для тестирования отношения пациента к ингаляционному устройству [58]. В исследовании W. Schurmann и соавт., включавшем 224 больных ХОБЛ

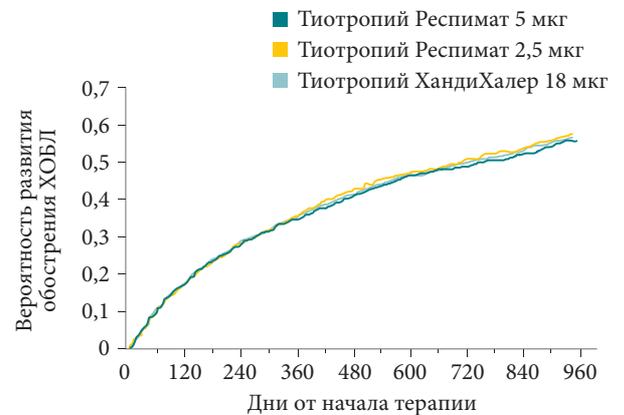


Рис. 10. Время до развития первого обострения при терапии пациентов с ХОБЛ препаратами тиотропия [51]

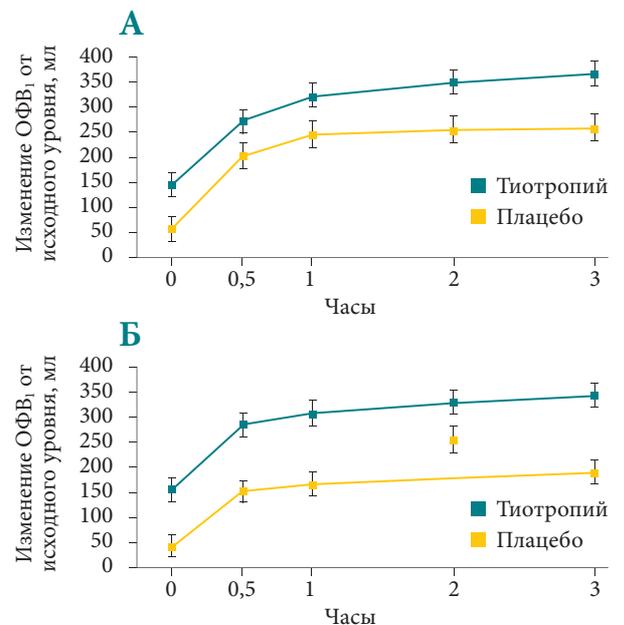


Рис. 11. Изменение $ОФВ_1$ при добавлении тиотропия к терапии ИГКС/ДДБА (А – исследование 1; В – исследование 2) [53]

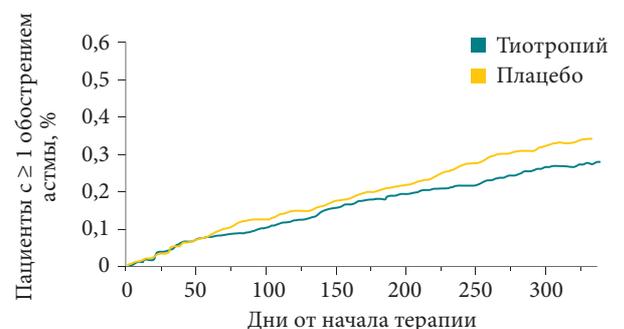


Рис. 12. Снижение числа тяжелых обострений астмы при добавлении к терапии ИГКС/ДДБА тиотропия [53]

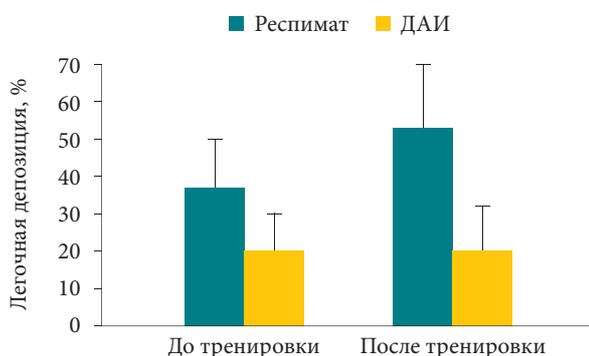


Рис. 13. Влияние тренировки на легочную депозицию при использовании Респимата и ДАИ [56]

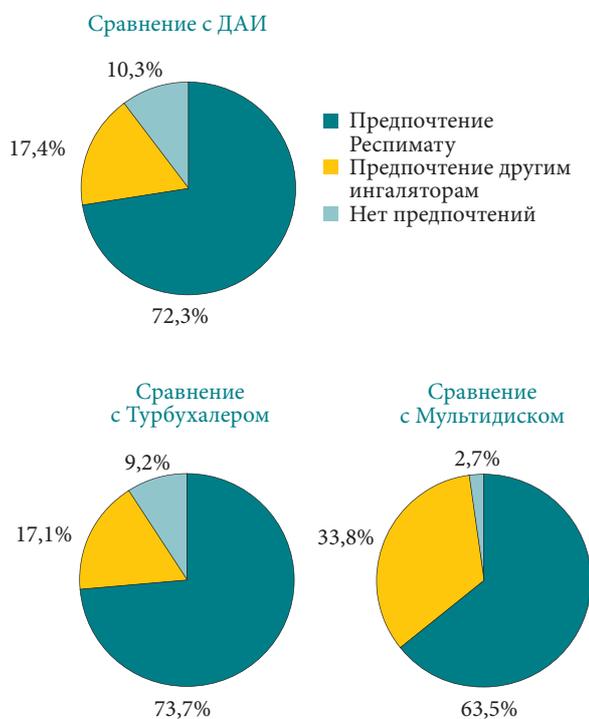


Рис. 14. Предпочтение пациента при использовании Респимата и других ингаляторов [59, 60]

и БА, с помощью PASAPQ было проведено сравнение предпочтений пациентов при применении ингаляторов Респимат и ДАИ [55]. Исследование продемонстрировало, что подавляющее большинство пациентов (81%) предпочли ингалятор Респимат и хотели бы его применять в дальнейшем [55]. Среднее число баллов для 13 из 15 вопросов по опроснику PASAPQ было значительно выше для оценки Респимата по сравнению с оценкой ДАИ ($p < 0,05$). Респимат также продемонстрировал превосходство перед ДАИ по общему баллу по шкале PASAPQ ($p < 0,001$).

В двух других похожих по дизайну исследованиях, включавших 152 и 150 больных ХОБЛ и БА, при помощи опросника PASAPQ сравнивали предпочтения пациентов при использовании Респимата и ДПИ (Мультидиска и Турбухалера) [59, 60]. Общее предпочтение Респимату отдали 74 и 64% больных, Турбухалеру – 17%, Мультидиску – 34%. В обоих исследованиях общее число баллов по шкале PASAPQ для Респимата было существенно выше, чем для ДПИ ($p < 0,001$) (рис. 14). Еще в одном крупном открытом исследовании с участием 1230 пациентов с ХОБЛ, получавших терапию тиотропием через Респимат на протяжении 6 недель, на вопрос об удовлетворенности терапией 77% больных дали ответ «удовлетворен» или «очень удовлетворен» [41].

И наконец, в небольшом исследовании из реальной практики, посвященном оценке эф-

фектов перевода пациентов с ХОБЛ со Спиривы ХандиХалер на Спириву Респимат, в пользу нового ингалятора высказались 72% больных [42].

Заключение

На основании данных, приведенных в обзоре, можно сделать следующие выводы.

Новый ингалятор Респимат характеризуется простой ингаляционной техникой, обеспечивает хорошую координацию «больной – ингалятор» и высоко оценивается пациентами.

Длительная поддерживающая терапия препаратом Спирива Респимат у пациентов с ХОБЛ значительно улучшает функцию легких, уменьшает одышку, улучшает качество жизни и снижает риск обострений, в том числе приводящих к госпитализации.

У пациентов с ХОБЛ данные по нежелательным явлениям, связанным с терапией Спиривой Респимат, согласуются с известным профилем безопасности Спиривы ХандиХалер.

Препарат Спирива Респимат обладает хорошим профилем безопасности, не отличающимся от препарата Спирива ХандиХалер. Подтверждение тому – результаты глобального исследования TIOSPIR.

У больных с плохо контролируемой БА, несмотря на терапию ИГКС и ДДБА, добавление к терапии Спиривы Респимат позволяет значительно уменьшить выраженность бронхиальной обструкции и снизить риск развития тяжелых обострений астмы. ☺

Литература

1. 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.
2. 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. Vol. 23. № 6. P. 932–946.
3. 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. Vol. 370. № 9589. P. 741–750.
4. Panning C.A., DeBisschop M. Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease // Pharmacotherapy. 2003. Vol. 23. № 2. P. 183–189.
5. 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. Vol. 8. P. 117–125.



6. *Tashkin D.P.* Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety // *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010. Vol. 16. № 2. P. 97–105.
7. *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. Vol. 122. № 1. P. 47–55.
8. *Vincken W., van Noord J.A., Greefhorst A.P. et al.* Improved health outcomes in patients with COPD during 1 yrs treatment with tiotropium // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19. № 2. P. 209–216.
9. *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. Vol. 19. № 2. P. 217–224.
10. *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. Vol. 58. № 5. P. 399–404.
11. *Celli B., ZuWallack R., Wang S., Kesten S.* Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes // *Chest.* 2003. Vol. 124. № 5. P. 1743–1748.
12. *O'Donnell D.E., Flügel T., Gerken F. et al.* Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD // *Eur. Respir. J.* 2004. Vol. 23. № 6. P. 832–840.
13. *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. Vol. 359. № 15. P. 1543–1554.
14. *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. Vol. 374. № 9696. P. 1171–1178.
15. *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. Vol. 36. № 1. P. 65–73.
16. *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. Vol. 104. № 11. P. 1659–1667.
17. *Panos R.J.* Efficacy and safety of eco-friendly inhalers: focus on combination ipratropium bromide and albuterol in chronic obstructive pulmonary disease // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2013. Vol. 8. P. 221–230.
18. *Dalby R.N., Eicher J., Zierenberg B.* Development of Respimat® Soft Mist™ Inhaler and its clinical utility in respiratory disorders // *Med. Devices (Auckl.).* 2011. Vol. 4. P. 145–155.
19. *Dalby R., Spallek M., Voshaar T.* A review of the development of Respimat Soft Mist Inhaler // *Int. J. Pharm.* 2004. Vol. 283. № 1–2. P. 1–9.
20. *Van Noord J.A., Smeets J.J., Creemers J.P. et al.* Delivery of fenoterol via Respimat, a novel 'soft mist' inhaler. a randomised, double-blind (within device), placebo-controlled, cross-over, dose-ranging study in asthmatic patients // *Respiration.* 2000. Vol. 67. № 6. P. 672–678.
21. *Longest P.W., Hindle M., Das Choudhuri S., Byron P.R.* Numerical simulations of capillary aerosol generation: CFD model development and comparisons with experimental data // *Aerosol. Sci. Technol.* 2007. Vol. 41. P. 952–973.
22. *Longest P.W., Hindle M., Das Choudhuri S., Xi J.* Comparison of ambient and spray aerosol deposition in a standard induction port and more realistic mouth–throat geometry // *J. Aerosol. Sci.* 2008. Vol. 39. P. 572–591.
23. *Newman S.P., Pavia D., Morén F. et al.* Deposition of pressurised aerosols in the human respiratory tract // *Thorax.* 1981. Vol. 36. № 1. P. 52–55.
24. *Newman S.P.* Aerosol deposition considerations in inhalation therapy // *Chest.* 1985. Vol. 88. № 2. Suppl. P. 152S–160S.
25. *Stein S.W., Gabrio B.J.* Understanding throat deposition during cascade impactor testing // *Respiratory drug delivery. VII / Ed. by R.N. Dalby, P.R. Byron, S.J. Farr, J. Peart.* Raleigh, NC: Serentec Press, 2000. P. 573–576.
26. *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. Vol. 22. № 3. P. 271–283.
27. *Hochrainer D., Hölz H., Kreher C. et al.* Comparison of the aerosol velocity and spray duration of Respimat Soft Mist inhaler and pressurised metered dose inhalers // *J. Aerosol. Med.* 2005. Vol. 18. № 3. P. 273–282.
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. Vol. 85. № 9. P. 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. Vol. 113. № 4. P. 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. Vol. 18. № 3. P. 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. Vol. 2. № 4. P. 559–565.
33. *Ichinose M., Fujimoto T., Fukuchi Y.* Tiotropium 5microg via Respimat and 18microg via HandiHaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients // *Respir. Med.* 2010. Vol. 104. № 2. P. 228–236.
34. *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>.
35. *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>.
36. *ClinicalTrials.gov.* Tiotropium/Respimat® one-year study. NCT00168844. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168844>.



37. ClinicalTrials.gov. Tiotropium/Respimat® one-year study. NCT00168831. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00168831>.
38. ClinicalTrials.gov. Tiotropium/Respimat® one-year study in COPD. NCT00387088. 2010. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00387088>.
39. 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. Pulmon. Dis. 2010. Vol. 5. P. 197–208.
40. 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. Vol. 104. № 10. P. 1460–1472.
41. Rau-Berger H., Mitfessel H., Glaab T. Tiotropium Respimat® improves physical functioning in chronic obstructive pulmonary disease // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2010. Vol. 5. P. 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. Vol. 26. № 1. P. 41–45.
43. 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. Pulmon. Dis. 2008. Vol. 3. № 3. P. 397–403.
44. 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. Vol. 6. P. 245–251.
45. Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: pro // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42. № 3. P. 584–589.
46. Bateman E.D. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality: con // Eur. Respir. J. 2013. Vol. 42. № 3. P. 590–593.
47. Jenkins C.R., Beasley R. Tiotropium Respimat increases the risk of mortality // Thorax. 2013. Vol. 68. № 1. P. 5–7.
48. 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 // BMJ. 2011. Vol. 342. P. d3215.
49. Lipworth B.J., Short P.M. Explaining differential effects of tiotropium on mortality in COPD // Thorax. 2013. Vol. 68. № 6. P. 589–590.
50. Hohlfeld J.M., Sharma A., van Noord J.A. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tiotropium solution and tiotropium powder in chronic obstructive pulmonary disease // J. Clin. Pharmacol. 2013.
51. Wise R.A., Anzueto A., Cotton D. et al. Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369. № 16. P. 1491–1501.
52. 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. Vol. 363. № 18. P. 1715–1726.
53. Kerstjens H.A., Engel M., Dahl R. et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 367. № 13. P. 1198–1207.
54. 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. Vol. 4. P. 381–390.
55. Schürmann W., Schmidtmann S., Moroni P. et al. Respimat Soft Mist inhaler versus hydrofluoroalkane metered dose inhaler: patient preference and satisfaction // Treat. Respir. Med. 2005. Vol. 4. № 1. P. 53–61.
56. 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. Vol. 3. № 4. P. 763–770.
57. Anderson P. Patient preference for and satisfaction with inhaler devices // Eur. Respir. Rev. 2005. Vol. 14. № 96. P. 109–116.
58. 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. Vol. 4. № 1. P. 41–52.
59. Hodder R., Reese P.R., Slaton T. Asthma patients prefer Respimat Soft Mist Inhaler to Turbuhaler // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2009. Vol. 4. P. 225–232.
60. Freytag F., Rau-Berger H., Glaab T., Wolf K. Respimat® Soft Mist™ Inhaler preferred to Diskus by patients with COPD and/or asthma // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2007. Vol. 175. P. A639.

Efficacy and safety of Spiriva Respimat in patients with COPD and bronchial asthma

S.N. Avdeev

Pulmonology Research Institute of the Federal Medical-Biological Agency of Russia

Contact person: Sergey Nikolayevich Avdeev, serg_avdeev@list.ru

A new Spiriva Respimat inhaler is characterized by a simple inhalative technique, provides with a good coordination between patient and inhaler, being highly valued by patients. Long-term maintaining therapy with Spiriva Respimat in patients with chronic obstructive pulmonary disease was shown to substantially improve pulmonary function, reduce apnoea, improve life quality and decrease risk of relapses, including those that result in hospitalization. Despite therapy with inhaled glucocorticosteroids and long-acting beta-agonists when patients with poorly controlled asthma are added with Spiriva Respimat it lets to a remarkably reduced severity of bronchial obstruction as well as decreased risk of developing severe complications associated with asthma.

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