

Тиотропия бромид: продолжение пути бронхолитика длительного действия в современной реальной клинической практике

А.А. Визель, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

И.Ю. Визель, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бултерова, д. 49

Резюме

Ингаляционная бронхолитическая терапия остается неотъемлемой частью лечения больных ХОБЛ и бронхиальной астмой. Представлен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы последних трех лет, посвященный первому в истории селективному антихолинэргическому ингаляционному бронхолитику длительного действия тиотропия бромиду (ТБ). Был проведен поиск в электронных библиотеках PubMed и eLIBRARY.RU по ключевому слову «тиотропия бромид» и просмотрено 213 статей. Для анализа было отобрано 40 статей, которые содержали результаты клинических исследований ТБ – рандомизированных, сравнительных и наблюдательных. Значительная часть статей была исключена из-за повтора описаний одних и тех же исследований. Представлены работы, в которых продолжается изучение ТБ, доказаны надежность бронхолитического действия и высокая степень безопасности. Описаны внелегочные эффекты ТБ. Особое внимание уделено жидкостным лекарственным формам, проблемам техники ингаляций и приверженности лечению. Несмотря на то что препарат применяется более 20 лет, изучение его свойств в России и за рубежом продолжается, создаются комбинации с ним, совершенствуются формы доставки. Наличие надежного холиноблокирующего средства длительного действия в качестве монотерапии, а также компонента двойного ингаляционного бронхолитика или второго бронхолитика в тройной ингаляционной композиции повышает вероятность достижения контроля над обструкцией как при ХОБЛ, так и при бронхиальной астме, позволяет снизить стероидную нагрузку или предотвратить ранний переход на биологическую терапию. Появление дозирующего аэрозольного ингалятора с ТБ стало новым шагом к его применению в России. Целесообразность применения ТБ при хронических бронхообструктивных заболеваниях в виде новой лекарственной формы дозирующего аэрозольного ингалятора обусловлена проблемой приверженности к лечению, предпочтениями пациентов при выборе средства доставки, способностью правильно пользоваться ингаляторами. Выход новой лекарственной формы в реальную клиническую практику в России был рекомендован на совещании федеральных пульмонологов специалистов-экспертов в 2025 г.

Ключевые слова: тиотропия бромид, ингаляторы, бронхиальная обструкция, эффективность, безопасность

Для цитирования: Визель АА, Визель ИЮ. Тиотропия бромид: продолжение пути бронхолитика длительного действия в современной реальной клинической практике. *Медицинский совет*. 2026;20(9):28–35. <https://doi.org/10.21518/ms2026-182>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Tiotropium bromide: Continuing the path of a long-acting bronchodilator in contemporary real-world clinical practice

Aleksandr A. Vigel, <https://orcid.org/0000-0001-5028-5276>, lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vigel, <https://orcid.org/0000-0002-8855-8177>, tatpulmo@mail.ru

Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia

Abstract

Inhaled bronchodilator therapy remains an integral part of treatment for patients with COPD and bronchial asthma. This article presents an analytical review of Russian and international literature from the past three years devoted to the first-ever selective, long-acting anticholinergic inhaled bronchodilator, tiotropium bromide (TB). A search of PubMed and eLIBRARY.RU using the keyword “tiotropium bromide” was conducted, and 213 articles were reviewed. Forty articles containing the results of clinical trials of TB – randomized, comparative, and observational – were selected for analysis. A significant number of articles were excluded due to duplicate descriptions of the same studies. This article presents studies that continue to study TB and have demonstrated the reliability of its bronchodilator effect and a high degree of safety. The extrapulmonary effects of TB are described. Particular attention is paid to liquid dosage forms, inhalation technique issues, and treatment adherence. Despite the drug's use for over 20 years, its properties continue to be studied in Russia and abroad, with combinations being developed and delivery methods being improved. The availability of a reliable, long-acting anticholinergic agent as mono-

therapy, as well as a dual inhaled bronchodilator component or a second bronchodilator in a triple inhalation formulation, increases the likelihood of achieving obstruction control in both COPD and asthma, allowing for a reduction in steroid use or an early transition to biological therapy. The introduction of a metered-dose aerosol inhaler with TB marks a new step toward its use in Russia. The feasibility of using TB for chronic broncho-obstructive diseases as a new metered-dose aerosol inhaler is driven by issues of treatment adherence, patient preferences in choosing a delivery method, and the ability to use inhalers correctly. The introduction of this new dosage form into clinical practice in Russia was recommended at a meeting of federal pulmonology experts in 2025.

Keywords: tiotropium bromide, inhalers, bronchial obstruction, efficacy, safety

For citation: Vizel AA, Vizel IYu. Tiotropium bromide: The continued evolution of a long-acting bronchodilator in current real-world clinical practice. *Meditsinskiy Sovet*. 2026;20(9):28–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2026-182>.

Conflict of interest: the authors declare no conflicts of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность хронических бронхообструктивных заболеваний в мире остается высокой, и это создает серьезную нагрузку на систему здравоохранения. Тем не менее развитие эффективных и безопасных методов лечения отчасти позволяют преодолевать эти проблемы [1, 2].

Целью данной публикации является анализ данных литературы последних трех лет, посвященных изучению наиболее исследованному на сегодняшний день антихолинергическому бронхолитику длительного действия – тиотропия бромиду (ТБ). Были проанализированы публикации, доступные в электронной библиотеке PubMed и eLIBRARY.RU.

РЕЗУЛЬТАТЫ АНАЛИЗА ЛИТЕРАТУРЫ

Применение антихолинергических препаратов в лечении бронхообструктивной патологии начинает свою историю от атропиноподобных препаратов растительного происхождения – препарата атропин, а затем ингаляций неселективных и/или короткодействующих растворов. Появление в 1993 г. публикации о создании препарата Ва 679 BR (Ва 679) и доказательства его активности как мускаринового антагониста в кольцах трахеи морских свинок открыло новую эпоху антихолинергических препаратов длительного действия. Новый препарат продемонстрировал «кинетическую селективность по подтипам рецепторов», имея более быструю диссоциацию от Hm2-рецепторов, чем от Hm1- и Hm3-рецепторов [3]. В 1995 г. P.J. Barnes et al. уже именовали препарат как тиотропия бромид (ТБ), определяя его как новый мощный и длительно действующий мускариновый селективный антагонист, разработанный для лечения хронической обструктивной болезни дыхательных путей (ХОБЛ). Они отметили, что клинические исследования ингаляционного ТБ подтвердили его эффект при ХОБЛ и бронхиальной астме (БА), состоявший в защите от холинергической бронхоконстрикции в течение 24 ч [4]. В 2004 г. M. Decramer et al. инициировали начало четырехлетнего контролируемого клинического исследования (UPLIFT, понимание потенциального долгосрочного воздействия тиотропия на функцию дыхания) [5].

ТБ был разработан как порошок для ингаляций посредством капсульного ингалятора HandiHaler (ХэндиХалер) в разовой дозе 18 мкг. В этом рандомизированном двойном слепом исследовании (NCT00144339) 5 993 пациента (средний возраст 65 ± 8 лет) со средним значением объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) $1,32 \pm 0,44$ литра после бронходилатационного теста (48% от прогнозируемого значения) были рандомизированы: 2 987 пациентов – в группу тиотропия и 3 006 – в группу плацебо. Через 4 года и 30 дней применение ТБ было ассоциировано с улучшением функции легких, качества жизни и уменьшением числа обострений в течение 4-летнего периода [6]. Итоги исследования были представлены на многих международных конгрессах. В 2002 г. на ежегодном Конгрессе европейского респираторного общества (ERS – European Respiratory Society) российские профессора А.С. Белевский и А.А. Визель приняли участие в открытом симпозиуме как врачи и представители медицинской прессы. На конгрессе впервые были представлены пациент и пациентка с ХОБЛ, получавшие ТБ более 1 года, которые ответили на вопросы врачей из разных стран. Уникальность состояла в применении препарата один раз в сутки, что обеспечивало достаточную бронходилатацию до следующей ингаляции. Итоги применения ТБ в Татарстане были представлены на 16-м Национальном конгрессе по болезням органов дыхания в 2006 г. [7].

Дальнейшее применение ТБ было связано с совершенствованием и оптимизацией формы доставки. В 2013 г. R.A. Wise et al. сообщили о сравнительном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) доставки жидкой формы ТБ Respimat® Soft Mist (Респимат®) и порошкового ингалятора ТБ ХэндиХалер, что послужило возникновению опасений относительно безопасности применения ТБ через новую форму доставки в другой дозе. В исследовании TIOSPIR (NCT01126437) сравнили безопасность и эффективность ТБ Респимат® 5 мкг один раз в день (референтный препарат) и 2,5 мкг один раз в день (исследуемая форма) с тиотропием ХэндиХалер 18 мкг один раз в день (референтный препарат). К моменту этой публикации более 17 000 участников были рандомизированы из более чем 1 200 центров в 50 странах [8]. Спустя два года был проведен объединенный анализ данных о нежелательных явлениях (НЯ)

из рандомизированных двойных слепых параллельных плацебо-контролируемых клинических исследований ТБ (28 – ХэндиХалер, 7 – Респимат®), в котором было показано, что применение ТБ связано с более низкими показателями НЯ, серьезных НЯ и аналогичными показателями НЯ по сравнению с плацебо при применении порошковой и жидкой лекарственных форм в целом и по отдельности у пациентов с ХОБЛ [9]. В том же исследовании TIOSPIR при ретроспективном анализе было показано, что перевод больных ХОБЛ с порошковой на жидкостную форму ТБ был безопасен, и эффективность препарата сохранялась в течение всего периода перехода [10].

В 2024 г. исследование по ТБ UPLIFT стало основой для определения минимальной частоты и продолжительности наблюдения, необходимой для точного описания годовой скорости изменения ОФВ₁ у пациентов с ХОБЛ средней и очень тяжелой степени тяжести. Исследование показало, что модели, основанные на менее чем двух последующих значениях или продолжительностью менее 18 мес., характеризовались относительной недооценкой наклона кривой снижения ОФВ₁. В большой когорте пациентов с ХОБЛ средней и очень тяжелой степени тяжести отражение годового темпа изменения ОФВ₁ было более точным при использовании как минимум двух ежегодных изменений в течение 18 мес. по сравнению с полугодовыми измерениями в течение 42 мес. [11].

В Индии при анализе финансовой нагрузки на систему здравоохранения путем сравнения цены дженериков Jan Aushadi с ценами самых дорогих и самых дешевых оригинальных препаратов той же категории было установлено, что наибольшая разница в стоимости наблюдалась для ТБ – соотношение затрат (5,55) для ТБ 9 мкг [12]. В Китае было проведено исследование доступности лекарственных препаратов для лечения стабильной ХОБЛ в 1 018 больницах, 53,73% из которых имели собственные отделения респираторной терапии. Было отмечено недостаточное наличие препаратов для лечения ХОБЛ. Большинство ингаляционных препаратов не достигали 20% доступности в медучреждениях первичного звена, за исключением сальбутамола (59,7%), тиотропия бромид (20,0%) и беклометазона/формотерола (23,1%) [13].

ПРОДОЛЖЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА

К настоящему времени опыт применения ТБ – самый большой из всех молекул длительно действующих бронхолитиков. Зарегистрированы комбинации ТБ с другими препаратами, но его изучение продолжается, о чем свидетельствуют публикации последних лет.

Эффективная доставка лекарственных препаратов в легкие критически зависит от сложного взаимодействия между реологией слизи, движением ресничек и физико-химическими свойствами лекарственного средства в жидкости, покрывающей дыхательные пути. В экспериментальном исследовании было показано, что

растворимость ТБ значительно ниже растворимости сальбутамола – 37 мг/мл против 263 мг/мл для диапазона размеров растворенных частиц (5–100 нм) в альвеолярной жидкости [14, 15]. Очевидно, что это влияет на всасывание и риск развития системных эффектов. Надежность и безопасность применения ТБ способствуют созданию новых форм его доставки в легкие. Примером тому служит липосомальный ингаляционный порошок ТБ, получивший название «троянские частицы», полученный методом гидратации тонкой пленки и распыления с лактозо-аргининовыми носителями. Результаты моделирования совпали с экспериментальными данными, показав, что более высокие потоки воздуха во время вдоха увеличивают осаждение частиц в дыхательных путях из-за большей инерции и турбулентности [16]. На примере ТБ проводится моделирование длительного действия, нацеленного на М3-холинорецепторы. Тщательный анализ контактов «белок-лиганд» позволил глубже понять механизм отсоединения мускариновых антагонистов и прогнозировать кинетическую селективность [17].

БРОНХИАЛЬНАЯ АСТМА

В сочетанном ретроспективном и проспективном исследовании был проведен поиск предикторов ответа на ТБ у взрослых пациентов с бронхиальной астмой (БА). В ретроспективном исследовании при многофакторном анализе исходный уровень ОФВ₁ < 50% от должного значения оставался независимым предиктором положительного ответа ОФВ₁. Проспективное исследование подтвердило аналогичную тенденцию. У пациентов, ответивших на лечение, исходный показатель ОФВ₁ был ниже (55,0% против 72,0%), и они продемонстрировали более выраженное улучшение ОФВ₁. Другие факторы, включая количество эозинофилов, уровень иммуноглобулина Е, сочетание БА и ХОБЛ, статус курения, не являлись значимыми предикторами ответа на ТБ [18]. Систематический обзор РКИ по регулярной терапии и лечению в режиме по потребности легкой формы БА (CRD42022352384) показал, что включение ТБ в комплексную с ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) терапию снижало частоту нетяжелых обострений и не увеличивало частоту НЯ [19]. В многоцентровом рандомизированном открытом исследовании 2-й фазы сравнивалась эффективность добавления ТБ и монтелукаста к комбинированной терапии ИГКС и длительно действующими β2-агонистами (ДДБА) у взрослых пациентов с плохо контролируемой БА. Были проанализированы данные 94 пациентов. Через 12 нед. в обеих группах отмечалось значительное улучшение показателей ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire-5) и ACT (Asthma Control Test) по валидированным самоопросникам для оценки уровня контроля бронхиальной астмы и увеличение ОФВ₁, но в группе с ТБ прирост пика скорости выдоха (ПСВ) был значимо больше. Добавление ТБ к терапии ИГКС/ДДБА улучшало функцию дыхания, тогда как добавление монтелукаста усиливало контроль симптомов, особенно у пациентов с аллергическим ринитом. Эти результаты подчеркивают

важность персонализированного подхода к лечению БА, демонстрируя, что ТБ и монтелукаст обеспечивают различные преимущества в зависимости от характеристик пациента. Полученные данные восполняют существенный пробел в литературе относительно оптимальных дополнительных методов лечения астмы у взрослых, учитывая дефицит исследований, напрямую сравнивающих эти стратегии добавления препаратов [20].

ХРОНИЧЕСКАЯ ОБСТРУКТИВНАЯ БОЛЕЗНЬ ЛЕГКИХ

Важные результаты были получены при оценке тенденций заболеваемости и смертности на популяционном уровне после внедрения новых бронходилататоров длительного действия для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), принимаемых один раз в день. Разработка бронхолитиков длительного действия, начатая с ТБ в период 2007–2013 гг., способствовала созданию новых бронхолитиков с суточным действием после 2015 г. Появление новых бронходилататоров хронологически коррелировало со снижением тенденций к тяжелым обострениям, общей смертности и смертности от респираторных заболеваний среди людей с ХОБЛ старше 65 лет [21]. В рандомизированном открытом клиническом исследовании с параллельными группами в Мехико 73 женщины с ХОБЛ типа В были случайным образом распределены в две группы: одни получали 150 мкг индакатерола, другие – 18 мкг ТБ один раз в день в течение 24 нед. В обеих группах лечения было отмечено значимое снижение баллов одышки по шкале BDI/TDI (Baseline Dyspnea Index – исходный индекс одышки/Transition Dyspnea Index – динамический индекс одышки) на 3 пункта. В группе ТБ наблюдалось существенное изменение емкости вдоха на 160 мл после шести месяцев лечения. Однако ни ТБ, ни индакатерол не улучшили качество жизни женщин с ХОБЛ и не уменьшили одышку, оцениваемую по шкале mMRC (The Modified Medical Research Council Dyspnea Scale) [22]. В открытом РКИ 32 пациента с ХОБЛ, перенесших эзофагэктомию, получали ТБ за 2 нед. до операции и в течение месяца после. Наблюдалось значительное улучшение функции легких и дистанции ходьбы до операции. После операции ухудшение функции легких было более значительным в контрольной группе, чем в группе с ТБ. Был сделан вывод о том, что периоперационное применение ТБ не снизило риск развития пневмонии после эзофагэктомии, но способствовало выздоровлению пациентов за счет уменьшения нарушений функции легких в послеоперационном периоде [23].

Сочетанное применение ТБ с антибиотиком пиперациллином у госпитализированных больных с хронической дыхательной недостаточностью, находившихся на неинвазивной вентиляции (нозологические формы указаны не были), привело к улучшению индекса оксигенации и PaO_2 (парциальное давление кислорода в крови) по сравнению с контрольной группой, повышению форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) и $ОФV_1$, отношения $ОФV_1/ФЖЕЛ$ по сравнению с контрольной группой. Эта разница

была статистически значимой. Также наблюдалось статистически значимое улучшение клинической эффективности между группой наблюдения и контрольной группой. Ни в одной из групп не было зарегистрировано случаев прекращения приема препарата из-за нежелательных побочных эффектов [24].

ВНЕЛЕГОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТИОТРОПИЯ БРОМИДА

Анализ влияния различных видов лекарственной терапии на развитие болезни Паркинсона показал, что применение ТБ снижает риск развития этого заболевания [25]. В Канаде было проведено исследование безопасности длительного применения ТБ (30 960 пациентов) в сравнении с длительно действующими β_2 -агонистами в сочетании с ингаляционным кортикостероидом (19 530 пациентов) у больных ХОБЛ в возрасте 66 лет и старше, в котором оценивалось клинически значимое центральное антихолинергическое действие ТБ, в частности, повышение риска развития деменции. Статистически значимого увеличения частоты возникновения деменции, связанной с монотерапией ТБ, установлено не было, тогда как были установлены клинические преимущества ТБ [26]. Недавно проведенные исследования на образцах тканей человека показали, что ацетилхолин, продуцируемый клетками плоскоклеточного рака, а не парасимпатическими нервами, способствовал аномальной пролиферации и дифференцировке клеток рака молочной железы через мускариновые ацетилхолиновые рецепторы. Были оценены ингибирующие эффекты ТБ на процессы, опосредованные ацетилхолином. Эти эффекты могли быть частично обращены вспять как *in vitro*, так и *in vivo* путем блокирования мускариновых холинорецепторов с помощью ТБ. Полученные сведения обеспечивают потенциальную основу для разработки стратегий профилактики и лечения, направленных на холинергический путь [27].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Недавно были опубликованы результаты анализа нежелательных явлений (НЯ), связанных с ТБ, зарегистрированных в базе данных системы отчетности FDA о НЯ – FAERS (FDA Adverse Event Reporting System), для выявления потенциальных сигналов, указывающих на проблемы безопасности. В анализ было включено в общей сложности 129 763 сообщения о НЯ, связанных с ТБ, затронувших 65 045 пациентов. К НЯ с наибольшей интенсивностью воздействия относились усиление одышки и охриплость голоса [28]. При изучении взаимосвязи между лекарственными препаратами и задержкой мочи на основании базы данных FAERS и анализа менделевской рандомизации за период с 2004 по 2023 г. было выявлено 78 препаратов, связанных с задержкой мочи, включая мирабегрон, ТБ, кветиапин, амлодипин и др. В этом ряду ТБ не был лидирующим, тогда как генетические маркеры амлодипина были связаны с повышенным риском задержки мочи [29]. Вызванная лекарственными

препаратами сухость во рту – побочная реакция, которая может существенно повлиять на качество жизни и психическое состояние пациентов. На основании базы данных FAERS за период 2004–2024 гг. было зарегистрировано 75 899 сообщений о НЯ, связанных с сухостью во рту, 2 080 из которых были обусловлены приемом ТБ [30]. В 2024 г. были опубликованы результаты первого исследования, в котором изучалось влияние ТБ на параметры передней камеры глаза, диаметр зрачка и внутриглазное давление при лечении ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ, получавших терапию ТБ в течение трех месяцев, наблюдалось сужение параметров угла передней камеры глаза, повышение внутриглазного давления и увеличение фотопическо-мезопического диаметра зрачка, однако ни у одного пациента не развилась лекарственно-индуцированная острая закрытоугольная глаукома [31].

СОЧЕТАНИЯ ТИОТРОПИЯ С ДРУГИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Значимость включения жидкой формы ТБ в терапию больных БА пожилого возраста, получавших до этого флутиказона пропионат/формотерола фумарат, была доказана в 12-недельном открытом перекрестном исследовании. Значения ОФВ₁ при дополнении терапии ТБ становились значимо выше. Авторы акцентировали внимание на значимости его включения для повышения контроля и улучшения прогноза у больных старшего возраста [32].

При использовании комбинированных лекарственных препаратов важен вопрос равного топического воздействия каждого из компонентов. При использовании чувствительного, высокопроизводительного метода сверхвысокоэффективной жидкостной хроматографии-тандемной масс-спектрометрии для одновременного количественного определения ТБ и олодатерола в распыленных аэрозолях в сочетании с комплексным анализом аэродинамического распределения частиц по размерам была доказана превосходная линейность для обоих аналитов, доля ультрамелкодисперсных частиц (<0,41 мкм) составляла < 4%, что подтверждает оптимальное распределение частиц по размерам для осаждения в глубоких слоях легких [33].

Актуальность применения ТБ в пульмонологии также подтверждается разработкой нового порошкового ингалятора, объединяющего в микроионизированных капсулах флутиказона пропионат, салметерола ксинафоат и ТБ в одном устройстве, который был испытан в экспериментальной модели на животных для последующей оценки биоэквивалентности в сравнении с референтными препаратами. Капсулы с гидроксипропилметилцеллюлозой без гелеобразующего агента показали более высокую стабильность лекарственных средств по сравнению с коммерческими препаратами. Этот новый порошковый ингалятор, включающий ТБ, предлагает многообещающую альтернативу тройной терапии при заболеваниях легких [34].

В проспективном наблюдательном сравнительном исследовании комбинаций индакатерола малеата

с гликопирронием 110/25 мкг и ТБ/формотеролом 9/12 мкг у пациентов с ХОБЛ комбинация ТБ/формотерол уступила по влиянию на качество жизни и динамику ОФВ₁ [35]. В то же время отечественные авторы в ходе 3-месячного наблюдения анализировали изменения показателей функции внешнего дыхания у больных ХОБЛ и сопоставили комбинации ипратропия бромид/фенотерола гидробромида, ТБ/олодатерола и гликопиррония бромид/индакатерола. Согласно данным спирометрии и шкалы mMRC, ТБ/олодатерол обладали наибольшим терапевтическим эффектом по большинству параметров [36].

УСТРОЙСТВА ДОСТАВКИ

Сопоставление жидкостных ингаляторов было проведено в Италии. Исследователи измерили и сравнили мгновенные скорости и стабильности образуемого из пяти различных дозированных ингаляторов облака с различными препаратами при заполнении баллончика на 90, 50 и 10%, а также на расстоянии 5, 10 и 20 см от сопла (972 измерения). При использовании дозированного аэрозольного ингалятора (ДАИ) облако образовывалось одинаково плотным на расстоянии 10 и 20 см от сопла, но была существенная вариативность как мгновенной скорости, так и однородности испускаемого облака при разных уровнях заполнения баллона, тогда как при использовании ингалятора Респимат® оно было значительно шире и имело постоянную плотность, а турбулентность облака была минимизирована [37]. Клинические преимущества устройства Респимат® доказаны во многих РКИ, однако в реальной клинической практике технические и фармакологические преимущества могут быть снижены нарушениями приверженности к лечению и правильностью использования устройства. Согласно данным исследования среди больных ХОБЛ в возрасте 60 лет и старше менее 20% пациентов правильно использовали ингаляторы. Чаще всего эти больные применяли ДАИ (31,6%) и ингалятор Респимат® (28,6%). Было показано, что после вдоха задерживали дыхание 81% пациентов, применявших ДАИ, и 50% – устройство Респимат®, правильный вдох с плотным взятием мундштука сделали 69% против 36,8%, выдыхали после ингаляции медленно, осторожно 76,2% против 63,2%. Авторы отметили, что применение спейсера улучшает качество ингаляций для обоих этих устройств [38].

В Испании, несмотря на усилия, предпринимаемые как пациентами, так и медицинскими работниками для улучшения техники ингаляции, были выявлены существенные недостатки в критически важных аспектах использования ингаляторов и выбора устройств при ХОБЛ. В исследовании приняли участие 554 эксперта со всей Испании. 31% и 43,5% респондентов не смогли определить, соответственно, какие этапы являются критически важными для правильной ингаляции с помощью ДАИ и многодозового ДПИ. Согласно ответам респондентов, традиционные ДАИ-устройства обеспечивали большее осаждение в ротоглотке и меньшее осаждение в легких.

Большинство респондентов считали важным учитывать мнение пациентов при выборе ингалятора и предпочитали пересматривать технику ингаляции, а не менять устройство. Среди этих устройств больные ХОБЛ предпочли использовать ДАИ со спейсером в 24% случаев, а Респимат® – в 17,5% [39].

В 2023 г. в Казанском медицинском университете было проведено поперечное наблюдательное исследование правильности применения 9 ингаляторов у 100 пациентов с ХОБЛ и 108 – с БА. Среди наивных пациентов, не прошедших обучение технике ингаляций при ХОБЛ, правильно применяли ДАИ 30,0%, а устройство Респимат® – 16%, при БА – 51,9% и 23,1% соответственно. После прочтения пациентами инструкции к препаратам соотношение изменилось до 34% против 55% и 57,4% против 74,1% соответственно. После обучения каждого пациента лично врачом правильность техники ингаляция стала 72% против 98% и 88,9% против 98,1%. Работа показала, что ДАИ проще при первичном использовании, но его дальнейшее применение требует образовательной работы врача [40]. Эти данные позволяют сделать вывод о перспективности традиционных ДАИ в реальной клинической практике.

С 2024 г. на российском рынке стал доступен ТБ в форме ДАИ, содержащий ТБ 9 мкг/доза (Бронприва солофарм, ООО «Гротекс», Россия), который применяется 1 раз в сутки по 2 дозы. Аэрозоль содержит 200 доз, что позволяет использовать препарат в течение более чем 3 мес. терапии. В качестве вспомогательного вещества в препарате Бронприва солофарм используется норфлуран

(пропеллент HFA 134a)¹. Согласно заключению Совета отечественных экспертов-пульмонологов, наличие на фармацевтическом рынке России ТБ в форме ДАИ (200 доз) для стартовой базисной терапии ХОБЛ позволит сократить финансовую нагрузку на пациентов, повысить приверженность терапии и качество жизни, а также снизить частоту обострений заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ публикаций последних лет показал, что антихолинергический бронхолитик длительного действия ТБ сохраняет свое клиническое значение как в виде монотерапии, так и при комбинации с другими препаратами. Появление новой лекарственной формы ТБ в виде привычного для пациентов ДАИ обосновано как широким предпочтением этой формы доставки пациентами, так и отсутствием ранее в клинической практике ТБ в виде ДАИ. Важная роль ТБ в терапии ХОБЛ подтверждается также врачами первичного звена, что было отмечено на Совете отечественных экспертов по актуальным вопросам ранней диагностики и терапии пациентов с ХОБЛ в 2025 г.



Поступила / Received 01.04.2026

Поступила после рецензирования / Revised 14.04.2026

Принята в печать / Accepted 16.04.2026

¹ Листок-вкладыш – информация для пациента. Бронприва солофарм. ЛП-№(006731)-(PF-RU)-020924. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=2e070541-25cc-44df-a7d2-d8d25487d99e.

Список литературы / References

- Criner G. GOLD International COPD Conference 2025 proceedings. *Respiration*. 2026;105(6):685–714. <https://doi.org/10.1159/000551327>
- Matsumoto T, Suga H, Kajiwara Y, Matoba T, Kaneko A, Fujiki T et al. Hidden burden: discrepancies between patient-reported and clinically documented severe asthma exacerbations. *J Asthma*. 2026;63(5):535–542. <https://doi.org/10.1080/02770903.2025.2610347>
- Disse B, Reichl R, Speck G, Traunecker W, Ludwig Rominger KL, Hammer R. Ba 679 BR, a novel long-acting anticholinergic bronchodilator. *Life Sci*. 1993;52(5-6):537–544. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(93\)90312-q](https://doi.org/10.1016/0024-3205(93)90312-q)
- Barnes PJ, Belvisi MG, Mak JC, Haddad EB, O'Connor B. Tiotropium bromide (Ba 679 BR), a novel long-acting muscarinic antagonist for the treatment of obstructive airways disease. *Life Sci*. 1995;56(11-12):853–859. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00020-7](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00020-7)
- Decramer M, Celli B, Tashkin DP, Pauwels RA, Burkhart D, Cassino C, Kesten S. Clinical trial design considerations in assessing long-term functional impacts of tiotropium in COPD: the UPLIFT trial. *COPD*. 2004;1(2):303–312. <https://doi.org/10.1081/copd-200026934>
- Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer MA. 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543–1554. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0805800>
- Пронина ЕЮ, Визель АА, Кудрявцева ЭЗ, Визель ИЮ, Сергеев ВА, Ильинский ВИ. Тiotропия бромид в лечении ХОБЛ – эффект первой упаковки. В: *Сборник тезисов 16-го Национального конгресса по болезням органов дыхания. Санкт-Петербург, 14–17 ноября 2006 г.* СПб.; 2006.
- Wise RA, Anzueto A, Calverley P, Dahl R, Dusser D, Pledger G et al. The Tiotropium Safety and Performance in Rеспимат Trial (TIOSPIR), a large scale, randomized, controlled, parallel-group trial-design and rationale. *Respir Res*. 2013;14(1):40. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-40>
- Halpin DM, Dahl R, Hallmann C, Mueller A, Tashkin D. Tiotropium HandiHaler® and Rеспимат® in COPD: a pooled safety analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:239–259. <https://doi.org/10.2147/COPD.S75146>
- Dahl R, Calverley PM, Anzueto A, Metzendorf N, Fowler A, Mueller A et al. Safety and efficacy of tiotropium in patients switching from HandiHaler to Rеспимат in the TIOSPIR trial. *BMJ Open*. 2015;5(12):e009015. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009015>
- Wilkinson JD, Wilhalme H, Cooper CB, Barjaktarevic IZ, Tashkin DP. Duration and frequency of spirometry needed to accurately reflect annualized change of fev₁ in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2024;21(12):1706–1714. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202401-0990C>
- James J, Vinod NP, Manohar MM, Kumaran BR. Economic evaluation of generic inhalational bronchodilators from the Jan-Aushadi scheme versus branded alternatives. *Cost Eff Resour Alloc*. 2025;23(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12962-025-00648-2>
- Du D, Hu X, Zuo Q, Xu D, Zhu T, Fan T et al. The availability of drugs for stable COPD treatment in China: a cross-sectional survey. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2025;35(1):6. <https://doi.org/10.1038/s41533-025-00413-1>
- Sedaghat M, Stylianou F, Abouali O, Anagnostopoulou P, Kassinos S. Simulation of drug transport in airway surface liquid considering mucus flow and ciliary interaction. *Sci Rep*. 2025;15(1):31951. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-16822-8>
- Sedaghat M, Anagnostopoulou P, Abouali O, Kassinos S. Quantifying the effects of mucociliary clearance and cilia-drug interactions on partial drug dissolution and epithelial deposition in the airway surface liquid. *Int J Pharm*. 2026;692:126636. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2026.126636>
- Salmanipour S, Sokhansanj A, Jafari N, Hamishehkar H, Saha SC. Engineering nanoliposomal tiotropium bromide embedded in a lactose-arginine carrier forming Trojan-particle dry powders for efficient pulmonary drug delivery: A combined approach of in vitro-3D printing and in silico-CFD modeling. *Int J Pharm*. 2025;671:125171. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2025.125171>
- Coricello A, Chiaravalle AL, Musgaard M, Tehan BG, Elisi GM, Bottegoni G. Adiabatic-bias molecular dynamics simulations reveal the impact of mutations on muscarinic antagonist unbinding kinetics. *J Chem*

- Inf Model.* 2025;65(13):7129–7142. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.5c00601>.
18. Shim JS, Ahn KM, Kim MH, Cho YJ. Lower baseline FEV1 is associated with greater FEV1 improvement after tiotropium add-on in uncontrolled asthma. *Medicine.* 2025;104(41):e44912. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000044912>.
 19. Pornsuriyasak P, Sa-Nguansai S, Thadanipon K, Numthavaj P, McKay GJ, Attia J, Thakkinstian A. Regular versus as-needed treatments for mild asthma in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Med.* 2025;23(1):21. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03847-z>.
 20. Nihashi F, Furuhashi K, Niwa M, Hasegawa H, Kaida Y, Toyoshima M et al. Long-acting muscarinic antagonist versus leukotriene receptor antagonist as additional treatment in uncontrolled asthma patients used inhaled corticosteroids and long-acting β_2 adrenergic agonist: a randomized phase 2 screening trial. *Respir Med Res.* 2025;88:101191. <https://doi.org/10.1016/j.resmer.2025.101191>.
 21. Guay CA, Maltais F, Beaudoin C, Carmichael PH, Laouan Sidi EA, Perreault L et al. Trends in COPD severe exacerbations, and all-cause and respiratory mortality, before and after implementation of newer long-acting bronchodilators in a large population-based cohort. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):450. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03277-2>.
 22. Robles-Hernández RE, Montiel-Lopez F, Velázquez-Uncal M, Sansores RH, Hernández-Zenteno RJ, Pérez-Padilla R, Ramírez-Venegas A. Efficacy of indacaterol vs tiotropium in COPD patients due to biomass exposure in improving quality of life and reducing symptoms. *Respir Med.* 2025;241:108074. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2025.108074>.
 23. Okamura A, Watanabe M, Miyazaki N, Matsui Y, Manoshiro H, Furukawa E et al. Effect of perioperative inhaled tiotropium for patients with chronic obstructive pulmonary disease in esophageal cancer surgery (epitope): an open-label, randomized, parallel-group pilot study. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2025;73(1):58–65. <https://doi.org/10.1007/s11748-024-02083-1>.
 24. Huang H, Xu Y, Li Q. Clinical analysis of 45 cases of chronic respiratory failure treated by noninvasive ventilator combined with bronchodilator and anti-infective drugs. *Eur J Med Res.* 2025;30(1):101. <https://doi.org/10.1186/s40001-025-02341-9>.
 25. Pyllkö E, Courtois É, Paakinaho A, Hartikainen S, Kaasinen V, Elbaz A et al. Identifying drugs associated with parkinson's disease risk using machine learning. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2026;138(3):e70192. <https://doi.org/10.1111/bcpt.70192>.
 26. Wu CY, Kendzerska T, Wang C, Xiong LY, Edwards JD, Liu PP et al. Tiotropium initiation and dementia risk in chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Intern Med.* 2025;185(7):847–856. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.1251>.
 27. Zheng B, Lu T, Wang J, Zhang Y, Xiong P, Zeng J et al. Acetylcholine from solitary chemosensory cell, not neuron, regulates basal cell fate driving eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy.* 2026;81(5):1617–1634. <https://doi.org/10.1111/all.70048>.
 28. Rui Y, Xin T, Chen Y, Xiang B, Chen C, Zhang L, Chen Z. Adverse drug events associated with tiotropium: a real-world pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system database. *J Pharm Pharm Sci.* 2025;28:14917. <https://doi.org/10.3389/jpps.2025.14917>.
 29. Zhang W, Yang F, Li W, Ma Y, Ma Z, Wang X, Hu C. Drugs associated with urinary retention adverse reactions: A joint analysis of FDA adverse event reporting system and mendelian randomization. *Urology.* 2024;194:99–104. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2024.08.063>.
 30. Xu D, Zhu H, Wu M. Disproportionality analysis of drug-induced dry mouth using data from the United States food and drug administration adverse event reporting system database. *Heliyon.* 2024;10(19):e38561. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e38561>.
 31. Aksoy HB, Koç H. Effect of Tiotropium on eye findings in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulm Med.* 2024;24(1):418. <https://doi.org/10.1186/s12890-024-03240-1>.
 32. Ishiura Y, Nomura S, Ohkura N, Hara J, Fujimura M, Ito T. Can tiotropium add-on inhalation revolutionize therapy in elderly asthmatic patients? A treatable traits approach towards successful aging. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2026. <https://doi.org/10.5414/CP204911>.
 33. Dou J, Hong Y, Qian R, Chen C, Yuan C, Zhu D. Simultaneous quantification and aerodynamic particle size distribution analysis of tiotropium bromide and olodaterol in nebulized aerosol using UHPLC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2026;277:117500. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2026.117500>.
 34. Cho H, Lee H, Hwang D. Development of novel fluticasone/salmeterol/tiotropium-loaded dry powder inhaler and bioequivalence assessment to commercial products in rats. *Pharmaceutics.* 2025;17(1):103. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17010103>.
 35. Shabbir J, Masood I, Waseem SMA, Masood SY. To Study the safety and efficacy of fixed dose combination of indacaterolmaleate 110 μ g + glycopyrronium 50 μ g versus tiotropium 9 μ g + formoterol 12 μ g in patients with Chronic Obstructive Airway Disease. *Ann Afr Med.* 2025;24(3):636–642. https://doi.org/10.4103/aam.aam_120_24.
 36. Dal Negro RW, Longo P, Ziani OV, Bonadiman L, Turco P. Instant velocity and consistency of emitted cloud change by the different levels of canister filling with Metered Dose Inhalers (MDIs), but not with Soft Mist Inhalers (SMIs): a bench study. *Multidiscip Respir Med.* 2017;12:13. <https://doi.org/10.1186/s40248-017-0096-1>.
 37. Bao LK, Khoa ND, Chi LTK, Anh NT. Prevalence and factors affecting appropriate inhaler use in elderly patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A prospective study. *J Clin Med.* 2023;12(13):4420. <https://doi.org/10.3390/jcm12134420>.
 38. De Miguel-Diez J, Giner Nonaire J, Gómez Sáenz JT, Trigueros Carrero JA, Artigas Feliu R, Cruz Culebra N, Plaza V. Opinion and knowledge of pulmonologists, primary care physicians, and nurses about inhaled therapy in COPD. *Inhal-Epoc Survey. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2026;21:499279. <https://doi.org/10.2147/COPD.S499279>.
 39. Визель АА, Резяпова АИ, Визель ИЮ. Сопоставление правильности применения ингаляторов разного типа у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой. *Туберкулез и болезни легких.* 2023;101(3):6–14. <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-6-14>.
 40. Визель АА, Резяпова АИ, Визель ИЮ. Comparison of the Correct Use of Different Types of Inhalers in Patients with COPD and Bronchial Asthma. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2023;101(3):6–14. (In Russ.) <https://doi.org/10.58838/2075-1230-2023-101-3-6-14>.
 41. Лещенко ИВ, Визель АА, Зайцев АА, Игнатова ГЛ, Шульженко ЛВ, Куделя ЛМ и др. Резолюция Совета экспертов по актуальным вопросам ранней диагностики и терапии пациентов с хронической обструктивной болезнью легких врачами первичного звена. Место тиотропия бромид в базисной терапии. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2025;9(8):486–494. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2025-9-8-9>.
 42. Leshchenko IV, Wisel AA, Zaitsev AA, Ignatova GL, Shulzhenko LV, Kudelya LM et al. Resolution of the Council of Experts on topical issues of early diagnosis and therapy of patients with chronic obstructive pulmonary disease by primary care physicians. The place of tiotropium bromide in basic therapy. *RMJ. Medical Review.* 2025;9(8):486–494. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2025-9-8-9>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.А. Визель, И.Ю. Визель
 Концепция и дизайн исследования – А.А. Визель
 Написание текста – И.Ю. Визель
 Сбор и обработка информации – А.А. Визель, И.Ю. Визель
 Обзор литературы – А.А. Визель, И.Ю. Визель
 Анализ материала – А.А. Визель, И.Ю. Визель
 Редактирование – А.А. Визель, И.Ю. Визель
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.А. Визель, И.Ю. Визель

Contribution of authors:

Concept of the article – Aleksandr A. VizeI, Irina Yu. VizeI
 Study concept and design – Aleksandr A. VizeI
 Text development – Aleksandr A. VizeI
 Collection and processing of material – Aleksandr A. VizeI, Irina Yu. VizeI

Literature review – Aleksandr A. Vizel, Irina Yu. Vizel
Material analysis – Aleksandr A. Vizel, Irina Yu. Vizel
Editing – Aleksandr A. Vizel, Irina Yu. Vizel
Approval of the final version of the article – Aleksandr A. Vizel, Irina Yu. Vizel

Информация об авторах:

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 5918-5465; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Визель Ирина Юрьевна, д.м.н., доцент, профессор кафедры фтизиопульмонологии, Казанский государственный медицинский университет; 420012, Россия, Казань, ул. Бутлерова, д. 49; SPIN-код: 6000-3813; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 195447; lordara@inbox.ru

Irina Yu. Vizel, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Phthisiopulmonology, Kazan State Medical University; 49, Butlerov St., Kazan, 420012, Russia; Scopus Author ID: 246946; tatpulmo@mail.ru