

Новые перспективы в лечении хронической обструктивной болезни легких: в фокусе – аклидиния бромид

С.Н.Авдеев, Н.В.Трушенко

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

Резюме

Аклидиний – новый антихолинергический препарат, предназначенный для поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Аклидиний имеет ряд фармакокинетических особенностей, определяющих его высокий профиль безопасности и крайне низкий риск развития внелегочных побочных эффектов. В клинических исследованиях III фазы продемонстрировано, что при использовании аклидиния достоверно улучшаются функциональные показатели, уменьшается тяжесть клинических симптомов заболевания и повышается качество жизни у пациентов с ХОБЛ. В данном обзоре представлены имеющиеся на сегодня литературные данные об особенностях фармакокинетики, клинической эффективности и безопасности аклидиния.

Ключевые слова: аклидиний, антихолинергические препараты, хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилатация.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-6-725-735

New perspectives in therapy of chronic obstructive pulmonary disease: revolving around acclidinium bromide

S.N.Avdeev, N.V.Trushenko

Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya str., Moscow, 105077, Russia

Summary

Acclidinium is a new anticholinergic agent for maintenance therapy of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Pharmacokinetic properties of acclidinium provide higher safety profile and lower risk of extrapulmonary adverse effects. In clinical phase III studies, acclidinium significantly increased lung function, reduced clinical symptoms and improved quality of life in patients with COPD. The aim of this review was to analyze clinical trials evaluating pharmacokinetics, clinical efficacy and safety of inhaled acclidinium bromide.

Key words: acclidinium bromide, anticholinergic agents, chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilation.

Основной компонент в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) – бронхолитическая терапия. Положение о ее ведущей роли в комплексном лечении ХОБЛ закреплено как в национальных, так и в международных согласительных рекомендациях [1, 2].

Основной класс бронхорасширяющих лекарственных средств – антихолинергические препараты (АХП), которые на протяжении нескольких десятилетий используются для лечения ХОБЛ. На протяжении > 10 лет в клинической практике российских специалистов был доступен лишь 1 длительно действующий АХП (ДДАХП) – тиотропия бромид. Однако в последние годы разработаны новые бронхорасширяющие средства, при этом существенно расширились возможности лечения ХОБЛ как при монотерапии, так и с помощью комбинации бронходилататоров разных классов (табл. 1). В 2012 г. в Европе стали доступны 2 новых ДДАХП – гликопиррония бромид и аклидиния бромид. Данные лекарственные препараты уже вошли в международные рекомендации по лечению ХОБЛ последней версии руководства GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, 2015) [2].

В настоящей статье обобщены данные об особенностях фармакокинетики, клинической эффективности, устройстве доставки и профиле безопасности аклидиния бромида.

Механизм действия

В бронхах человека идентифицировано 3 из 5 известных на сегодня подтипа мускариновых рецепторов (M₁, M₂ и M₃), играющих разную функциональную роль [3–5]:

- M₁-рецепторы локализованы в перибронхиальных парасимпатических ганглиях и ответственны за холинергическую нейротрансмиссию через них;
- M₂-рецепторы находятся на пресинаптических мембранах парасимпатических постганглионар-

Таблица 1
Перечень современных ингаляционных длительно действующих бронхолитических препаратов [14]
Table 1
Modern inhaled long-acting bronchodilators [14]

Продолжительность действия, ч	Длительно действующие β ₂ -агонисты	АХП
12	Салметерол*	Аклидиний*
	Формотерол*	Даротропий
24	Индакатерол*	Тиотропий*
	Вилантерол	Гликопирроний*
	Олодатерол*	Умеклидиний
	Абедитерол	
	Кармотерол	

Примечание: * – препараты, зарегистрированные в РФ.
Note. *, registered in Russian Federation.

ных волокон. Взаимодействуя с M_2 -рецепторами, ацетилхолин по принципу биологической обратной связи включает механизм торможения, в результате которого дальнейшее выделение медиатора в синаптическую щель временно прекращается;

- M_3 -рецепторы расположены на поверхности гладкомышечных клеток, в секреторных элементах (бронхиальные железы, бокаловидные клетки) и эндотелии сосудов дыхательных путей. С воздействием на этот подвид рецепторов связаны увеличение тонуса и отек слизистой бронхов, гиперсекреция слизи.

АХП, ингибируя нейрогенную холинергическую бронхоконстрикцию, являются специфическими антагонистами мускариновых рецепторов.

В течение последних 10–15 лет выявлено также наличие функционально активных мускариновых рецепторов на многих провоспалительных клетках, включая В- и Т-лимфоциты [5], тучные клетки и эозинофилы, а также на фибробластах и макрофагах. Влияние АХП на эти клетки в настоящее время активно изучается [4].

Важным свойством М-холинорецепторов является сохранение чувствительности к АХП независимо от возраста, что отличает их от β_2 -адренорецепторов, плотность и чувствительность которых в бронхиальном дереве с возрастом снижаются. Это позволяет эффективно использовать холинолитические препараты в течение всей жизни [6].

Парасимпатический тонус повышается с возрастом, а также вследствие раздражения афферентных нервных окончаний дыхательных путей табачным дымом, частицами пыли, ирритантами, холодным воздухом. Воспалительный процесс у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ также приводит к усилению парасимпатических влияний на дыхательные пути из-за непосредственного воздействия медиаторов воспаления (гистамин, серотонин) на рецепторы афферентных нервов [7].

Таким образом, антихолинергическая терапия у больных ХОБЛ является патогенетически обоснованной.

Фармакокинетика

Хотя между лекарственными средствами из группы ДДАХП и есть значительные сходства в фармакокинетике (высокая аффинность к рецепторам и т. п.), каждый из них характеризуется уникальным фармакокинетическим профилем за счет различий по времени диссоциации с M_3 -рецепторами, а *in vitro* и *in vivo* – по началу и продолжительности действия, а также стабильности молекул в плазме крови.

Аклидиний обладает сопоставимой с тиотропия бромидом высокой аффинностью ко всем 5 типам мускариновых рецепторов, превосходя аффинность гликопиррония и ипратропия. Все используемые ДДАХП (тиотропия бромид, аклидиний, гликопирроний) обладают сходной кинетической селективностью в отношении M_3 -рецепторов [8].

В сравнительном исследовании *in vitro* начало бронхорасширяющего действия аклидиния было зафиксировано через $4,4 \pm 0,7$ мин, тиотропия бромида – через $7,4 \pm 1,3$ мин ($p < 0,05$), ипратропия – через $3,3 \pm 0,6$ мин [9]. По данным *P.Rogliani et al.*, полученным у больных ХОБЛ, показано, что аклидиний приводит к увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$) на 15 % через $15,6 \pm 7,5$ мин после ингаляции, гликопирроний – через $17,9 \pm 10,4$ мин, а тиотропия бромид – через $42,5 \pm 19,4$ мин [10].

Аклидиний отличается от тиотропия бромида не только более быстрым началом, но и более короткой продолжительностью действия. Его нельзя использовать как средство неотложной помощи и рекомендуется назначать в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ каждые 12 ч [11].

Отличительной чертой аклидиния является очень быстрый гидролиз до неактивных дериватов, благодаря которому период полужизни препарата в плазме составляет всего 2,4 мин [5]. В большинстве клинических исследований аклидиний переставал определяться в плазме крови у больных ХОБЛ уже спустя 3 ч после ингаляции [12, 13].

Плохая абсорбция в плазму и быстрый гидролиз лежат в основе низкой системной биодоступности препарата и дают основание предполагать, что частота развития внелегочных побочных действий аклидиния будет ниже, чем у других АХП [14].

Наличие почечной недостаточности не влияло на системную биодоступность аклидиния [15]. В этой связи интерес представляют данные американских исследователей *S.X.Sun et al.*, которыми при ретроспективном анализе медицинской документации больных ХОБЛ ($n = 4\ 837$) выявлено, что у 10,5 % из них было хроническое заболевание почек, а у 2,4 % – хроническая почечная недостаточность. Учитывая, что в отличие от тиотропия бромида, почками выводится < 0,1 % аклидиния после ингаляции, последний является препаратом выбора у этих больных [16].

Фармакокинетический профиль аклидиния не зависит от возраста и идентичен у молодых (40–59 лет) и пожилых (старше 70 лет) пациентов с ХОБЛ, поэтому коррекции дозы у пожилых пациентов с ХОБЛ не требуется [12].

Клиническая эффективность

Медикаментозная терапия у больных ХОБЛ используется для предупреждения и контроля над симптомами заболевания, повышения качества жизни (КЖ), уменьшения частоты и тяжести обострений, снижения летальности [17].

В период проведения III фазы клинических исследований наиболее значимыми были результаты 12-недельных исследований ACCORD COPD I и ACCORD COPD II (*AClidinium in Chronic Obstructive Respiratory Disease*) и 24-недельного исследования ATTAIN (*AClidinium To Treat Airway obstruction In COPD Patients*) [18–20].

Существенной вехой в изучении клинической эффективности аclidиния у больных ХОБЛ был метаанализ, включавший 12 рандомизированных контролируемых исследований ($n = 9\,547$) [11].

Функциональные показатели

Согласно исследованию ACCORD COPD I, значение $ОФВ_1$, измеряемое до ингаляций, увеличивалось на 124 мл (83–164 мл) по сравнению с плацебо, а $ОФВ_1$ на пике бронходилатации – на 192 мл (148–236 мл) соответственно (рис. 1). Причем статистически значимый прирост $ОФВ_1$ фиксировался уже после 1-го применения препарата [18].

Схожие результаты были получены и в исследованиях продолжительностью 24 и 52 нед. [19, 21, 22]. Так, по данным исследования АТТАИН, после курса лечения аclidинием 400 мг 2 раза в день в течение 24 нед. $ОФВ_1$ увеличился на 128 ± 22 мл ($p < 0,0001$) [19]. Выявленная в данном исследовании степень увеличения $ОФВ_1$ (105–140 мл) сопоставима с влиянием тиотропия бромида на данный показатель (120–150 мл) [23].

По результатам метаанализа также подтверждено значимое снижение бронхиальной обструкции (снижение $ОФВ_1$ в среднем на 90 мл; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,08–0,10) у больных ХОБЛ на фоне терапии аclidинием [11].

Стоит отметить, что при использовании аclidиния существенно уменьшается выраженность бронхиальной обструкции у больных ХОБЛ независимо от ее обратимости, пола и возраста пациентов, количества выкуриваемых сигарет, тяжести заболевания, одновременного применения ингаляционных глюкокортикостероидов, хотя увеличение $ОФВ_1$ и было достоверно выше при обратимой бронхиальной обструкции (149 мл при обратимой и 91 мл – при необратимой бронхиальной обструкции; $p < 0,05$) [24].

Крайне важно отметить уменьшение степени гиперинфляции легких на фоне терапии аclidинием. Так, по данным *H.Watz et al.*, через 3 нед. лечения

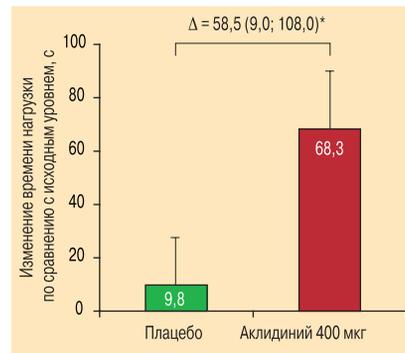


Рис. 2. Изменение времени нагрузки от исходного уровня при терапии аclidинием через 3 нед. [27]
Примечание: * – $p < 0,05$.
Figure 2. Change in exercise duration under treatment with acclidinium bromide in 3 weeks [27]
Note. *, $p < 0.05$.

аclidинием при сравнении с плацебо емкость вдоха увеличивалась на 78 мл (95%-ный ДИ – 10–145; $p < 0,05$), а функциональная остаточная емкость (ФОЕ) понижалась на 197 мл (95%-ный ДИ – 321–72; $p < 0,01$), остаточный объем легких (ООЛ) уменьшился на 238 мл (95%-ный ДИ – 396–79; $p < 0,01$) [25].

Эффективность и даже определенные преимущества аclidиния по сравнению с гликопирронием в отношении уменьшения гиперинфляции и воздушных ловушек в легких (уменьшение ФОЕ, ООЛ) подтверждены также *P.Santus et al.* [26]. Достоверное уменьшение гиперинфляции легких (уменьшение ФОЕ, увеличение емкости вдоха), сопровождающееся повышением толерантности к физическим нагрузкам, также выявлены 2 независимыми исследовательскими группами *F.Maltais* и *K.M.Beeh* (рис. 2) [27, 28].

Одышка и кашель

На сегодняшний день убедительно доказано, что оценка эффективности терапии ХОБЛ должна быть основана не только на объективных параметрах ($ОФВ_1$, легочные объемы и т. п.), но и на субъективном восприятии пациентами эффективности проводимого лечения [14].

По данным исследования АТТАИН, при применении аclidиния 400 мг 2 раза в день в течение 24 нед.

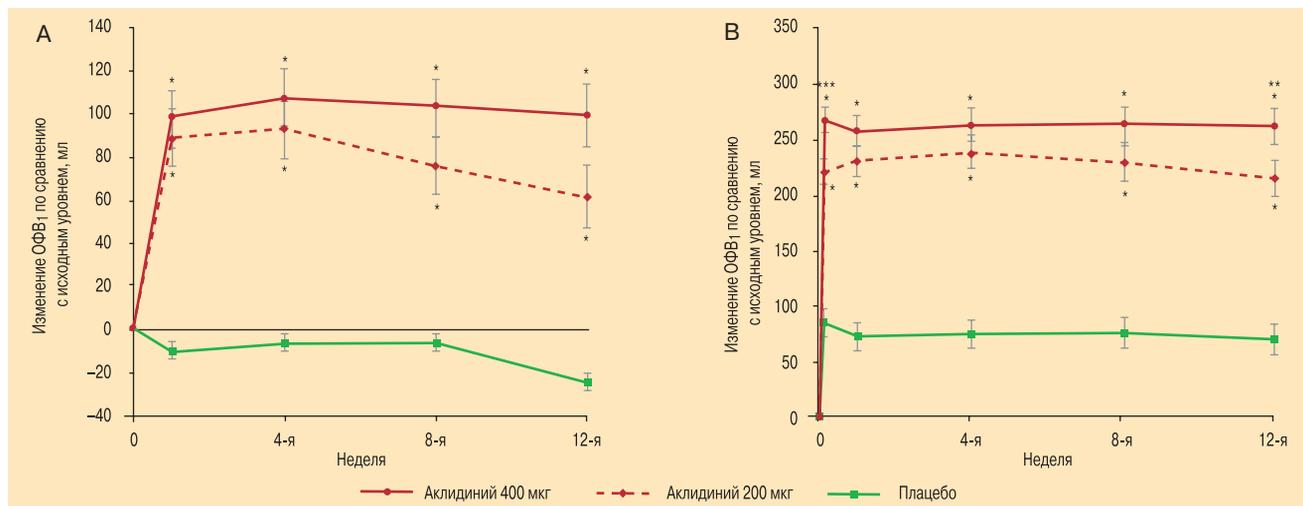


Рис. 1. Изменение от исходного уровня (А) добронходилатационного (*trough*) $ОФВ_1$ и (В) пикового $ОФВ_1$ через 12 нед. в исследовании ACCORD COPD I [18]

Примечание: * – $p < 0,001$ vs плацебо; ** – $p < 0,05$; *** – $p < 0,01$ vs аclidиний 200 мкг.

Figure 1. Change in prebronchodilator (*trough*) FEV_1 (A) and peak FEV_1 (B) from baseline after 12 weeks according to the ACCORD COPD trial [18]
Notes. *, $p < 0.001$ compared to placebo; **, $p < 0.05$; ***, $p < 0.01$ compared to acclidinium bromide 200 μ g.

одышка по шкале TDI (*Transition Dyspnea Index*) к концу исследования уменьшилась на $1,0 \pm 0,3$ балла по сравнению с плацебо. Уменьшение одышки по TDI > 1 балла к концу исследования достоверно чаще наблюдалось у принимавших аклидиний по сравнению с плацебо (56,9 и 45,5 % соответственно; отношение шансов (ОШ) – 1,68; $p < 0,01$). Интересно, что по мере увеличения продолжительности лечения влияние аклидиния на одышку усиливалось [19]. При опросе на протяжении всего исследования были получены схожие данные и в исследовании ACCORD COPD I, в котором показано существенное влияние терапии аклидинием на оценку одышки по шкале TDI (снижение на 0,6–1,4 балла; $p < 0,05$) [18].

В исследовании *K.M. Beeh et al.* изучалось влияние аклидиния на одышку и толерантность к физической нагрузке. Продемонстрировано, что даже при коротком курсе (3 нед.) терапии аклидинием существенно повышается выносливость и снижается одышка при выполнении теста с физической нагрузкой (снижение интенсивности одышки по шкале Борга в той же точке измерения на 0,63; 95%-ный ДИ – 1,11–0,14; $p < 0,05$), а также достоверно увеличиваются объективные показатели уровня физической активности в течение дня по сравнению с плацебо (увеличение количества шагов на 459,0 в день; 95%-ный ДИ – 61,8–979,8) и продолжительность физической активности не менее чем средней интенсивности – на 10,1 мин в сутки (95%-ный ДИ – 2,0–18,2; $p < 0,05$) и т. д. [27].

Важным критерием эффективности терапии ХОБЛ является ее влияние на кашель и отделение мокроты. Согласно результатам основных клинических исследований, при использовании аклидиния достоверно уменьшается кашель, облегчается откашливание мокроты, в т. ч. в ночные часы [29].

В этой связи интерес представляют данные, полученные *in vitro* на культуре клеток эпителия слизистой бронхов, согласно которым при терапии аклидинием уменьшается повышенная под воздействием сигаретного дыма экспрессия муцина MUC5AC, что считается одним из механизмов клинической эффективности препарата в уменьшении гиперсекреции слизи при ХОБЛ [30].

По результатам сравнительного исследования аклидиния и тиотропия бромидом *J.Beier et al.* сделано заключение, что оба препарата являются эффективными бронходилататорами без значимых различий по суммарному влиянию на ОФВ₁ в течение 24 ч. По данным шкалы E-RS (*EXacerbations of Chronic pulmonary disease Tool – Respiratory Symptoms*) и вопросника по оценке суммарных симптомов ХОБЛ, субъективная оценка пациентами собственного самочувствия была несколько выше у получавших аклидиний, чем у принимавших тиотропия бромид. Так, оценка по E-RS кашля и отделения мокроты при применении аклидиния понизилась на 0,4 балла ($p < 0,01$ по сравнению с плацебо), а тиотропия бромидом – на 0,2 балла ($p > 0,05$). Оценка степени тяжести ночных симптомов уменьшилась на фоне приме-

нения аклидиния на 0,14 балла ($p < 0,01$), а на фоне тиотропия бромидом – на 0,07 балла ($p > 0,05$); хрипы в грудной клетке уменьшились на 0,14 балла при лечении аклидинием и на 0,06 балла ($p < 0,05$ по сравнению с плацебо) – при лечении тиотропия бромидом ($p > 0,05$); ограничение физической активности вследствие ХОБЛ уменьшилось на 0,18 баллов ($p < 0,05$) при лечении аклидинием и на 0,08 балла – при терапии тиотропия бромидом ($p > 0,05$) [31].

Ночные симптомы

В многих исследованиях описываются колебания интенсивности симптомов ХОБЛ в течение 1 суток с их пиком в утренние часы [32–34]. Утренние симптомы существенно снижают активность пациентов в течение дня и КЖ, а также ассоциируются с увеличением частоты обострений ХОБЛ [34].

В одном из недавних исследований была продемонстрирована связь между ночными симптомами и частотой обострений, смертностью у больных ХОБЛ, хотя клиницисты проблемы со сном, обусловленные ХОБЛ, часто недооценивают [35].

Учитывая, что аклидиний назначается 2 раза в день, можно предположить, что он будет эффективнее других ДДАХП поздней ночью и ранним утром. Это подтвердилось в исследовании *R.Fuhr et al.*, в котором аклидиний оказывал достоверно больший ($p < 0,05$), чем тиотропия бромид, бронходилатирующий эффект в ночные часы [36].

Существенное внимание оценке ночных и утренних симптомов ХОБЛ уделено в исследовании *K.Marsh et al.* [37]. Исходно ночные симптомы отмечались у 561 (70,6 %) пациента, а на заключительном визите – у 405 (50,9 %). Отчетливая положительная динамика наблюдалась и в отношении симптомов ХОБЛ, возникающих ранним утром: исходно жалобы предъявляли 729 (91,7 %) пациентов, а на конечном визите – 598 (75,2 %). На фоне лечения аклидинием значительно уменьшилась тяжесть симптомов (одышка, кашель, свистящее дыхание, затрудненное отхождение мокроты) ХОБЛ, возникающих ночью и ранним утром, повысилась утренняя активность ($p < 0,0001$ для всех показателей). Количество ночных пробуждений вследствие ХОБЛ уменьшилось в 2 раза: снизилось с $1,2 \pm 1,4$ до $0,7 \pm 1,2$ раза за ночь ($p < 0,0001$) [37].

Однако эффективность аклидиния в отношении утренних симптомов ХОБЛ не сравнивалась с эффективностью в отношении симптомов заболевания в течение дня. Так что однозначно утверждать, что при использовании аклидиния в большей степени, чем других ДДАХП, уменьшаются симптомы ХОБЛ, возникающие ночью и ранним утром, преждевременно [38].

Потребность в препаратах неотложной помощи

Важным критерием эффективности аклидиния также является увеличение на 11 % числа дней, при которых у больных ХОБЛ не возникало потребности в применении препаратов неотложной помощи [19]. *K.M.Beeh et al.* приводятся данные об уменьшении

этого показателя на 14,6 % по сравнению с плацебо ($p < 0,0001$) [27].

Среднее число ингаляций препаратов неотложной помощи в день также сократилось на 0,95 в день от исходной частоты ($p < 0,0001$) [19]. Эти результаты подтвердились и при наблюдении больных, получающих аклидиний в течение 12 мес. [21, 39, 40]. Так, по данным *A.F. Gelb et al.*, использование средств неотложной помощи сократилось почти в 2 раза от исходного на фоне лечения аклидинием [21].

Качество жизни

В крупном метаанализе, посвященном влиянию различных классов ингаляционных средств на КЖ у больных ХОБЛ, было выявлено, что аклидиний по сравнению с другими АХП обладает преимуществом в отношении влияния на показатели вопросника SGRQ (*St. George's Hospital Respiratory Questionnaire*) [41].

В исследовании АТТАИН отмечалось существенное улучшение КЖ (изменение балльной оценки по SGRQ на $4,6 \pm 1,1$; $p < 0,0001$) на фоне терапии аклидинием в течение 24 нед. При лечении аклидинием 57,3 % больных ХОБЛ отмечали существенное улучшение КЖ (изменение оценки по SGRQ на ≥ 4 балла), в то время как в группе плацебо оно отмечалось только у 41,0 %. При статистической обработке полученных данных продемонстрировано, что вероятность существенного повышения КЖ (на ≥ 4 балла по SGRQ) у больных ХОБЛ при лечении аклидинием увеличивается почти в 2 раза (ОШ – 1,87; $p < 0,001$) [19]. Столь выраженные изменения КЖ по SGRQ на фоне терапии отмечаются в клинических исследованиях относительно редко.

Существенное влияние на КЖ больных ХОБЛ подтвердилось и в исследовании ACCORD COPD I, в котором применение аклидиния в дозе 400 мг 2 раза в день к концу исследования привело к изменению КЖ на 2,5 балла по SGRQ по сравнению с плацебо ($p = 0,019$) [18].

Также было доказано влияние аклидиния на КЖ пациентов с ХОБЛ при более продолжительном наблюдении. Так, при наблюдении пациентов в течение

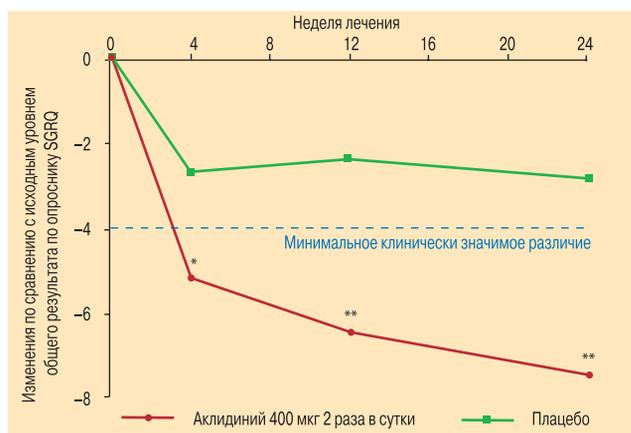


Рис. 3. Влияние аклидиния на КЖ пациентов (суммарный балл по SGRQ) [19]

Примечание: * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,001$ в сравнении с плацебо.

Figure 3. Effects of acclidinium bromide on quality of life (SGRQ total score) [19]

Notes. *, $p < 0,01$; **, $p < 0,001$ compared to placebo.

12 мес. суммарный балл по SGRQ изменился на 7,9 единицы в исследовании [21], а в [22] – в среднем на $5,2 \pm 0,8$ балла (рис. 3).

По данным метаанализа, при лечении аклидинием КЖ у пациентов с ХОБЛ изменялось по SGRQ в среднем на 2,34 единицы (95%-ный ДИ – 3,18–1,51). Большинство пациентов, получающих аклидиний, отмечено клинически значимое повышение оценки КЖ по SGRQ не менее чем на 4 балла (относительный риск (ОР) – 1,49; 95%-ный ДИ – 1,31–1,7), начиная с 12-й недели лечения [11].

По данным *R. Mroz et al.*, влияние аклидиния на КЖ не зависело от принадлежности пациентов с ХОБЛ к той или иной группе по классификации GOLD (A, B, C, D) [42].

В мультицентровом проспективном исследовании *K. Marth et al.* ($n = 795$) оценивалось влияние терапии аклидинием на КЖ и выраженность симптомов у больных ХОБЛ на основании опроса пациентов. Это первая работа, в которой проанализированы данные, полученные из рутинной клинической практики, а не из контролируемых клинических исследований. В данном исследовании пациентам с ХОБЛ аклидиний был назначен впервые в дозе 400 мг 2 раза в день в течение 12 нед. Обусловленное здоровьем КЖ пациентов оценивалось с помощью теста оценки ХОБЛ – CAT (*COPD Assessment Test*). Среднее число баллов по шкале CAT на фоне терапии аклидинием статистически значимо снизилось с $18,5 \pm 7,5$ до $13,8 \pm 7,3$ ($p < 0,0001$). Клинически значимое снижение баллов (≥ 2) по CAT наблюдалось у 75,2 % больных ХОБЛ, получавших аклидиний [37].

Частота обострений

Обострения заболевания способствуют прогрессированию нарушений функции легких у больных ХОБЛ, поэтому их профилактика является важнейшей целью ее лечения [43].

По данным АТТАИН, частота развития обострений ХОБЛ у принимавших аклидиний 200 мг 2 раза в день составила 0,43 в год, аклидиний 400 мг – 0,4 в год, а плацебо – 0,6 в год соответственно. По сравнению с плацебо, ОР развития обострений при лечении аклидинием 200 мг 2 раза в день составил 0,72 (95%-ный ДИ – 0,52–0,99; $p < 0,05$), а при лечении аклидинием 400 мг – 0,67 (95%-ный ДИ – 0,48–0,94; $p < 0,05$) [19]. В среднем при оценке частоты обострений как с помощью медицинской документации, так и с помощью вопросника E-RS их количество в год сократилось примерно на 28 % [44].

С целью оценки влияния аклидиния на частоту обострений в разных группах ХОБЛ по GOLD (A, B, C, D) *J.A. Wedzicha et al.* проанализированы данные 5 рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований ($n = 2\ 521$). По данным медицинской документации, обострение определялось как усиление симптомов ХОБЛ в течение ≥ 2 дней подряд, при этом потребовалось изменение терапии. По результатам проведенной работы выявлено, что при использовании аклидиния в дозе

400 мг 2 раза в день сокращается число обострений у всех пациентов с ХОБЛ, особенно среди лиц с выраженными клиническими симптомами (группа В + D: ОР – 0,78; $p < 0,05$; группа А + С: ОР – 1,017; $p = 0,97$). Период до возникновения 1-го обострения на фоне лечения аклидинием также был достоверно увеличен по сравнению с плацебо, особенно в группе ХОБЛ с выраженными симптомами (группа В + D: ОР – 0,79; $p < 0,05$; группа А + С: ОР – 0,99; $p = 0,97$) [45].

Согласно результатам метаанализа установлено, что при использовании аклидиния снижается (но незначимо) частота обострений средней степени тяжести, требующих назначения антибактериальных препаратов и / или системных стероидов. Однако в рамках того же исследования выявлено, что по сравнению с плацебо при применении аклидиния существенно снижается частота обострений ХОБЛ, требующих госпитализации (ОР – 0,64; 95%-ный ДИ – 0,46–0,88) [11].

В метаанализе [46] изучалось влияние на частоту обострений ХОБЛ всех ДДАХП (тиотропия бромид, аклидиния бромид, гликопирроний). В метаанализ вошло 27 исследований ($n = 48\ 140$) продолжительностью ≥ 12 нед. Для всех препаратов было доказано статистически значимое снижение частоты обострений ХОБЛ. При этом в случае использования аклидиния достоверно больше, чем при приеме гликопиррония и тиотропия бромиды снижалась частота развития тяжелых обострений ХОБЛ при продолжительности лечения ≥ 6 мес.

Суммируя приведенные данные, можно заключить, что аклидиний – новый АХП для лечения ХОБЛ, который доказал свою эффективность в отношении как объективных функциональных показателей, так и субъективной оценки пациентами симптомов заболевания и КЖ.

Дополнительно также стоит указать, что по данным исследователей из США, применение аклидиния в качестве поддерживающей терапии ХОБЛ экономически целесообразно. Соотношения стоимость / эффективность были сопоставимы с таковыми у тиотропия бромиды [47].

Влияние на ремоделирование дыхательных путей

В ряде исследований продемонстрировано влияние аклидиния на ремоделирование дыхательных путей у больных ХОБЛ. Так, *C.Lambers et al.* выявлено, что при использовании аклидиния *in vitro* уменьшается выраженность эпителиально-мезенхимальной трансформации клеток дыхательного эпителия, а также стимулированное трансформирующим фактором роста- β_1 отложение коллагеновых волокон во внеклеточном матриксе у больных ХОБЛ [48, 49]. По данным *J.Milara et al.*, при использовании аклидиния *in vitro* понижается активация, пролиферация и миграция фибробластов, а также трансформация фибробластов в миофибробласты, что также может уменьшать ремоделирование [50, 51].

На модели животных с ХОБЛ было показано, что при воздействии аклидиния предупреждается увеличение гладких мышц дыхательных путей ($p = 0,001$), снижается гипервоздушность легочной ткани ($p = 0,054$), а также инфильтрация нейтрофилами альвеолярных перегородок ($p = 0,04$) [52].

Устройство доставки Genuair®

Аклидиния бромид выпускается в форме мультидозного порошкового ингалятора под названием *Genuair®* в Евросоюзе и *Pressair®* – в США [53].

Применение ингалятора *Genuair®* обеспечивает высокий уровень депозиции аклидиния в легочной ткани, в т. ч. в ее периферических отделах [54].

При тестировании в лаборатории ингалятора *Genuair®* продемонстрировано, что доза высвобождаемого лекарственного вещества и аэродинамический размер частиц препарата не зависят от объема вдоха (использовано 2 и 4 л) и срока хранения [55].

Приверженность пациентов терапии – одно из ключевых условий успешной терапии ХОБЛ, которая зависит от многих факторов, в т. ч. от удовлетворенности пациентов средством ингаляционной доставки.

В исследовании *K.Marth et al.* по окончании 12 нед. применения аклидиния врачами и пациентами оценивались особенности использования ингаляционного устройства доставки – умение обращаться с ингалятором, удобство и простота его использования. При этом 86–90 % пациентов и 90–91 % врачей оценили эти характеристики у ингалятора *Genuair®* как «очень хорошие» или «хорошие» [37].

В 2 рандомизированных двойных слепых с использованием 2 плацебо перекрестных исследованиях ($n = 109$) большинством пациентов отмечено, что применение ингалятора *Genuair®* проще, чем использование устройств *Аэролайзер®* или *ХандиХалер®* (65 и 24 % – для *Genuair®* и *Аэролайзер®*; 80 и 53 % – для *Genuair®* и *ХандиХалер®* соответственно). Большинство опрошенных предпочли дальнейшее использование устройств *Genuair®* устройствам *Аэролайзер®* и *ХандиХалер®* (63 и 6 % – для *Genuair®* и *Аэролайзер®*; 30 и 7 % – для *Genuair®* и *ХандиХалер®* соответственно) [56].

В исследовании *van der Palen et al.* ≥ 2 раза меньшее число пациентов сделали критическую ошибку при использовании ингалятора *Genuair®*, чем при использовании *ХандиХалер®* (10,5 и 26,7 % соответственно) [57].

В исследовании *Beier et al.* пациентам также больше нравилось использовать ингалятор *Genuair®*, чем *ХандиХалер®* (80 и 11 % соответственно; $p < 0,001$) [31].

Нежелательные эффекты

Благодаря быстрому метаболизму аклидиний практически мгновенно разрушается в плазме, вследствие чего риск системных нежелательных эффектов при его использовании крайне мал даже при назначении высоких доз препарата [5].

В исследовании *E. Gabarda et al.* выявлено, что аклидиний значительно меньше влияет на саливацию, чем тиотропия бромид и гликопирроний [8]. Эти данные подтвердились и в клинических исследованиях. Продемонстрировано, что столь типичные при терапии АХП осложнения, как сухость во рту и кардиоваскулярные эффекты возникают при лечении аклидинием крайне редко, не чаще чем в группе плацебо [18, 19].

Основные нежелательные явления, зафиксированные в исследованиях ACCORD COPD I и ATTAİN, суммированы в табл. 2. Наиболее частым нежелательным явлением были обострения ХОБЛ, частота возникновения которых была ниже в группе принимавших аклидиний. Кашель возникал редко, частота его возникновения не отличалась от плацебо. Применение аклидиния не ассоциировалось с возникновением инфекционных осложнений. Системные побочные эффекты встречались крайне редко [53].

Хорошая переносимость и безопасность аклидиния подтвердилась и в более продолжительных исследованиях [21, 22]. В частности, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы встречались в объединенных данных в < 2 % случаев и не зависели от дозы препарата (1,6 % осложнений при приме-

нении аклидиния 200 мг 2 раза в сутки и 1,4 % – при применении 400 мг 2 раза в сутки) [58].

В доклинических исследованиях доказано, что аклидиний не влияет на продолжительность интервала QT в дозе до 800 мг 2 раза в сутки [59].

Кардиоваскулярная безопасность аклидиния у пациентов с ХОБЛ подтверждена *K.R. Chapman et al.* при проведении анализа данных 6 плацебо-контролируемых исследований ($n = 2\ 781$) продолжительностью от 1 мес. до 1 года. Между группой больных ХОБЛ, получавших аклидиний, и группой сравнения не отмечено достоверных различий в отношении каких-либо сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий, в т. ч. наиболее тяжелых (смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатальный острый инфаркт миокарда и инсульт). Более того, частота кардиогенных и цереброваскулярных осложнений при приеме аклидиния не отличалась от группы плацебо и среди пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (ОР – 1,06; 95%-ный ДИ – 0,77–1,46) [60].

По результатам метаанализа также не выявлено достоверных различий между частотой развития нежелательных явлений среди получающих аклидиний и плацебо [11].

Таблица 2
Нежелательные явления, зафиксированные при применении аклидиния и плацебо в исследованиях ACCORD COPD I и ATTAİN [53]; n (%)

Table 2
Adverse events during treatment with aclidinium and placebo in the ACCORD COPD and ATTAİN trials [53]

Нежелательные явления	ACCORD		ATTAİN	
	плацебо (n = 186)	аклидиний 400 мг (n = 190)	плацебо (n = 273)	аклидиний 400 мг (n = 269)
Все нежелательные эффекты	97 (52,2)	85 (44,7)	156 (57,1)	144 (53,5)
Тяжелые побочные действия	4 (2,2)	6 (3,2)	15 (5,5)	15 (5,6)
Антихолинергические эффекты	< 2	< 2	2 (0,7)	2 (0,7)
Локальные:				
обострения ХОБЛ	23 (12,4)	14 (7,4)	50 (20,5)	38 (14,1)
одышка	6 (3,2)	5 (2,6)	–	–
кашель	5 (2,7)	4 (2,1)	5 (1,8)	7 (2,6)
сухость во рту	< 2	< 2	0,4	0,4
боль в орофарингеальной области	3 (1,6)	4 (2,1)	–	–
назофарингит	2 (1,1)	3 (1,6)	23 (8,4)	30 (11,2)
инфекция верхних дыхательных путей	7 (3,8)	2 (1,1)	–	–
бронхит	4 (2,2)	0	6 (2,2)	7 (2,6)
грипп	–	–	6 (2,2)	3 (1,1)
ринит	–	–	7 (2,6)	9 (3,3)
зубная боль	–	–	1 (0,4)	6 (2,2)
Системные:				
артралгия	1 (0,5)	5 (2,6)	6 (2,2)	3 (1,1)
диарея	3 (1,6)	4 (2,1)	3 (1,1)	8 (3,0)
слабость	4 (2,2)	4 (2,1)	–	–
головная боль	4 (2,2)	3 (1,6)	22 (8,1)	33 (12,3)
инсомния	6 (3,2)	3 (1,6)	–	–
инфекция мочевыводящих путей	4 (2,2)	3 (1,6)	2 (0,7)	2 (0,7)
боль в спине	1 (0,5)	3 (1,6)	10 (3,7)	5 (1,9)
тошнота	4 (2,2)	2 (1,1)	–	–
головокружение	1 (0,5)	2 (1,1)	–	–
гипертония	–	–	9 (3,3)	7 (2,6)
диспепсия	–	–	6 (2,2)	1 (0,4)

Заключение

Какова же терапевтическая ниша аклидиния в лечении больных ХОБЛ?

Аклидиний проявил себя как эффективный и безопасный препарат для лечения пациентов со средней степенью тяжести и тяжелой ХОБЛ. Низкая системная биодоступность и высокий профиль безопасности делает аклидиний препаратом выбора у больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями предстательной железы, почечной недостаточностью и глаукомой, ограничивающих применение других ДДАХП. По данным некоторых исследований, применение аклидиния обеспечивает лучшую бронходилатацию в течение ночи и в утренние часы. Таким образом, назначение аклидиния более предпочтительно у больных ХОБЛ с выраженными симптомами заболевания ночью и ранним утром.

Определенными преимуществами обладает и устройство доставки аклидиния — удобный и простой в использовании ингалятор *Genuair*[®], которому отдают предпочтение многие больные ХОБЛ.

Таким образом, основными отличительными особенностями аклидиния являются высокий профиль безопасности, двукратный режим дозирования и устройство доставки, что и определяет его место в лечении больных ХОБЛ. Появление данного препарата является существенным достижением не только для больных ХОБЛ, но и для врачей, при этом расширяются возможности для индивидуального подбора ингаляционной терапии.

Литература

1. Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2014; 3: 15–54.
2. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2015. Available from <http://www.goldcopd.org/>
3. Айсанов З.Р., Новиков Ю.К. Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Трудный пациент*. 2012; 10 (5): 9–13.
4. Архипов В.В. Клиническая фармакология антихолинергических препаратов *Практическая пульмонология*. 2014; 2: 32–39.
5. Ненашева Н.М. Новые возможности достижения контроля астмы с помощью тиотропия бромида. *Эффективная фармакотерапия*. 2014; 29: 4–13.
6. Трофименко И.Н., Черняк Б.А. Влияние бронходилататоров на бронхиальную гиперреактивность при хронической обструктивной болезни легких. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 7: 67–70.
7. Трофимов В.И. Холинолитики в лечении больных хронической обструктивной болезни легких. *Доктор.ру*. 2010; 6 (57): 50–53.
8. Gavalda A., Ramos I., Carcasona C. et al. The in vitro and in vivo profile of aclidinium bromide in comparison with glycopyrronium bromide. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 28 (2): 114–121.
9. Milara J., Gabarda E., Gavalda A. et al. An assessment of the functional profile of aclidinium in human bronchi and left atria. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 859.
10. Rogliani P., Calzetta L., Ora J. et al. Pharmacological assessment of the onset of action of aclidinium and glycopyrronium versus tiotropium in COPD patients and human isolated bronchi. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 761: 383–390.
11. Ni H., Soe Z., Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, Sep. 19; CD010509.
12. De la Motte S., Beier J., Schmid K. et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide in younger and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 50 (6): 403–412.
13. Jansat J.M., Lamarca R., de Miquel G. et al. Safety and pharmacokinetics of single dose of aclidinium bromide, a novel long-acting, inhaled antimuscarinic, in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 47 (7): 460–468.
14. Lopez-Campos J.L., Calero C., Lopez-Ramirez C. et al. Patient-reported outcomes and considerations in the management of COPD: focus on aclidinium. *Patient Preference and Adherence*. 2015; 9: 95–104.
15. Schmid K., Pascaual S., Garcia Gil. E. et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide, a muscarinic antagonist, in adults with normal or impaired renal function: a phase I, open-labeled, single-dose clinical trial. *Clin. Ther.* 2010; 32 (10): 1798–1812.
16. Sun S.X., Mocarski M., Dixit S. et al. Prevalence of renal impairment in COPD patients treated with aclidinium bromide or tiotropium bromide. 10.1164./arjccm-conference.2015.191.1._Meeting Abstracts. A5740.
17. Авдеев С.Н. Базисный препарат для терапии хронической обструктивной болезни легких. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (3): 15–20.
18. Kerwin E.M., D'Urzo A.D., Gelb A.F. et al. ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD*. 2012; 9 (2): 90–101.
19. Jones P.W., Singh D. Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 830–836.
20. Rennard S.I., Scanlon P.D., Ferguson G.T. et al. ACCORD COPD II: a randomized clinical trial to evaluate the 12-week efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin. Drug Invest.* 2013; 33 (12): 893–904.
21. Gelb A., Tashkin D.P., Make B.J. et al. Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *Respir. Med.* 2013; 197 (12): 1957–1965.
22. D'Urzo A., Kerwin E., Rennard S. et al. One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *COPD*. 2013; 10 (4): 500–510.
23. Verkindre C., Fukuchi Y., Flemale A. et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonists, in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1482–1489.
24. Kerwin E.M., Jones P.W., D'Urzo A.D. et al. Efficacy of twice-daily aclidinium bromide 400 mg in subgroups of patients with COPD. *Am. J. Crit. Care Med.* 2013; 187.1. A4265.
25. Watz H., Beeh K.M., Magnussen H. et al. Effect of aclidinium bromide on static lung function and hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 4633.

26. Santus P., Radovanovic D., Marco F.D. et al. Acute effect of aclidinium bromide on hyperinflation and lung volume distribution in patients with severe COPD. 10.1164./arjccm-conference.2015.191.1._Meeting Abstracts. A5736.
27. Beeh K.M., Watz H., Puente-Mastu L. et al. Aclidinium improves exercise endurance, dyspnea, lung hyperinflation and physical activity in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 209–221.
28. Maltais F., Celli B., C'asaburi R. et al. Aclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 580–587.
29. McGarvey L., Morice A., Smith J. et al. The effect of twice-daily aclidinium bromide on cough and sputum in patients with COPD: results from phase III studies. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 920.
30. Cortijo J., Mata M., Milara J. et al. Aclidinium inhibits cholinergic and tobacco smoke-induced MUC5AC in human airways. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 244–254.
31. Beier J., Kirsten A.-M., Mroz R. et al. Efficacy and safety of Aclidinium bromide compared with placebo and Tiotropium in patients with moderate – to – severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week randomized controlled phase IIIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522.
32. Partidge M.R., Karlsson N., Small I.R. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 2043–2048.
33. Higgins V., Broomfield S., Pollard R. et al. Impact of morning symptoms on the working lives of COPD patients. Birmingham, UK: International Conference of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2012. Abstract.
34. Small M., Broomfield S., Pollard R. et al. Impact of morning symptoms experienced by COPD patients on exacerbation risk, rescue inhaler usage and normal daily activities. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (56): 3476.
35. Omachi T.A., Blanc P.D., Claman D.M. et al. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. *Sleep Med.* 2012; 13 (5): 476–483.
36. Fuhr R., Magnussen H., Sarem K. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide 400 mg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD. *Chest.* 2012; 141: 745–752.
37. Marth K., Schuller E., Pohl W. Improvements in patient-reported outcomes: a prospective, non-interventional study with aclidinium bromide for treatment of COPD. *Respir. Med.* 2015; 109: 616–624.
38. Roche N., Chavannes N.H., Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir. Res.* 2013; 14: 112–119.
39. Joos G.F., Schelfhout V.J., Pauwels R.A. et al. Bronchodilatory effects of aclidinium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (6): 865–872.
40. Jones P.W., Rennard S.I., Agusti A. et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2011; 12: 55.
41. Kew K.M., Dias S., Cates C.J. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a net-work meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.
42. Mroz R.M., Pilar Ausin M., Lamarca R. et al. Effect of aclidinium bromide on dyspnoea and health status in patients with stable COPD: Phase III data by GOLD 2013 classification. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 891.
43. Моисеев С.В. Бронходилататоры при ХОБЛ: длительно действующие антихолинэргические препараты или агонисты β_2 -адренорецепторов? *Клиническая фармакология и терапия.* 2011; 20 (5): 8–10.
44. Jones P. Aclidinium bromide twice daily for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Adv. Ther.* 2013; 30 (4): 354–368.
45. Wedzicha J.A., Donaldson G., Chuecos F. et al. Effect of aclidinium bromide on exacerbations in patients with moderate – to severe COPD: pooled analysis of phase III studies. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1888.
46. Oba Y., Lone A.L. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9 (1): 3–15.
47. Karabis A., Mocarski M., Eljgelhoven I. et al. Economic evaluation of aclidinium bromide in the management of moderate to severe COPD: an analysis over 5 years. *Clin. Econom. Outcom. Res.* 2014; 6: 175–185.
48. Lambers C., Hostettler K., Miglino N. et al. Aclidinium bromide reduces epithelial-mesenchymal transition of human COPD epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 253.
49. Lambers C., Qi Y., Papakonstantinou E. et al. Aclidinium bromide reduces extracellular matrix deposition by COPD-derived mesenchymal cells. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 3036.
50. Milara J., Serrano A., Peiro T. et al. Aclidinium inhibits cigarette smoke-induced lung fibroblast-to-myofibroblast transition. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 1264–1274.
51. Milara J., Peiro T., Peiro T. et al. Effects of aclidinium on cigarette smoke-induced fibroblast activation in vitro. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (55): 851.
52. Dominguez-Fandos D., Ferrer E., Puig-Pey R. et al. Effects of aclidinium bromide in a cigarette smoke-exposed Guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50 (2): 337–346.
53. Jones P.W. Clinical potential of aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. J. COPD.* 2015; 10: 677–687.
54. Newman S.P., Sutton D.J., Segarra R. et al. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009; 78 (3): 322–328.
55. Block K., Fynys B. Impact of different inhalation volumes on the aerodynamics of aclidinium bromide delivered through the Genuair® inhaler. *Am. J. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4467.
56. Leidy N.K., Wilcox T.K., Jones P.W. et al. EXACT-PRO Study Group. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: reliability and validity of a patient-reported diary. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 323–329.
57. van der Palen J., Ginko T., Kroker A. et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2013; 10 (8): 1023–1031.
58. Donohue J., Rennard S., Celli B. et al. Safety and tolerability of aclidinium bromide in patients with COPD: pooled results from long-term phase III studies. *Chest.* 2012; 142 (4): 688A.
59. Lasseter K.C., Aubets J., Chuecos F. et al. Aclidinium bromide, a long-acting antimuscarinic, does not affect QT interval in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 51 (6): 923–932.
60. Chapman K.R., Beck E., Alcaide D. et al. Overall and cardiovascular safety of aclidinium bromide in patients with

COPD: results of a pooled analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 893.

Поступила 21.12.15
УДК 616.24-036.12-085.23

References

1. Chuchalin A.G., Avdeev S.N., Aysanov Z.R. et al. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines on diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya.* 2014; 3: 15–54 (in Russian).
2. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2015. Available from <http://www.goldcopd.org/>
3. Aysanov Z.R., Novikov Yu.K. Anticholinergic drugs for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trudnyy patsient.* 2012; 10 (5): 9–13 (in Russian).
4. Arkhipov V.V. Clinical pharmacology of anticholinergic drugs. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2014; 2: 32–39. (in Russian).
5. Nenashva N.M. New abilities to achieve asthma control using tiotropium bromide. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2014; 29: 4–13 (in Russian).
6. Trofimenko I.N., Chernyak B.A. Effects of bronchodilators on bronchial hyperreactivity in chronic obstructive pulmonary disease. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.* 2014; 7: 67–70 (in Russian).
7. Trofimov V.I. Cholinolytic agents in treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Doktor.ru.* 2010; 6 (57): 50–53 (in Russian).
8. Gavalda A., Ramos I., Carcasona C. et al. The in vitro and in vivo profile of aclidinium bromide in comparison with glycopyrronium bromide. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 28 (2): 114–121.
9. Milara J., Gabarda E., Gavalda A. et al. An assessment of the functional profile of aclidinium in human bronchi and left atria. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 859.
10. Rogliani P., Calzetta L., Ora J. et al. Pharmacological assessment of the onset of action of aclidinium and glycopyrronium versus tiotropium in COPD patients and human isolated bronchi. *Eur. J. Pharmacol.* 2015; 761: 383–390.
11. Ni H., Soe Z., Moe S. Aclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014, Sep. 19; CD010509.
12. De la Motte S., Beier J., Schmid K. et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide in younger and elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 50 (6): 403–412.
13. Jansat J.M., Lamarca R., de Miquel G. et al. Safety and pharmacokinetics of single dose of aclidinium bromide, a novel long-acting, inhaled antimuscarinic, in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009; 47 (7): 460–468.
14. Lopez-Campos J.L., Calero C., Lopez-Ramirez C. et al. Patient-reported outcomes and considerations in the management of COPD: focus on aclidinium. *Patient Preference and Adherence.* 2015; 9: 95–104.
15. Schmid K., Pascual S., Garcia Gil. E. et al. Pharmacokinetics and safety of aclidinium bromide, a muscarinic antagonist, in adults with normal or impaired renal function: a phase I, open-labeled, single-dose clinical trial. *Clin. Ther.* 2010; 32 (10): 1798–1812.
16. Sun S.X., Mocarski M., Dixit S. et al. Prevalence of renal impairment in COPD patients treated with aclidinium bromide or tiotropium bromide. 10.1164./arjccm-conference.2015.191.1._Meeting Abstracts. A5740.
17. Avdeev S.N. Maintenance therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum.* 2011; 13 (3): 15–20 (in Russian).
18. Kerwin E.M., D'Urzo A.D., Gelb A.F. et al. ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of 12-week treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD.* 2012; 9 (2): 90–101.
19. Jones P.W., Singh D., Bateman E.D. et al. Efficacy and safety of treatment with twice-daily aclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur. Respir. J.* 2012; 40: 830–836.
20. Rennard S.I., Scanlon P.D., Ferguson G.T. et al. ACCORD COPD II: a randomized clinical trial to evaluate the 12-week efficacy and safety of twice-daily aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Clin. Drug Invest.* 2013; 33 (12): 893–904.
21. Gelb A., Tashkin D.P., Make B.J. et al. Long-term safety and efficacy of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *Respir. Med.* 2013; 197 (12): 1957–1965.
22. D'Urzo A., Kerwin E., Rennard S. et al. One-year extension study of ACCORD COPD I: safety and efficacy of two doses of twice-daily aclidinium bromide in patients with COPD. *COPD.* 2013; 10 (4): 500–510.
23. Verkindre C., Fukuchi Y., Flemale A. et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonists, in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (10): 1482–1489.
24. Kerwin E.M., Jones P.W., D'Urzo A.D. et al. Efficacy of twice-daily aclidinium bromide 400 mg in subgroups of patients with COPD. *Am. J. Crit. Care Med.* 2013; 187.1. A4265.
25. Watz H., Beeh K.M., Magnussen H. et al. Effect of aclidinium bromide on static lung function and hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 4633.
26. Santus P., Radovanovic D., Marco F.D. et al. Acute effect of aclidinium bromide on hyperinflation and lung volume distribution in patients with severe COPD. 10.1164./arjccm-conference.2015.191.1._Meeting Abstracts. A5736.
27. Beeh K.M., Watz H., Puente-Mastu L. et al. Aclidinium improves exercise endurance, dyspnea, lung hyperinflation and physical activity in patients with COPD: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *BMC Pulm. Med.* 2014; 14: 209–221.
28. Maltais F., Celli B., C'asaburi R. et al. Aclidinium bromide improves exercise endurance and lung hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 580–587.
29. McGarvey L., Morice A., Smith J. et al. The effect of twice-daily aclidinium bromide on cough and sputum in patients with COPD: results from phase III studies *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 920.
30. Cortijo J., Mata M., Milara J. et al. Aclidinium inhibits cholinergic and tobacco smoke-induced MUC5AC in human airways. *Eur. Respir. J.* 2011; 37: 244–254.
31. Beier J., Kirsten A.-M., Mroz R. et al. Efficacy and safety of Aclidinium bromide compared with placebo and Tiotropium in patients with moderate – to – severe chronic obstructive pulmonary disease: results from a 6-week randomized controlled phase IIIb study. *COPD.* 2013; 10 (4): 511–522.
32. Partidge M.R., Karlsson N., Small I.R. Patient insight into the impact of chronic obstructive pulmonary disease in the morning: an internet survey. *Curr. Med. Res. Opin.* 2009; 25: 2043–2048.

33. Higgins V., Broomfield S., Pollard R. et al. Impact of morning symptoms on the working lives of COPD patients. Birmingham, UK: International Conference of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2012. Abstract.
34. Small M., Broomfield S., Pollard R. et al. Impact of morning symptoms experienced by COPD patients on exacerbation risk, rescue inhaler usage and normal daily activities. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (56): 3476.
35. Omachi T.A., Blanc P.D., Claman D.M. et al. Disturbed sleep among COPD patients is longitudinally associated with mortality and adverse COPD outcomes. *Sleep Med.* 2012; 13 (5): 476–483.
36. Fuhr R., Magnussen H., Sarem K. et al. Efficacy and safety of aclidinium bromide 400 mg twice daily compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe COPD. *Chest.* 2012; 141: 745–752.
37. Marth K., Schuller E., Pohl W. Improvements in patient-reported outcomes: a prospective, non-interventional study with aclidinium bromide for treatment of COPD. *Respir. Med.* 2015; 109: 616–624.
38. Roche N., Chavannes N.H., Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir. Res.* 2013; 14: 112–119.
39. Joos G.F., Schelfhout V.J., Pauwels R.A. et al. Bronchodilatory effects of aclidinium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, in COPD patients. *Respir. Med.* 2010; 104 (6): 865–872.
40. Jones P.W., Rennard S.I., Agusti A. et al. Efficacy and safety of once-daily aclidinium in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2011; 12: 55.
41. Kew K.M., Dias S., Cates C.J. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2014. DOI: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.
42. Mroz R.M., Pilar Ausin M., Lamarca R. et al. Effect of aclidinium bromide on dyspnoea and health status in patients with stable COPD: Phase III data by GOLD 2013 classification. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 891.
43. Moiseev S.V. Bronchodilators in COPD: long-acting anticholinergics or β -agonists? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya.* 2011; 20 (5): 8–10 (in Russian).
44. Jones P. Aclidinium bromide twice daily for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a review. *Adv. Ther.* 2013; 30 (4): 354–368.
45. Wedzicha J.A., Donaldson G., Chuecos F. et al. Effect of aclidinium bromide on exacerbations in patients with moderate – to severe COPD: pooled analysis of phase III studies. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 1888.
46. Oba Y., Lone A.L. Comparative efficacy of long-acting muscarinic antagonists in preventing COPD exacerbations: a network meta-analysis and meta-regression. *Ther. Adv. Respir. Dis.* 2015; 9 (1): 3–15.
47. Karabis A., MocarSKI M., Eljgelhoven I. et al. Economic evaluation of aclidinium bromide in the management of moderate to severe COPD: an analysis over 5 years. *Clin. Econom. Outcom. Res.* 2014; 6: 175–185.
48. Lambers C., Hostettler K., Miglino N. et al. Aclidinium bromide reduces epithelial-mesenchymal transition of human COPD epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 253.
49. Lambers C., Qi Y., Papakonstantinou E. et al. Aclidinium bromide reduces extracellular matrix deposition by COPD-derived mesenchymal cells. *Eur. Respir. J.* 2013; 42: 3036.
50. Milara J., Serrano A., Peiro T. et al. Aclidinium inhibits cigarette smoke-induced lung fibroblast-to-myofibroblast transition. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 1264–1274.
51. Milara J., Peiro T., Peiro T. et al. Effects of aclidinium on cigarette smoke-induced fibroblast activation in vitro. *Eur. Respir. J.* 2011; 38 (55): 851.
52. Dominguez-Fandos D., Ferrer E., Puig-Pey R. et al. Effects of aclidinium bromide in a cigarette smoke-exposed Guinea pig model of chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2014; 50 (2): 337–346.
53. Jones P.W. Clinical potential of aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Intern. J. COPD.* 2015; 10: 677–687.
54. Newman S.P., Sutton D.J., Segarra R. et al. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009; 78 (3): 322–328.
55. Block K., Fyrnys B. Impact of different inhalation volumes on the aerodynamics of aclidinium bromide delivered through the Genuair® inhaler. *Am. J. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4467.
56. Leidy N.K., Wilcox T.K., Jones P.W. et al. EXACT-PRO Study Group. Standardizing measurement of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: reliability and validity of a patient-reported diary. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2011; 183 (3): 323–329.
57. van der Palen J., Ginko T., Kroker A. et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Exp. Opin. Drug Deliv.* 2013; 10 (8): 1023–1031.
58. Donohue J., Rennard S., Celli B. et al. Safety and tolerability of aclidinium bromide in patients with COPD: pooled results from long-term phase III studies. *Chest.* 2012; 142 (4): 688A.
59. Lasseter K.C., Aubets J., Chuecos F. et al. Aclidinium bromide, a long-acting antimuscarinic, does not affect QT interval in healthy subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 2010; 51 (6): 923–932.
60. Chapman K.R., Beck E., Alcaide D. et al. Overall and cardiovascular safety of aclidinium bromide in patients with COPD: results of a pooled analysis. *Eur. Respir. J.* 2014; 44: 893.

Received December 21, 2015
UDC 616.24-036.12-085.23

Информация об авторах

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru
Трушенко Наталья Владимировна – к. м. н., научный сотрудник клинического отдела ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: nvdar@mail.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru
Trushenko Natal'ya Vladimirovna, PhD, Researcher at Clinical Division, Federal Pulmonology Research Institute, Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel. / fax: (495) 465-52-64; e-mail: nvdar@mail.ru