

# Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких

С.Н. Авдеев<sup>1,2</sup>, Н.В. Трушенко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА России, Москва, Россия

## Аннотация

В настоящее время комбинированные комбинации бронходилататоров длительного действия – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты и длительно действующие антихолинергические препараты являются базисной терапией большинства пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Данные комбинации отличаются друг от друга по ряду фармакологических характеристик, а также по устройству доставки, что дает предпосылки для различий в клинической эффективности и расширяет возможности персонализированного подхода к терапии ХОБЛ. Комбинация аclidиния/формотерола отличается от других комбинаций двукратным режимом дозирования, высоким профилем безопасности, а также средством доставки. В настоящей статье приведены сведения о ее клинической эффективности и безопасности у пациентов с ХОБЛ.

*Ключевые слова:* хроническая обструктивная болезнь легких, двойная бронходилатация, терапия, аclidиний/формотерол.

*Для цитирования:* Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новые возможности двойной бронходилатационной терапии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (3): 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136

## New opportunities of dual bronchodilation therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease

S.N. Avdeev<sup>1,2</sup>, N.V. Trushenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Pulmonology Scientific Research Institute under Federal Medical and Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russia

Currently, combinations of long-acting beta2-agonists and long-acting anticholinergics are considered as the basic therapy for majority of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). These combinations have different pharmacological characteristics and delivery devices that provides different clinical effects and new opportunities for personalized treatment of COPD. Acclidinium/formoterol fixed combination differs from other dual bronchodilators by twice-daily dosing regimen, good safety profile and a specific delivery system. Recent information on clinical efficacy and safety of acclidinium/formoterol combination in COPD patients is given in this article.

*Keywords:* chronic obstructive pulmonary disease, dual bronchodilation therapy, acclidinium/formoterol combination.

*For citation:* Avdeev S.N., Trushenko N.V. New opportunities of dual bronchodilation therapy for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (3): 76–85. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000136

ДДАХ – длительно действующие антихолинергические препараты  
ДДБА – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты  
ДИ – доверительный интервал  
ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды  
ООЛ – остаточный объем легких

ОФВ<sub>1</sub> – объем форсированного выдоха за 1-ю секунду  
ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
ФОЕ – функциональная остаточная емкость  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

Препаратами первой линии терапии у большинства пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) являются длительно действующие бронходилататоры – длительно действующие  $\beta_2$ -агонисты (ДДБА) и длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХ) [1].

Расслабление гладких мышц дыхательных путей и достижение максимальной бронходилатации играет центральную роль в уменьшении клинических симптомов ХОБЛ. Во многих исследованиях доказано, что длительно действующие бронходилататоры оказывают долгосрочный положительный эффект на функцию легких, уменьшают одышку, улучшают качество жизни, снижают частоту обострений, а также повышают толерантность к физической нагрузке [2].

В то же время, несмотря на значительное расширение фармакологических возможностей для лечения ХОБЛ, у многих пациентов сохраняются выраженные симптомы и частые обострения, в том числе требующие

госпитализации [3]. Существенную роль в данной ситуации играет и низкая приверженность пациентов с ХОБЛ лечению, особенно среди лиц пожилого возраста [4]. Так, по данным В.Г. Vender, приверженность больных ХОБЛ назначенному лечению составляет всего порядка 50% [5].

Таким образом, появление новых комбинаций ДДБА/ДДАХ с другими фармакокинетическими характеристиками и устройствами доставки актуально для повседневной клинической практики.

## Роль ДДАХ/ДДБА в лечении ХОБЛ

Потенцирующее взаимодействие холинергической и адренергической системы дыхательных путей показано *ex vivo* на изолированных бронхах человека и *in vivo* у пациентов с ХОБЛ [6–8]. Результаты исследований подтверждают более выраженную релаксацию как проксимальных, так и дистальных дыхательных путей под воз-

действием комбинации ДДБА и ДДАХ по сравнению с воздействием монокомпонентов. Комбинация ДДБА/ДДАХ оказывает более выраженное влияние на симптомы ХОБЛ, показатели легочной функции и качество жизни пациентов по сравнению с использованием только ДДБА или ДДАХ [9–11]. Кроме того, использование препаратов с разным механизмом действия позволяет существенно снизить вероятность побочных эффектов, ассоциированных с увеличением дозы каждого препарата по отдельности [12].

Особый интерес представляют и результаты исследований, подтверждающие преимущества комбинации ДДБА/ДДАХ в отношении снижения частоты обострений по сравнению с монотерапией ДДАХ и ДДБА, а также ИГКС/ДДБА (ИГКС – ингаляционные глюкокортикостероиды) [13]. Важно отметить, что у пациентов с эмфизематозным фенотипом ИГКС существенно не влияют на функцию легких, поэтому у них предпочтение следует отдавать комбинациям ДДБА/ДДАХ [14–16].

На основании указанных преимуществ ДДБА/ДДАХ заняли ведущую позицию в современной стратегии лечения ХОБЛ в рекомендациях GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) 2018 г. и Федеральных клинических рекомендациях 2018 г. [1, 17].

Согласно рекомендациям GOLD, при отсутствии улучшения на фоне монотерапии бронходилататором (сохранение симптомов, повторные обострения) больным ХОБЛ следует назначить комбинацию ДДБА и ДДАХ [1]. А стартовая терапия комбинацией ДДБА/ДДАХ показана пациентам с выраженными симптомами, в качестве индикатора которых, помимо общеизвестных шкал [modified British Medical Research Council (mMRC)  $\geq 2$  или COPD Assessment Test – тест оценки ХОБЛ (CAT)  $\geq 10$  баллов], можно использовать частоту приема препаратов неотложной помощи ( $\geq 3$  ингаляций в течение 2 дней) [18].

## Роль аклидиния и формотерола в лечении ХОБЛ

Аклидиния бромид – ДДАХ, характеризующийся быстрым началом действия и продолжительностью эффекта около 12 ч [19].

В сравнительном исследовании *in vitro* начало бронхорасширяющего действия аклидиния зафиксировано через  $4,4 \pm 0,7$  мин, тиотропия – через  $7,4 \pm 1,3$  мин ( $p < 0,05$ ), ипратропия – через  $3,3 \pm 0,6$  мин [20]. По данным P. Rogliani и соавт., полученным у больных ХОБЛ, аклидиний приводит к увеличению объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) на 15% через  $15,6 \pm 7,5$  мин после ингаляции, гликопирроний – через  $17,9 \pm 10,4$  мин, а тиотропий – через  $42,5 \pm 19,4$  мин [21].

Аклидиний обладает сопоставимой с тиотропием высокой аффинностью ко всем пяти типам мускариновых рецепторов, превосходя аффинность гликопиррония и ипратропия [22]. Отличительной чертой аклидиния также является очень быстрый гидролиз до неактивных дериватов, благодаря которому период полужизни препарата в плазме составляет всего 2,4 мин [19].

Низкая абсорбция и быстрый гидролиз препарата объясняют его низкую системную биодоступность и дают ос-

нование предполагать, что частота развития внелегочных побочных действий аклидиния будет ниже, чем у других ДДАХ [23]. Это подтвердилось и в клинических исследованиях, которые продемонстрировали, что такие типичные для антихолинергических препаратов осложнения терапии, как сухость во рту и кардиоваскулярные эффекты, возникают при лечении аклидинием крайне редко, не чаще чем в группе плацебо [24, 25].

Согласно данным исследований ACCORD COPD I и ATTAIN, использование аклидиния у больных ХОБЛ приводило к достоверному увеличению ОФВ<sub>1</sub>, сопоставимому с влиянием тиотропия на данный показатель [24–27]. Н. Watz и соавт. также показали влияние аклидиния на гиперинфляцию легких: через 3 нед лечения препаратом, при сравнении с плацебо, емкость вдоха увеличивалась на 78 мл [95% доверительный интервал (ДИ) 10–145,  $p < 0,05$ ], функциональная остаточная емкость (ФОЕ) уменьшалась на 197 мл (95% ДИ –321– –72,  $p < 0,01$ ), остаточный объем легких (ООЛ) уменьшался на 238 мл (95% ДИ –396– –79,  $p < 0,01$ ) [28].

По данным исследований ACCORD COPD I и ATTAIN, при применении аклидиния одышка по шкале TDI (transition dyspnea index) к концу исследования уменьшалась на 0,6–1,4 балла ( $p < 0,05$ ) по сравнению с плацебо [24, 25]. На фоне терапии аклидинием зафиксировано и существенное улучшение качества жизни больных ХОБЛ [изменение балльной оценки по респираторному опроснику клиники Святого Георгия – St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) на  $4,6 \pm 1,1$  балла;  $p < 0,0001$ ]. При оценке влияния аклидиния на частоту обострений ХОБЛ как с помощью медицинской документации, так и с помощью вопросника E-RS (Evaluating Respiratory Symptoms) показано снижение их количества приблизительно на 28% [2].

Таким образом, аклидиний доказал свою эффективность в отношении как объективных функциональных показателей, так и субъективной оценки пациентами симптомов ХОБЛ и качества жизни. Основными отличительными особенностями аклидиния являются высокий профиль безопасности, двукратный режим дозирования, что и определяет его место в лечении больных ХОБЛ. Низкая системная биодоступность и высокий профиль безопасности делают аклидиний препаратом выбора у больных ХОБЛ с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, заболеваниями предстательной железы, почечной недостаточностью и глаукомой, ограничивающих применение других ДДАХ.

Формотерол – широко известный селективный ДДБА с быстрым началом действия (1–3 мин) и продолжительным эффектом ( $\geq 12$  ч). Поддерживающая терапия формотеролом дважды в день существенно улучшала показатели функции легких и уменьшала симптомы ХОБЛ [29]. Значимое улучшение функциональных показателей регистрировалось в течение 5 мин после ингаляции формотерола 12 мкг [30]. Формотерол в любых дозах значимо увеличивал ОФВ<sub>1</sub> по сравнению с плацебо, в то время как статические легочные объемы (ФОЕ и ООЛ) существенно уменьшали только высокие дозы препарата (18 и 36 мкг) [31].

### Контактная информация:

Авдеев Сергей Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зав. каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, зав. клиническим отд. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России; e-mail: serg\_avdeev@list.ru; тел.: 8(495)708-35-76

### Сведения об авторах:

Трущенко Наталья Владимировна – к.м.н., н.с. ФГБУ «НИИ пульмонологии» ФМБА России, ассистент каф. пульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

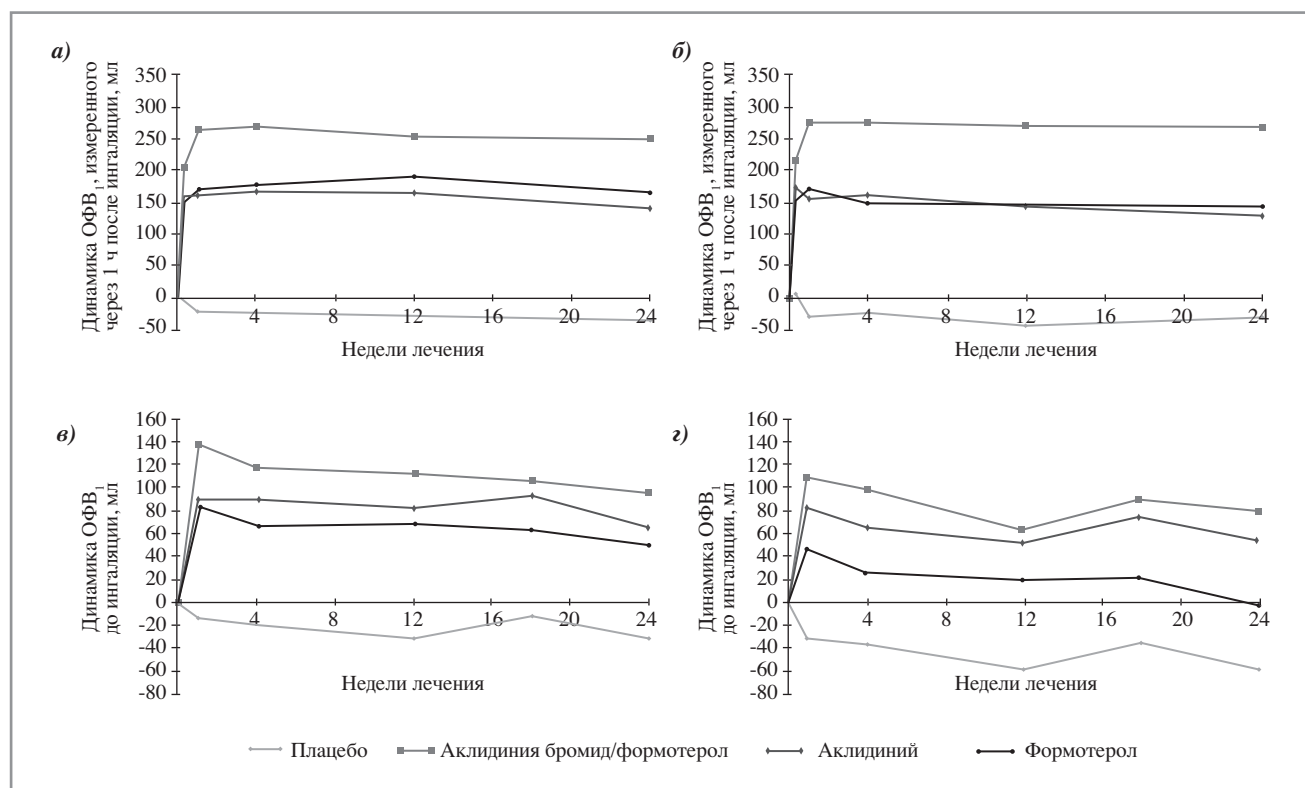


Рис. 1. Динамика ОФВ<sub>1</sub>, измеренного через 1 ч после ингаляции (а, б), и показатели ОФВ<sub>1</sub> до ингаляции (в, г); а, в – результаты исследования AUGMENT-COPD, б, г – результаты исследования ACLIFORM-COPD [12, 32].

### Клиническая эффективность аклидиния/формотерола

В 2016 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат Дуаклир Джезуэйр® (AsrtaZeneca, UK), содержащий аклидиния бромид и формотерол в дозе 400 мкг и 12 мкг соответственно. Рациональность использования комбинации аклидиния/формотерола основана на сходстве фармакокинетики данных препаратов (начало и продолжительность действия) и большей эффективности комбинации по сравнению с действием монокомпонентов.

Клиническая эффективность и переносимость аклидиния/формотерола у больных ХОБЛ изучалась в рамках двух рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований III фазы – AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD [12, 32–34]. В данные исследования вошли типичные пациенты с ХОБЛ: лица старше 40 лет, курильщики в настоящем или экскурльщики с ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ <70% (ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких) и 30% ≤ ОФВ<sub>1</sub> <80% от должных. Первичными конечными точками в обоих исследованиях была динамика ОФВ<sub>1</sub> через 1 ч после ингаляции и утренних значений ОФВ<sub>1</sub> до ингаляции на 24-й неделе исследования по сравнению с исходными показателями. По первому параметру аклидиния/формотерол сравнивали с монотерапией аклидинием, по второму – с монотерапией формотеролом для оценки индивидуального вклада каждого компонента комбинации [32].

#### Влияние на функцию легких

В обоих исследованиях зарегистрирован быстрый бронхолитический эффект аклидиния/формотерола, сохраняющийся в течение 24 ч при использовании препарата дважды в день.

На 24-й неделе исследования отмечалось достоверное увеличение ОФВ<sub>1</sub>, измеренного через 1 ч после ингаляции,

на 108 мл в исследовании AUGMENT-COPD ( $p < 0,0001$ ) и на 125 мл в исследовании ACLIFORM-COPD ( $p < 0,001$ ) при лечении аклидинием/формотеролом по сравнению с аклидинием. Увеличение данного показателя при сравнении с плацебо и монотерапией было достоверным во всех временных точках (рис. 1).

Значимым было и увеличение ОФВ<sub>1</sub>, измеренного до ингаляции, на фоне применения аклидиния/формотерола 400/12 мкг, на 45 мл ( $p = 0,01$ ) и 85 мл ( $p < 0,01$ ) в исследовании AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD соответственно по сравнению с формотеролом. Данные изменения были значимыми во всех временных точках исследования при сравнении с формотеролом и в нескольких точках при сравнении с аклидинием (см. рис. 1) [12].

Полученные результаты свидетельствуют о несколько меньшем вкладе формотерола в бронходилатационный эффект комбинированного препарата по сравнению с аклидинием.

В обоих исследованиях зафиксирован быстрый эффект от аклидиния/формотерола – значимое увеличение ОФВ<sub>1</sub> через 5 мин от первой утренней дозы препарата в 1-й день исследования по сравнению с плацебо ( $p < 0,0001$  в AUGMENT-COPD и  $p < 0,001$  в ACLIFORM-COPD). Максимальный бронходилатационный эффект аклидиния/формотерола по сравнению с плацебо составил увеличение ОФВ<sub>1</sub> через 3 ч после ингаляции на 258 мл в 1-й день исследования и на 298 мл на 24-й неделе терапии ( $p < 0,0001$  vs плацебо) [32].

Таким образом, в рамках указанных исследований подтвердилось, что бронходилатационный эффект аклидиния/формотерола 400/12 мкг достоверно больше, чем у аклидиния и формотерола по отдельности.

В настоящее время большое внимание уделяется способности бронхолитической терапии влиять на выраженность гиперинфляции легких, так как именно с ней наиболее

лее тесно связаны кардинальные симптомы ХОБЛ – одышка и сниженная толерантность к физической нагрузке [35]. Результаты исследования АСТIVATE продемонстрировали, что терапия аклидинием/формотеролом приводит к существенному уменьшению легочной гиперинфляции: на 4-й неделе исследования снижение ФОЕ на 0,366 л, ООЛ на 0,465 л, емкости вдоха на 0,293 л ( $p < 0,0001$ ). Значимым был и прирост ОФВ<sub>1</sub>, измеренного до ингаляции бронхолитика (0,209 л,  $p < 0,0001$ ) [36].

**Влияние на симптомы ХОБЛ**

На сегодняшний день убедительно доказано, что оценка эффективности терапии ХОБЛ должна быть основана не только на объективных параметрах (таких как ОФВ<sub>1</sub>, легочные объемы и др.), но и на субъективном восприятии пациентами эффективности проводимого лечения [23].

Влияние аклидиния/формотерола на одышку в исследованиях AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD оценивалось по шкале TDI. Аклидиний/формотерол 400/12 мкг к 24-й неделе терапии достоверно уменьшал одышку согласно данной шкале как по сравнению с плацебо, так и по сравнению с монокомпонентами препарата. По сравнению с плацебо достоверно большее число больных, получающих аклидиний/формотерол, достигло клинически значимого изменения балльной оценки одышки по TDI ( $\geq 1$  балла; **рис. 2**) [12, 37].

Помимо одышки пациенты с ХОБЛ часто жалуются на кашель, продукцию мокроты, хрипы и заложенность в груди. Данные симптомы варьируют по интенсивности в течение дня и часто наиболее выражены ранним утром и в ночные часы. Следствием являются нарушения сна, снижение утренней и дневной активности, повышение потребности в препаратах неотложной помощи, а также влияние на более отсроченные риски и сопутствующие заболевания [38–42]. Врачи часто недооценивают симптомы, возникающие по ночам и ранним утром, хотя часто именно они являются определяющими в снижении качества жизни у пациентов с ХОБЛ и являются важнейшими задачами в лечении данного заболевания.

В исследованиях AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD для оценки динамики жалоб пациентов в ночное время и ранним утром использовались шкалы EMSCI (Early-Morning Symptoms of COPD Instrument) и NiSCI (Nighttime Symptoms of COPD Instrument). Согласно полученным результатам аклидиний/формотерол 400/12 мкг существенно уменьшал тяжесть различных симптомов ХОБЛ (кашель, хрипы в груди, одышка, затруднение в отхождении мокроты), возникающих как ночью, так и ранним утром ( $p < 0,05$  по сравнению с плацебо). Спустя 24 нед терапии балльная

оценка ночных симптомов заболевания на фоне терапии аклидинием/формотеролом уменьшилась на 0,11 ед. по сравнению с плацебо ( $p < 0,05$  для всех). Схожие результаты получены и в отношении симптомов, возникающих ранним утром, – при лечении аклидинием/формотеролом уменьшение на 0,12 балла по сравнению с плацебо, на 0,06 балла по сравнению с формотеролом, на 0,09 балла по сравнению с аклидинием ( $p < 0,01$  для всех) [34].

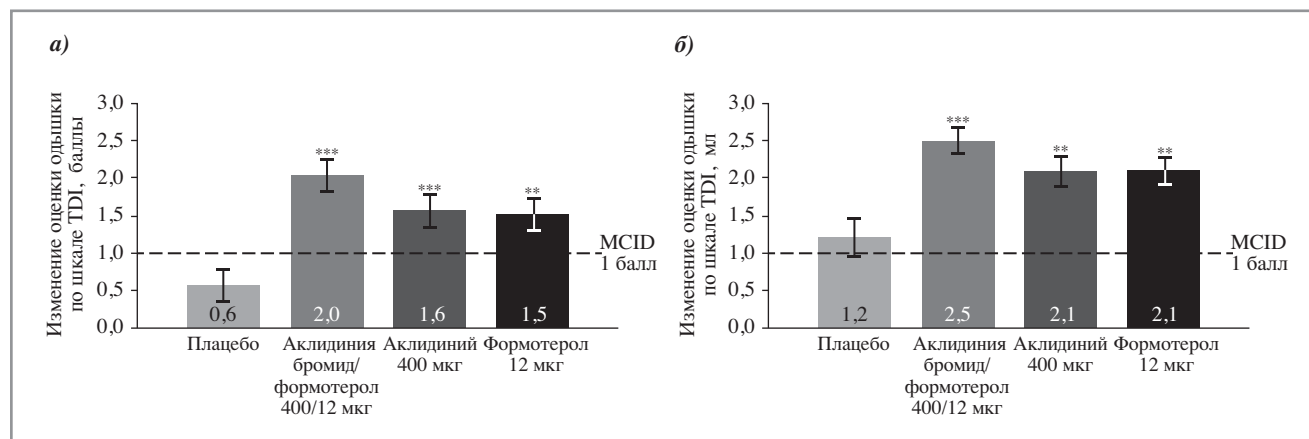
Аклидиний/формотерол 400/12 мкг существенно улучшал контроль над симптомами ХОБЛ в течение 24 ч и уменьшал потребность в короткодействующих бронхолитиках по сравнению с плацебо, а также монотерапией аклидинием и формотеролом ( $p < 0,01$ ) [32].

Стоит подчеркнуть, что достоверное уменьшение симптомов ХОБЛ зарегистрировано на протяжении 24 ч. Возможно, что существенное уменьшение симптомов ранним утром и соответствующее повышение активности пациента является следствием использования аклидиния/формотерола дважды в день. Вторая (вечерняя) доза аклидиния/формотерола обеспечивает клинический эффект на протяжении всего ночного периода. Двукратный режим дозирования является отличительной особенностью аклидиния/формотерола, поскольку все остальные комбинации ДДБА/ДДАХ назначаются один раз в день. На сегодняшний день есть только ограниченные сведения об эффективности других комбинаций ДДБА/ДДАХ в отношении симптомов ХОБЛ, возникающих в ночное время и ранним утром. Поэтому для более обоснованного утверждения о преимуществах аклидиния/формотерола в отношении данного параметра требуется проведение прямых сравнительных исследований.

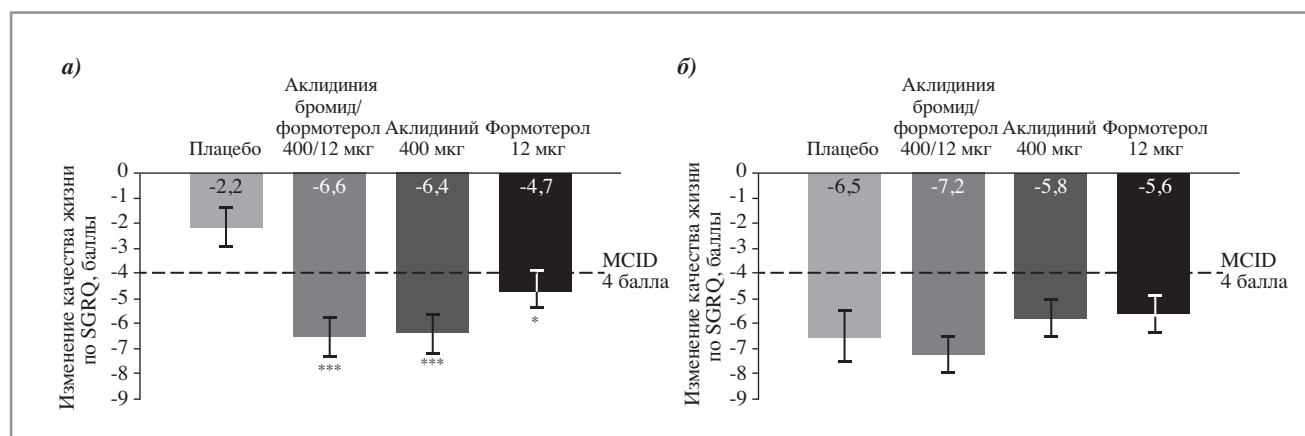
По результатам исследования AUGMENT-COPD терапия аклидинием/формотеролом существенно повышает качество жизни пациентов с ХОБЛ, что подтвердилось достоверным снижением баллов по SGRQ по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,05$ ; **рис. 3**) [32].

Согласно руководству GOLD, определяющим критерием в назначении комбинированной терапии ДДБА/ДДАХ является выраженность симптомов ХОБЛ.

В связи с этим интерес представляют результаты исследования М. Miravittles и соавт., в котором больные ХОБЛ, у которых оценивалась эффективность аклидиния/формотерола, исходно были разделены на группу с более выраженными симптомами [по вопроснику E-RS  $< 10$  баллов или BDI (Baseline Dyspnea Index)  $\geq 7$  баллов] и группу с менее выраженными симптомами заболевания ( $\geq 10$  баллов по E-RS или  $< 7$  баллов по BDI).



**Рис. 2.** Изменение оценки одышки по шкале TDI на фоне терапии аклидинием/формотеролом; а – результаты исследования AUGMENT-COPD, б – результаты исследования ACLIFORM-COPD; MCID – минимальная клинически значимая разница, \*\* $p < 0,01$ , \*\*\* $p < 0,001$  vs плацебо [12, 32].



**Рис. 3.** Изменение качества жизни по SGRQ на фоне терапии аклиднием/формотеролом; а – результаты исследования AUGMENT-COPD, б – результаты исследования ACLIFORM-COPD; MCID – минимальная клинически значимая разница, \* $p < 0,05$ , \*\*\* $p < 0,001$  vs плацебо [12, 32].

В исследование вошли пациенты со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ из исследований ACLIFORM и AUGMENT ( $n=3394$ ) [43].

На 24-й неделе исследования аклидиний/формотерол обеспечивал увеличение ОФВ<sub>1</sub>, измеренного спустя 1 ч после ингаляции, в обеих группах на 286–302 мл ( $p < 0,001$ ) по сравнению с плацебо. Значимой была и динамика данного показателя по сравнению с терапией аклиднием (120–127 мл) и формотеролом (126–130 мл) среди пациентов с более выраженными симптомами ( $p < 0,001$ ) [43]. Схожие данные получены и в отношении ОФВ<sub>1</sub>, измеренного до ингаляций. Если по сравнению с плацебо аклидиний/формотерол достоверно увеличивал его значение в обеих группах, то по сравнению с монотерапией аклиднием и формотеролом достоверные различия были получены только в группе пациентов с более выраженными симптомами [43]. Аклидиний/формотерол достоверно уменьшал одышку по сравнению с плацебо по шкале TDI среди всех пациентов (для всех сравнений  $p < 0,01$ ): на  $2,5 \pm 0,23$  балла (при E-RS  $< 10$  баллов), на  $2,2 \pm 0,2$  балла (при BDI  $\geq 7$  баллов), на  $2,2 \pm 0,15$  балла (при E-RS  $\geq 10$  баллов) и на  $2,4 \pm 0,18$  балла (при BDI  $< 7$  баллов). Аклидиний/формотерол достоверно уменьшал тяжесть симптомов, возникающих ранним утром, и ограничение утренней активности пациентов по сравнению с плацебо ( $p < 0,001$ ). У пациентов с более выраженными симптомами аклидиний/формотерол также достоверно уменьшал тяжесть ночных симптомов заболевания по сравнению с плацебо и монокомпонентами ( $p < 0,05$ ).

#### Влияние на обострения ХОБЛ

Обострения заболевания способствуют прогрессированию нарушений функции легких у больных ХОБЛ, поэтому их профилактика является важнейшей целью ее лечения [19]. При использовании специального дневника, заполняемого пациентом, который предназначен для оценки частоты и тяжести обострений ХОБЛ – EXACT (EXacerbations of Chronic obstructive pulmonary disease), показано, что аклидиний/формотерол на 29% снижает частоту обострений разной степени тяжести ( $p < 0,05$ ) [34].

По данным анализа M. Miravittles и соавт., при использовании аклидиния/формотерола у пациентов с более выраженными симптомами (при условии E-RS  $\geq 10$  баллов,  $p < 0,05$ ) сокращалась частота среднетяжелых и тяжелых обострений [43].

Таким образом, комбинированная терапия аклидинием/формотеролом у пациентов с более выраженными симптомами была более эффективна в отношении параметров

легочной функции, одышки, симптомов, возникающих ранним утром и по ночам, и частоты обострений. Однако полученные результаты продемонстрировали и то, что аклидиний/формотерол достоверно улучшал показатели функции легких и уменьшал выраженность одышки даже у пациентов без выраженных симптомов ХОБЛ. Одним из объяснений полученных данных является то, что пациенты с ХОБЛ часто недооценивают тяжесть симптомов заболевания [18, 19, 43]. Можно предположить, что у больных ХОБЛ даже с минимальным количеством симптомов заболевания можно добиться большего эффекта при использовании комбинированной терапии. При этом следует отметить, что в исследовании других ДДБА/ДДАХ III фазы включались только пациенты с балльной оценкой одышки по mMRC  $\geq 2$  баллов, поэтому данных об эффективности комбинированной терапии в этой группе пациентов недостаточно [43].

#### Влияние на физическую активность

Снижение физической активности у пациентов с ХОБЛ напрямую связано со снижением качества жизни, увеличением числа госпитализаций, детренированностью и смертностью, в то время как увеличение физической активности является болезнью-модифицирующим фактором, улучшающим отдаленные исходы заболевания [44–49]. При этом следует помнить о том, что снижение физической активности у пациентов с ХОБЛ определяется не только падением функции легких, но и целым комплексом других факторов, которые могут быть модифицированы с помощью поведенческой терапии [45].

В этой связи крайне актуальными являются результаты исследования ACTIVATE – многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования IV фазы. Целью настоящего исследования была оценка влияния аклидиния/формотерола на легочную гиперинфляцию (до поведенческой терапии), показатели физической выносливости и физическую активность (на фоне или без поведенческой терапии) у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Критериями включения был возраст старше 40 лет, курение в анамнезе, ФОЕ  $\geq 120\%$  от должных, постбронходилатационное значение ОФВ<sub>1</sub>  $\geq 40\%$  от должных и  $< 80\%$  от должных, ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ  $< 70\%$  и оценка одышки по mMRC  $\geq 2$  баллов. Исследование продолжалось в течение 8 нед, из них первые 4 нед пациенты получали только фармакотерапию (аклидиний/формотерол или плацебо), а во время последующих 4 нед к лечению добавлена поведенческая терапия. Завершили исследование 250 больных ХОБЛ [36].

На фоне лечения аклидинием/формотеролом выявлено значительное увеличение толерантности к физической нагрузке – продолжительность выполнения субмаксимальной нагрузки (75%  $W_{max}$ ) на велоэргометре в среднем увеличилась на 58,9 с ( $p=0,0089$ ) на 4-й неделе исследования и на 55,2 с – к 8-й неделе ( $p=0,0292$ ) [36]. Данные изменения являются клинически значимыми. Существенным успехом было и уменьшение количества неактивных пациентов (выполняющих <6000 шагов в день) при лечении аклидинием/формотеролом (отношение шансов 0,27;  $p<0,0001$ ) на 4-й неделе исследования. У пациентов, получавших аклидиний/формотерол, отмечалось увеличение физической активности (на  $621\pm 167$  шагов в день), в то время как в группе плацебо зафиксировано ее уменьшение (на  $110\pm 167$  шагов в день;  $p=0,0016$ ; **рис. 4**). Различия получены и в отношении продолжительности физической нагрузки по меньшей мере средней интенсивности и связанными с физической активностью энергозатратами [36].

Количество шагов является независимым предиктором госпитализаций и смертности при ХОБЛ [44]. По данным Н. Demeuer и соавт., у больных ХОБЛ, которые после легочной реабилитации могли увеличить свою ежедневную активность более чем на 600 шагов в день, был меньше риск госпитализаций, обусловленных данным заболеванием [50]. Таким образом, выявленный эффект аклидиния/формотерола в отношении повышения физической активности оказывает влияние и на отдаленные исходы ХОБЛ.

Для оценки физической активности в рамках данного исследования также использовался вопросник D-PPAC (Daily PROactive physical activity in COPD) – это относительно новый инструмент, состоявший из ежедневно заполняемой пациентом анкеты и 2 объективных параметров физической активности (количество шагов в день и длина вектора). Вопросник D-PPAC включает в себя два домена – количество и сложность физической нагрузки. Согласно полученным результатам в группе пациентов, получавших аклидиний/формотерол, на 4-й неделе терапии оценка физической активности по D-PPAC была значимо выше (на 2,7 балла, 95% ДИ 1,3–4,1), чем в группе плацебо ( $p<0,03$ ) [36].

## Сравнение с другими препаратами

Поскольку в реальной клинической практике широко используется комбинация ИГКС/ДДБА в лечении ХОБЛ, актуальными являются результаты исследования AFFIRM COPD, в котором сравнивалась эффективность аклидиния/формотерола 400/12 мкг с салметеролом/флутиказоном 50/500 мкг, назначаемых дважды в день в течение 24 нед у пациентов со стабильной среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Первичной конечной точкой в данном исследовании было изменение пиковой  $ОФВ_1$  (максимальное значение  $ОФВ_1$ , измеренное через 0–3 ч после ингаляции) к 24-й неделе терапии, но оценивалось также влияние на симптомы заболевания, одышку, статус здоровья [51].

Пиковый  $ОФВ_1$  был существенно больше (на 93 мл) у пациентов, получавших аклидиний/формотерол, по сравнению с флутиказоном/салметеролом на 24-й неделе терапии, при этом различия были значимыми во всех точках измерения (для всех  $p<0,0001$ ). По влиянию на одышку достоверных различий между группой больных, получавших аклидиний/формотерол, и группой пациентов, принимавших ИГКС/ДДБА, не выявлено. К концу исследования среди пациентов, получавших аклидиний/формотерол, уменьшение одышки по TDI более чем на 1 балл удалось достигнуть у 55,6% больных, а в группе больных, принимавших салметерол/флутиказон, у 54,5% пациентов. Достоверных различий между группами не получено и по шкале CAT, а также вопроснику E-RS. Изменение качества жизни по SGRQ также было сопоставимо между разными группами (-4,7 балла в группе аклидиния/формотерола и -5,7 балла в группе салметерола/флутиказона;  $p=0,27$ ) [51].

При оценке частоты обострений достоверных различий между больными, получавшими аклидиний/формотерол, и больными, получавшими салметерол/флутиказон, также не получено (15,8 и 16,6% соответственно) [51].

Среди различий стоит отметить, что существенно большее количество пациентов отдавало предпочтение средству доставки Джезуэйр® (73,7%) по сравнению с ингалятором Мультидиск® (26,3%;  $p<0,0001$ ). Ожидаемыми были и различия в отношении побочных эффектов терапии: пневмония зафиксирована у 3 (0,6%) пациентов, получавших

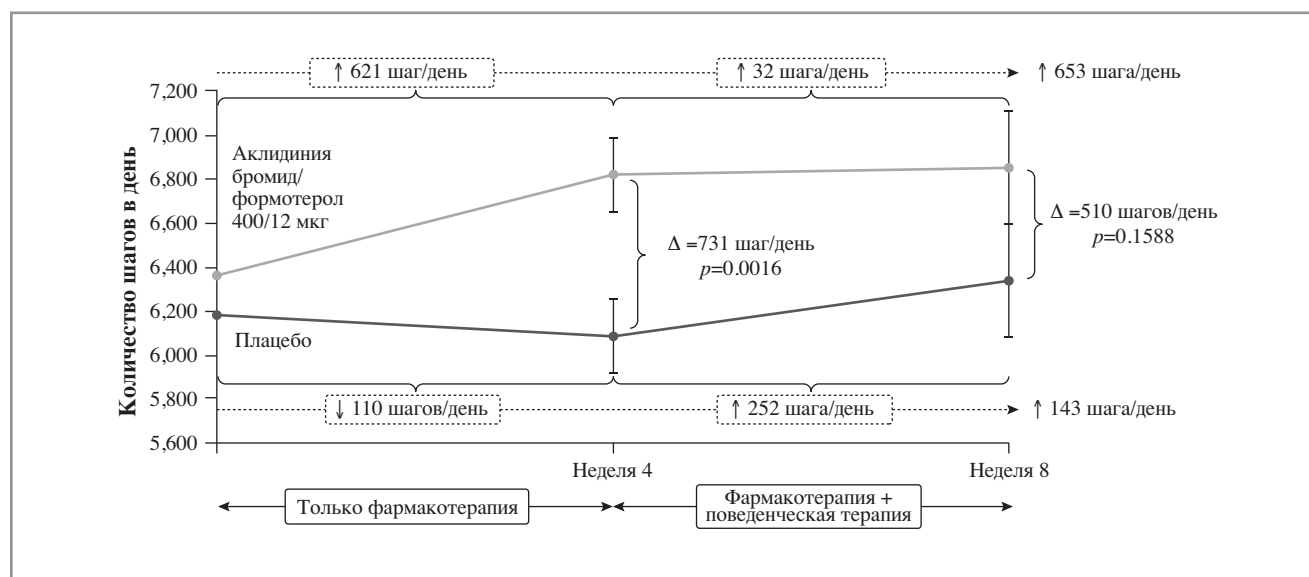


Рис. 4. Количество шагов в день у пациентов с ХОБЛ на фоне лечения в исследовании ACTIVATE; В1 – поведенческая терапия [36].

**Сравнительная характеристика различных устройств доставки комбинированных препаратов ДДБА/ДДАХ**

Характеристика	Дженуэйр	Бризхалер	Эллипта	Респимат	Хандихалер
Внутреннее сопротивление, кПа · мин/л	0,031	0,017	0,027	–	0,058
Вариабельность респираторной фракции в зависимости от потока	0,8	4,0	1,5	–	1,4
Содержание доз	Готовые к использованию 60 доз	Каждая доза загружается пациентом	Готовые к использованию 7–30 доз	60 доз, подготавливаемые пациентом	Каждая доза загружается пациентом
Система безопасности	Механизм, препятствующий получению двойной дозы	–	–	Блокировка при завершении всех доз	–
Информация для пациента (обратная связь)	Ингалятор готов к использованию Правильная техника ингаляции дозы Счетчик доз	Проверка опустошения капсулы	Счетчик доз	Счетчик доз	Проверка опустошения капсулы
Уход за ингалятором (очистка устройства)	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Не требуется	Ежемесячно

аклидиний/формотерол, и у 9 (1,9%) пациентов, принимавших салметерол/флутиказон. Несколько чаще в группе салметерола/флутиказона определялись и орофарингеальные побочные эффекты – дисфония, фарингит, боль в горле. Частота отмены препарата вследствие нежелательных явлений терапии была также выше в группе больных, получавших салметерол/флутиказон [51].

Результаты исследования AFFIRM сопоставимы с результатами других исследований, сравнивающих эффективность комбинации ДДБА/ДДАХ с салметеролом/флутиказоном.

Интересный анализ выполнен и G. Medic и соавт., в который вошли 17 исследований (15 по тиотропию и 2 по аклидинию/формотеролу), целью которого было не прямое сравнение эффективности тиотропия и аклидиния/формотерола у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Аклидиний/формотерол вызывал более выраженное увеличение пиковой ОФВ<sub>1</sub> (различия составили 143 мл; 95% ДИ 112–174), уменьшение одышки по шкале TDI (на 0,54 балла; 95% ДИ 0,09–0,99). Влияние на качество жизни по SGRQ и частоту обострений, а также частота побочных действий были сопоставимыми [52].

### Профиль безопасности

Частота острых нежелательных явлений на III фазе клинических исследований была сопоставима между группой больных, получавших аклидиний/формотерол, и пациентами, принимавшими аклидиний, формотерол в виде монопрепаратов или плацебо. Наиболее часто встречались обострение ХОБЛ, кашель, головная боль и назофарингит в исследовании AUGMENT-COPD и обострение ХОБЛ, головная боль и назофарингит в ACLIFORM-COPD, частота каждого из которых не различалась между группами [12, 53].

Более продолжительное наблюдение за пациентами из исследования AUGMENT-COPD подтвердило хорошую переносимость аклидиния/формотерола 400/12 мкг с редкими случаями отмены препарата вследствие побочных эффектов (6,6%) в течение 12 мес терапии [54].

Частота развития острых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных событий в исследованиях AUGMENT-COPD и ACLIFORM-COPD при лечении аклидинием/формотеролом была низкой и не отличалась от таковой в группе монотерапии [32, 34].

### Устройство доставки Дженуэйр®

Общепризнано, что залогом успешной ингаляционной терапии являются не только свойства лекарственного препарата, но и выбор его оптимальной системы доставки. Разные комбинации ДДБА/ДДАХ отличаются не только по составу, но и по устройству доставки, которое часто и определяет выбор конкретного препарата. Приверженность пациентов терапии – одно из ключевых условий успешной терапии ХОБЛ, которая зависит от многих факторов, в том числе и от удовлетворенности пациентов средством ингаляционной доставки.

Аклидиния бромид/формотерол выпускается в форме мультидозного порошкового ингалятора под названием Дженуэйр® (Дженуэйр®) [55]. Данное устройство характеризуется низким-средним инспираторным сопротивлением и низкой вариабельностью аэродинамических характеристик (см. таблицу) [56]. Эти свойства обеспечивают стабильность доставки препарата, независимо от скорости инспираторного потока, и высокую легочную депозицию у пациентов с низкой емкостью вдоха.

В исследовании на здоровых добровольцах 18–63 лет при ингаляции аклидиния через устройство Дженуэйр® депозиция препарата в легких составила 30,1±7,3%. Препарат с помощью радиоактивной метки обнаружен во всех шести зонах легких, хотя и преобладал в центральных отделах [57]. Тестирование в лаборатории ингалятора Дженуэйр® продемонстрировало, что доза высвобождаемого лекарственного вещества и аэродинамический размер частиц препарата не зависят от объема вдоха (исследователи использовали 2 и 4 л) и срока хранения [58].

У пациентов с ХОБЛ средней и тяжелой степени тяжести среднее значение пикового инспираторного потока при использовании ингалятора Дженуэйр® составило 92 л/мин, что достоверно отличалось от значений данного параметра при использовании Хандихалера® (64,3 л/мин,  $p < 0,001$ ). В рамках данного исследования 97,2% ингаляций с использованием Дженуэйр® были успешны [59]. Важно отметить, что все пациенты, в том числе с тяжелой ХОБЛ, генерировали инспираторный поток более чем достаточный для ингаляции полной дозы препарата через устройство Дженуэйр® (45 л/мин) [60].

Определяющим в правильной технике ингаляции пациента является простота использования устройства доставки.

Ингаляционное устройство Джентуэйр® содержит 60 доз аклидиния/формотерола (1 мес терапии). Отсутствие необходимости предварительной загрузки капсулы можно рассматривать в качестве преимущества у пожилых пациентов, которые могут испытывать затруднения с этим [12]. В ингалятор встроен индикатор доз, который обеспечивает обратную связь с пациентом, показывая, когда он выполнил ингаляцию правильно, и предотвращает передозировку.

В исследовании К. Marth и соавт. по окончании 12 нед применения аклидиния врачи и пациенты оценивали особенности использования ингаляционного устройства доставки – умение обращаться с ингалятором, удобство и простоту его использования. Большинство пациентов (86–90%) и врачей (90–91%) оценили эти характеристики у ингалятора Джентуэйр® как «очень хорошие» или «хорошие» [61].

В двух рандомизированных двойных слепых с использованием двух плацебо слепых исследованиях, в которые вошли в общей сложности 109 человек, большинство пациентов отметили, что использование ингалятора Джентуэйр® проще, чем использование Аэролайзера® или Хандихалера® (65 и 24% для Джентуэйр® и Аэролайзера®; 80 и 53% для Джентуэйр® и Хандихалера® соответственно). Большинство опрошенных предпочли дальнейшее использование устройства Джентуэйр® устройствам Аэролайзер® и Хандихалер® (63 и 6% для Джентуэйр® и Аэролайзера®; 30 и 7% для Джентуэйр® и Хандихалера® соответственно) [62].

В исследовании J. van der Palen и соавт. более чем в 2 раза меньшее количество пациентов сделало критическую ошибку при использовании ингалятора Джентуэйр®, чем при использовании Хандихалера® (10,5 и 26,7% соответственно) [63].

Важнейшее значение в приверженности пациентов терапии имеет и быстрое наступление бронходилатационного ответа при использовании аклидиния/формотерола, на 5 мин опережающее эффект от каждого монокомпонента по отдельности [32].

Существенную роль для пациентов играет и режим приема препарата. Необходимость использования аклиди-

ния/формотерола два раза в день, вероятно, может снизить комплаенс. Однако в том случае, если пациент пропустит ингаляцию ДДБА/ДДАХ, назначаемого один раз в день, это будет иметь больше негативных последствий, чем если он пропустит одну из двух ингаляций аклидиния/формотерола.

В отсутствии прямых сравнительных исследований по использованию комбинаций ДДБА/ДДАХ с однократным и двукратным режимом дозирования неизвестно, какой вид терапии более эффективен в клиническом отношении и в отношении приверженности терапии.

## Заключение

Таким образом, аклидиния/формотерол 400/12 мкг, назначаемый два раза в день с помощью дозированного порошкового ингалятора Джентуэйр®, обеспечивает быструю и продолжительную бронходилатацию у пациентов со стабильной ХОБЛ, демонстрируя преимущества по сравнению с использованием изолированно аклидиния и формотерола. На фоне терапии аклидинием/формотеролом у пациентов с ХОБЛ показано статистически и клинически значимое улучшение параметров легочной функции, уменьшение легочных симптомов на протяжении 24 ч, включая симптомы, возникающие ранним утром и в ночные часы, улучшение качества жизни, повышение физической выносливости и физической активности.

Назначение аклидиния/формотерола, вероятно, будет более предпочтительным у больных ХОБЛ с выраженными симптомами заболевания ночью и ранним утром. Определенными преимуществами обладает и устройство доставки – удобный и простой в использовании ингалятор Джентуэйр®, которому отдают предпочтение многие больные ХОБЛ.

Таким образом, появление на фармацевтическом рынке аклидиния/формотерола (Дуаклир Джентуэйр®) расширяет возможности для персонализированного подбора ингаляционной терапии у больных ХОБЛ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2018. Available from <http://www.goldcopd.org/>
2. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Двойная бронходилатация – новая парадигма длительной терапии хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология*. 2015;3:24-32. [Avdeev SN, Trushenko NV Dual bronchodilator therapy – new paradigm for chronic obstructive pulmonary disease treatment *Practical pulmonology* 2015;3:24-32]
3. Ford ES. Hospital discharges, readmissions, and ED visits for COPD or bronchiectasis among US adults: findings from the nationwide inpatient sample 2001–2012 and nationwide emergency department sample 2006–2011. *Chest*. 2015;147:989-98.
4. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Nordestgaard BG, et al. Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population. *J Gen Intern Med*. 2015;30:51-9.
5. Bender BG. Nonadherence in chronic obstructive pulmonary disease patients: what do we know and what should we do next? *Curr Opin Pulm Med*. 2014;20:132-7.
6. Cazzola M, Calzetta L, Page CP, Rogliani P, Facciolo F, et al. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. *COPD*. 2014;12:175-81.
7. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta-2-agonists and muscarinic antagonist in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23:257-67.
8. Трофимов В.И., Сорокина Л.Н. Патогенетические основы холинолитической терапии и возможные механизмы ее потенцирования под влиянием β2-адреномиметиков. *Пульмонология*. 2014;(2):91-9 [Trofimov VI, Sorokina LN. Mechanisms of anticholinergic effects and probable mechanisms of their potentiation using beta-2-agonists. *Pulmonology*. 2014;2:91-9 (In Russ.)].
9. Van der Molen T, Cazzola M. Beyond lung function in COPD management: effectiveness of LABA/LAMA combination therapy on patient-centred outcomes. *Prim Care Respir J*. 2012;21:101-8.
10. Deas SD, Huprikar N. Dual bronchodilator therapy for chronic obstructive pulmonary disease: evidence for the efficacy and safety of fixed dose combination treatments in the setting of recent guideline updates. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24:130-7.
11. Авдеев С.Н., Трущенко Н.В. Возможности фиксированной комбинации индакатерола/гликопиррония в терапии ХОБЛ: обзор современных данных. *Пульмонология*. 2018;28(2):224-33 [Avdeev SN, Trushenko NV. Fixed combination of indacaterol/glycopyrronium for COPD treatment: review. *Pulmonology*. 2018;28(2):224-33 (In Russ.)].
12. D'Urzo T, Donohue JF, Price D, Miravittles M, Kerwin E. Dual bronchodilator therapy with aclidinium bromide/formoterol fumarate for chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(5):519-32.
13. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374:2222-34.



14. Lee JH, Lee YK, Kim EK, et al. Responses to inhaled long-acting beta-agonist and corticosteroid according to COPD subtype. *Respir Med.* 2010;104:542-9.
15. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluna JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:86-98.
16. Maltais F, Singh S, Donald AC, et al. Effects of a combination of umecclidinium/ vilanterol on exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease: two randomized, double-blind clinical trials. *Thorax.* 2014;8:169-81.
17. Айсанов З.Р., Авдеев С.Н., Архипов В.В., Белевский А.С., Лещенко И.В., Овчаренко С.И., Шмелев Е.И., Чучалин А.Г. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению ХОБЛ: алгоритм принятия клинических решений. *Пульмонология.* 2017;27(1):13-20 [Aisanov ZR, Avdeev SN, Arkhipov VV, Belevskiy AS, Leshchenko SI, Ovcharenko SI, Shmelev EI, Chuchalin AG National clinical guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a clinical decision making algorithm. *Pulmonology.* 2017;27(1):13-20 (In Russ.)].
18. Sharafkhaneh A, Altan AE, Colice GL, et al. A simple rule to identify patients with chronic obstructive pulmonary disease who may need treatment reevaluation. *Respir Med.* 2014;108:1310-20.
19. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Новые перспективы в лечении хронической обструктивной болезни легких: в фокусе – аclidиния бромид. *Пульмонология.* 2015;25(6):725-35 [Avdeev SN, Trushenko NV. New perspectives in therapy of chronic obstructive pulmonary disease: revolving around acclidinium bromide. *Pulmonology.* 2015;25(6):725-35 (In Russ.)].
20. Milara J, Gabarda E, Gavalda A, et al. An assessment of the functional profile of acclidinium in human bronchi and left atria. *Eur Respir J.* 2011;38:859.
21. Rogliani P, Calzetta L, Ora J, et al. Pharmacological assessment of the onset of action of acclidinium and glycopyrronium versus tiotropium in COPD patients and human isolated bronchi. *Eur J Pharmacol.* 2015;761:383-90.
22. Gavalda A, Ramos I, Carcasona C, et al. The in vitro and in vivo profile of acclidinium bromide in comparison with glycopyrronium bromide. *Pulmonary Pharmacology & Therapeutics.* 2014;28:114-21.
23. Lopez-Campos JL, Calero C, Lopez-Ramirez C, et al. Patient-reported outcomes and considerations in the management of COPD: focus on acclidinium. *Patient Preference and Adherence.* 2015;9:95-104.
24. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, et al. ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of 12-week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD.* 2012;9:90-101.
25. Jones PW, Singh D, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the AT-TAIN study. *Eur Respir J.* 2012;40:830-36.
26. Ni H, Soe Z, Moe S. Acclidinium bromide for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;19:9:CD010509.
27. Verkindre C, Fukuchi Y, Flemma A, et al. Sustained 24-h efficacy of NVA237, a once-daily long-acting muscarinic antagonists, in COPD patients. *Respir Med.* 2010;104:1482-9.
28. Watz H, Beeh KM, Magnussen H, et al. Effect of acclidinium bromide on static lung function and hyperinflation in patients with moderate to severe COPD. *Eur Respir J.* 2013;42:4633.
29. Campbell M, Eliraz A, Johansson G, et al. Formoterol for maintenance and as-needed treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005;99:1511-20.
30. Cote C, Pearle JL, Sharafkhaneh A, Spangenthal S. Faster onset of action of formoterol versus salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized study. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:44-9.
31. Derom E, Strandgärden K, Schelfhout V, Borgström L, Pauwels R. Lung deposition and efficacy of inhaled formoterol in patients with moderate to severe COPD. *Respir Med.* 2007;101:1931-41.
32. D'Urzo AD, Rennard SI, Kerwin EM, et al. Efficacy and safety of fixed-dose combinations of acclidinium bromide/ formoterol fumarate: the 24-week, randomized, placebo-controlled AUGMENT COPD study. *Respir Res.* 2014;15:123.
33. Efficacy, safety and tolerability of acclidinium bromide/formoterol fumarate compared with formoterol fumarate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (LAC). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01437397>
34. Singh D, Jones PW, Bateman ED, et al. Efficacy and safety of acclidinium bromide/ formoterol fumarate fixed-dose combinations compared with individual components and placebo in patients with COPD (ACLIFORM-COPD): a multicentre, randomised study. *BMC Pulm Med.* 2014;14:178.
35. Авдеев С.Н. Схемы терапии Беродуалом при хронической обструктивной болезни легких: при развитии обострений и в стабильный период. *Практическая пульмонология.* 2014;3:20-5 [Avdeev SN. Scheme of therapy with Berodual for stable chronic obstructive pulmonary disease and exacerbations. *Practical pulmonology.* 2014;3:20-5 (In Russ.)].
36. Watz H, Troosters T, Beeh KM, Garcia-Aymerich J, Paggiaro P, Molins E, Notari M, Zapata A, Jarreta D, Gil EG. ACTIVATE: the effect of acclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J COPD.* 2017;12:2545-58.
37. Jones PW, Beeh KM, Chapman KR, et al. Minimal clinically important differences in pharmacological trials. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:250-5.
38. Agusti A, Hedner J, Marin JM, et al. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev.* 2011;20:183-94.
39. Kim YJ, Lee BK, Jung CY, et al. Patient's perception of symptoms related to morning activity in chronic obstructive pulmonary disease: the SYMBOL Study. *Korean J Intern Med.* 2012;27:426-35.
40. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respir Res.* 2013;14:112.
41. Lange P, Marott JL, Vestbo J, Nordestgaard BG. Prevalence of night-time dyspnoea in COPD and its implications for prognosis. *Eur Respir J.* 2014;43:1590-8.
42. Price D, Small M, Milligan G, et al. Impact of night-time symptoms in COPD: a real-world study in five European countries. *Int J COPD.* 2013;8:595-603.
43. Miravittles M, Chapman KR, Chuecos F, Ribera A, Gil EG. The efficacy of acclidinium/formoterol on lung function and symptoms in patients with COPD categorized by symptom status: a pooled analysis. *Int J COPD.* 2016;11:2041-53.
44. Waschki B, Spruit MA, Watz H, et al. Physical activity monitoring in COPD: compliance and associations with clinical characteristics in a multicenter study. *Respir Med.* 2012;106:522-30.
45. Demeyer H, Louvaris Z, Frei A, et al. Physical activity is increased by a 12-week semiautomated telecoaching programme in patients with COPD: a multicentre randomised controlled trial. *Thorax.* 2017;72:415-23.
46. Donaire-Gonzalez D, Gimeno-Santos E, Balcells E, et al. Benefits of physical activity on COPD hospitalisation depend on intensity. *Eur Respir J.* 2015;46:1281-9.
47. Waschki B, Kirsten AM, Holz O, et al. Disease progression and changes in physical activity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192:295-306.
48. Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest.* 2011;140:331-42.
49. Troosters T, van der Molen T, Polkey M, et al. Improving physical activity in COPD: towards a new paradigm. *Respir Res.* 2013;14:115.
50. Demeyer H, Burtin C, Hornikx M, et al. The minimal important difference in physical activity in patients with COPD. *PLoS One.* 2016;11:e0154587.
51. Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M et al. Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur Respir J.* 2016;48:1030-9.
52. Medic G, Lindner L, van der Weijden M, Karabis A. Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus tiotropium in COPD: results of an indirect treatment comparison. *Adv Ther.* 2016;33:379-99.
53. Make B. Safety and tolerability of fixed-dose combination acclidinium bromide/formoterol fumarate: results of two 6-month studies in patients with moderate to severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189:A6009.

54. Donohue JF, Soong W, et al. Lung function and safety of aclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination: results of a 1-year trial in patients with COPD. *Respir Med.* 2016;116:41-8.
55. Jones P.W. Clinical potential of aclidinium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J COPD.* 2015;10:677-87.
56. Kruger P, Ehrlein B, Zier M, Greguletz R. Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI). *Eur Resp J.* 2014;44:Suppl 58.
57. Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G. Lung deposition of aclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration.* 2009;78:322-8.
58. 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.
59. Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, et al. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med.* 2009;103:1832-7.
60. Chrystyn H, Niederlaender C. The Genuair inhaler: a novel, multidose dry powder inhaler. *Int J Clin Pract.* 2012;66(3):309-17.
61. 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;109:616-24.
62. Leidy NK, Wilcox TK, Jones PW, 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;183:323-9.
63. van der Palen J, Ginko T, Kroker A. Et al. Preference, satisfaction and errors with two dry powder inhalers in patients with COPD. *Expert Opin Drug Deliv.* 2013;10:1023-31.

Поступила 09.11.2018