ФИКСИРОВАННАЯ КОМБИНАЦИЯ АДРЕНОМИМЕТИКА И ХОЛИНО- БЛОКАТОРА 12-ЧАСОВОГО ДЕЙСТВИЯ В НОВОМ УСТРОЙСТВЕ ДОСТАВКИ:

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Представлен аналитический обзор применения аклидиния, формотерола и сочетания «формотерол/аклидиний» при ХОБЛ при доставке фиксированной комбинации посредством дозирующего порошкового ингалятора Дженоуэйр®. Отмечено, что двойная бронходилатация с 12-часовым эффектом имеет свои преимущества, состоящие в быстрой элиминации препаратов с минимальными системными эффектами, значительным влиянием на одышку и скоростные показатели выдоха, в рентабельности применения данного препарата. Доказано, что Дженоуэйр® является новым удобным, простым в использовании в любом возрасте порошковым ингалятором с информативным механизмом обратной связи. Все это делает новую фиксированную комбинацию бронхолитиков в инновационном устройстве перспективным средством базисной терапии ХОБЛ.

Ключевые слова: ХОБЛ, двойная бронходилатация, аклидиния бромид, формотерол, Дженоуэйр.

A.A. VIZEL, I.Yu. VIZEL

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of Russia

12-HOUR FIXED-DOSE COMBINATION OF ANDRENERGIC AGONIST AND CHOLINERGIC ANTAGONIST IN A NEW ADMINISTRATION DEVICE: ANALYTICAL REVIEW

The article presents an analytical review of the use of aclidinium, formoterol, and combination of aclidinium and formoterol to treat chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using a metered-dose dry powder inhaler Genuair® to administer a fixed-dose combination. It is noted that twelve hours' double bronchodilating effect has some advantages including the rapid elimination of drugs having minimal systemic effects, significant effect on dyspnoea and exhalation rates, profitability of using this drug. It is proven that Genuair® is a new, patient-friendly, easy to administer at any age powder inhaler with an informative feedback mechanism. All this makes it possible to consider a new fixed-dose combination of bronchodilators in the innovative device to be a promising basic therapy for COPD.

Keywords: COPD, double bronchodilation, aclidinium, formoterol, Genuair.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) остается заболеванием, полный контроль над которым не достигнут. В настоящее время глобальная инициатива по ХОБЛ GOLD позиционирует двойную бронходилатацию длительного действия как одну из основных стратегий базисной терапии [1]. Эта позиция включена в национальные клинические рекомендации [2]. В 2016 г. итальянские исследователи отмечали, что современные руководства по ХОБЛ рекомендуют широкое использование бронхолитиков, включая длительно действующие β_2 -адреномиметики (ДДБА) и длительно действующие антихолинергики (ДДАХ), тогда как ИГКС рекомендованы только при тяжелом течении болезни и частых обострениях. ДДБА-/ДДАХ-комбинации показаны, если один бронхолитик недостаточен для достижения контроля над ХОБЛ. Существующие комбинации ДДБА/ДДАХ делятся по частоте применения на однократные и двукратные на основании 12-часовой или 24-часовой длительности действия: 2 раза в день – аклидиний/формотерол, 1 или 2 раза в день – гликопирроний/инда-

катерол, 1 раз в день – умеклидиний/вилантерол и тиотропий/олодатерол. Фиксированная комбинация «аклидиний/формотерол (А/Ф)», представленная компанией «Алмиралл», была одобрена Европейским медицинским агентством в 2014 году. Она включает в себя новый ДДАХ – аклидиния бромид, который обладает высокой селективностью к M_3 -мускариновым рецепторам и быстрым началом действия, и хорошо известный ДДБА – формотерол. Оба препарата рекомендованы к применению два раза в день. Фиксированная комбинация «аклидиний 400 мкг/формотерол 12 мкг» в 11 рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), проведенных в 29 странах, приводила к быстрой и устойчивой бронходилатации, которая была более выражена, чем при терапии монокомпонентами. Фиксированная комбинация обеспечивала достоверное уменьшение одышки и улучшение состояния здоровья в сравнении с плацебо, а также снижение частоты использования препаратов по требованию. Частота нежелательных реакций была низкой и сопоставимой с плацебо. Полученные данные

позволили считать фиксированную комбинацию А/Ф новым вариантом лечения больных ХОБЛ. Необходимость ингалировать препарат 2 раза в день можно было бы рассматривать как недостаток в сравнении с однократным применением ДДБА/ДДАХ, но явным преимуществом этой комбинации явилось достоверное уменьшение одышки за счет быстрого начала действия. Простота применения и удовлетворенность от использования ингалятора Джетуэйр® способствовала высокой приверженности этому виду терапии [3].

Целью данного обзора был анализ работ, посвященных данной фиксированной комбинации бронхолитиков длительного действия. Прежде всего остановимся на каждом из компонентов.

Формотерол был запатентован в 1972 г. Yamanouchi Pharmaceutical Co (Япония), первые публикации об этом бронхолитике в PubMed относятся к 1980–1981 гг. (Япония). Достаточно давно было доказано, что формотерол обладает столь же сильным и быстрым бронходилатационным действием, как β_2 -адреномиметики короткого действия. Результаты сравнительного исследования, проведенного в Канаде более четверти века тому назад, показали, что острый бронхолитический эффект альбутерола (сальбутамол) и формотерола на 15-й мин (+21 и +18% соответственно) и через час (+20 и +18% соответственно) не различался, тогда как длительность бронходилатации у альбутерола была $3,0 \pm 1,7$ часа, а у формотерола – $8,0 \pm 3,4$ часа ($p = 0,0001$) [4]. В настоящее время этот селективный β_2 -адреномиметик 12-часового действия представлен в клинической практике как в виде монопрепарата с доставкой через ДАИ и ДПИ, так и в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами: будесонидом, беклометазоном, мометазоном. В комбинации с антихолинергическими бронхолитиками формотерол представлен в комбинациях с аклидинием и гликопирронием.

Аклидиния бромид – относительно новый антихолинергический препарат 12-часового действия, был одобрен для использования в странах Евросоюза в июле 2012 г., в Германии он появился в клинической практике в октябре 2012 г., а в Италии – в мае 2013-го. РКИ первой и второй фазы были опубликованы в 2007 г., в 2009 г. вышла работа, посвященная разработке и созданию аклидиния [5], и первая важная работа, в которой были описаны предклинические стадии изучения препарата [6]. Более 6 000 больных ХОБЛ были включены в проведенные РКИ аклидиния при ХОБЛ (ACCORD COPD I, ACCORD COPD II, ATTAIN и LAS40 – эффективность и безопасность в сравнении с плацебо, LAS39 – в сравнении с тиотропием). В рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании IIIb фазы был изучен 24-часовой бронхолитический эффект 400 мкг аклидиния бромида 2 р/сут, 18 мкг тиотропия 1 р/сут утром и плацебо в течение 6 недель. Первичной контрольной точкой была площадь под кривой отклонения ОФВ₁ от исходной точки в течение 24 часов после ингаляции (площадь под кривой ОФВ₁ AUC₀₋₂₄) на 6-й неделе. Было рандомизировано 414 больных (ОФВ₁ 1,63 л, 55,8% от должного). В сравнении с плацебо ОФВ₁ AUC₀₋₂₄ и ОФВ₁ AUC₁₂₋₂₄ на 6-й

неделе к достоверному улучшению относительно исходной точки приводили как аклидиний ($\Delta = 150$ и 160 мл соответственно; $p < 0,0001$), так и тиотропий ($\Delta = 140$ и 123 мл соответственно; $p < 0,0001$). На 6-й неделе влияние на количество баллов вопросника респираторных симптомов E-RS было выше у аклидиния ($p < 0,0001$), чем у тиотропия ($p < 0,05$), в сравнении с плацебо. Только аклидиний достоверно уменьшал тяжесть кашля, возникающего рано утром, свисты в легких, одышку и отхождение мокроты при сопоставлении с плацебо ($p < 0,05$). Частота нежелательных явлений (28%) была сходной при обоих режимах терапии. Частота антихолинергических нежелательных явлений – всего (<1,5%) или серьезных по значимости (<3%) – встретилась с равной частотой в обеих группах. Был сделан вывод о том, что аклидиний обеспечивает достоверную 24-часовую бронходилатацию в сравнении с плацебо начиная с первого дня лечения, сопоставимую с эффектом тиотропия спустя 6 недель. Влияние на симптомы ХОБЛ у аклидиния было сильнее, чем у тиотропия. Переносимость аклидиния бромида была хорошей [7]. В объединенный анализ пяти РКИ III фазы, длившихся 3–6 месяцев, в которых проводилась оценка влияния аклидиния бромида на обострения ХОБЛ, был включен 2521 больной, который получал либо аклидиний 400 мкг 2 раза в сутки, либо плацебо. Пациенты были стратифицированы по группам А, В, С, D согласно GOLD-2011. Среди получавших аклидиний доля больных с одним и более обострением в году уменьшилась по сравнению с плацебо на 12,5% среди всех и на 10,9% – при среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ, отношение шансов развития обострения при лечении аклидинием достоверно снижалось (ОШ = 0,78, $p = 0,039$). Более того, аклидиний снижал частоту обострений в сравнении с плацебо (при любой тяжести ОШ = 0,79, $p = 0,026$). Время до следующего обострения вне зависимости от тяжести снижалось в сравнении с плацебо (отношение рисков = 0,79, $p = 0,026$). Влияние аклидиния на обострения в сравнении с плацебо было сильнее у больных в группах GOLD В и D, но остальные больные (А и С) составляли только 10,7%. Проведенный анализ показал, что ингаляции аклидиния в дозе 400 мкг 2 раза в сутки снижали частоту обострений у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо, и этот эффект был более выражен у больных с большими симптомами [8].

Проведенный анализ показал, что ингаляции аклидиния в дозе 400 мкг 2 раза в сутки снижали частоту обострений у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо, и этот эффект был более выражен у больных с большими симптомами

Весьма информативно сравнение *in vitro* фармакологического профиля имеющихся в клинической практике антихолинергических бронхолитиков длительного действия (тиотропия, умеклидиния, аклидиния и гликопиррония) и их сопоставление с ипратропием при едином экспериментальном подходе. В работе было использовано

560 человеческих бронхиальных колец для оценки силы этих антагонистов, начала и продолжительности действия по подавлению контрактильного ответа на электрическую стимуляцию. Была также оценена сила антагонистов по их кумулятивной кривой «концентрация – сокращение» в ответ на ацетилхолин и карбахолин. Начало и продолжительность действия холиноблокаторов были зависимыми от дозы. Субмаксимальные, равные по силе действия концентрации, начало действия этих антагонистов имели равный порядок величин. Однако длительность действия отличалась значительно. После отмывки ингибирующая активность ипратропия быстро снижалась (в пределах 30–90 мин). В отличие от ипратропия, все ДДАХ вели себя как непреодолимые антагонисты и приводили к подавлению максимального ответа как на ацетилхолин, так и на карбахолин. Выявленные различия в фармакологическом профиле действия ДДАХ на бронхи человека *in vitro* обосновывали рациональность различных рекомендаций в отношении суточной дозы и кратности применения для каждой из молекул [9]. Недавно был опубликован обзор, наиболее полно отражающий путь создания аклидиния и доказательную базу его применения. Аклидиния бромид был представлен как терапевтическая альтернатива тиотропия бромида с сопоставимой эффективностью и безопасностью. Аклидиний проявил высокую аффинность к M_3 -рецепторам и ограниченный, но достоверный антагонизм к M_2 -рецепторам. Его преимуществом был быстрый метаболизм, снижающий вероятность развития системных антихолинергических эффектов [10].

Таким образом, аклидиний имеет достаточную доказательную базу своей эффективности и безопасности, что стало предпосылкой для его последующего применения в сочетании с формотеролом, хорошо проверенным не только в РКИ, но и в условиях реальной клинической практики.

Аклидиний имеет достаточную доказательную базу своей эффективности и безопасности, что стало предпосылкой для его последующего применения в сочетании с формотеролом, хорошо проверенным не только в РКИ, но и в условиях реальной клинической практики

Сравнение А/Ф с монотерапией компонентами проводилось в объединенных анализах результатов РКИ ACLIFORM и AUGMENT, которые включали в себя данные 3 394 больных ХОБЛ (средний возраст 63,5 года, 60,5% мужчин) и были 24-недельными, рандомизированными, двойными слепыми исследованиями III фазы, в которых оценивали применение А/Ф 2 раза в день. На 24-й неделе наблюдения А/Ф через час после ингаляции улучшал ОФВ₁ достоверно сильнее плацебо ($p < 0,001$) и сильнее, чем формотерол и аклидиний по отдельности ($p < 0,05$). А/Ф улучшал конечные значения (измеренные перед следующей ингаляцией) ОФВ₁ в сравнении с плацебо ($p < 0,05$) и с формотеролом ($p < 0,05$); и это улучшение относительно исходных величин было более выраженным у больных с наличием симптомов и достоверным в сравнении с

аклидинием ($p < 0,05$). А/Ф уменьшал одышку, ранние утренние симптомы и ограничение физической активности в сравнении с плацебо у больных как с небольшими, так и с выраженными симптомами ($p < 0,001$). У пациентов с более выраженными симптомами А/Ф улучшал также баллы вопросника респираторных симптомов E-RS и уменьшал тяжесть ночных симптомов относительно исходного уровня в сравнении с плацебо и с терапией монокомпонентами ($p < 0,05$). А/Ф уменьшал частоту среднетяжелых и тяжелых обострений в сравнении с плацебо у больных с выраженными симптомами. Эта фиксированная комбинация также достоверно снижала индекс транзиторной одышки в сравнении как с плацебо, так и монотерапией каждым из препаратов [11, 12]. Оценка рентабельности применения этой комбинации в сравнении с монотерапией аклидинием в дозе 400 мкг была также основана на РКИ ACLIFORM и AUGMENT. Вероятность того, что эта комбинация рентабельнее монотерапии аклидинием, составляла 79%. Был сделан вывод о том, что фиксированная комбинация «аклидиний/формотерол 400/12 мкг» может считаться рентабельным вариантом лечения в сравнении с монотерапией аклидинием у больных ХОБЛ среднетяжелого течения [13]. Еще один объединенный анализ результатов РКИ ACLIFORM и AUGMENT был направлен на «клинически значимое ухудшение» (КЗУ) – композитную конечную точку, оценивающую ухудшение ключевых клинических признаков ХОБЛ, прежде всего функции легких, исходов, сообщаемых пациентом, и обострений. Был проведен объединенный анализ влияния этой комбинации на клинически значимое ухудшение у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ в сравнении с плацебо и монотерапией. Первое КЗУ определяли как появление среднетяжелого/тяжелого обострения или ухудшение от исходного состояния по одному или более критериям: снижение конечного ОФВ₁ на 100 мл или более, транзиторного индекса одышки на 1 единицу и более или рост на 4 балла и более по респираторному вопроснику Святого Георгия. «Постоянное» КЗУ определяли как ухудшение, сохранявшееся на всех последующих визитах – от начала до 24-й недели, или развитие среднетяжелого/тяжелого обострения в любое время. Ухудшение оценивали на трех визитах (4, 12 и 24-я неделя), а конечный ОФВ₁ – на 1-й и 18-й неделе. Анализ показал, что А/Ф 400/12 мкг снижал риск первого клинически значимого ухудшения на 45% в сравнении с плацебо (ОР 0,55, $p < 0,001$), на 18% в сравнении с формотеролом 12 мкг (ОР 0,82, $p < 0,01$) и на 15% в сравнении с аклидинием 400 мкг. Аналогично А/Ф уменьшал риск постоянного клинически значимого ухудшения на 48% по сравнению с плацебо и на 22% по сравнению с формотеролом 12 мкг. А/Ф 400/12 мкг снижал риск первого или постоянного ухудшения для всех четырех компонентов в сравнении с плацебо. Был сделан вывод о том, что А/Ф 200/12 мкг может обеспечивать большую стабильность состояния дыхательных путей и меньше обострений или ухудшений функции легких, состояния здоровья или одышки в сравнении с плацебо или монотерапией компонентами [14].

В Италии был проведен метаанализ результатов исследований из базы данных сайта ClinicalTrials.gov, посвященных оценке безопасности применения ДДБА/ДДАХ в сравнении с монокомпонентами в отношении нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС) у больных ХОБЛ. В целом фиксированные комбинации ДДБА/ДДАХ не увеличивали риска развития нежелательных явлений со стороны ССС у больных ХОБЛ в сравнении с монокомпонентами. Однако сетевой метаанализ показал, что аклидиний/формотерол 400/12 мкг и тиотропий/олодатерол 5/5 мкг были самыми безопасными, за которыми следовал умеклидиний/вилантерол 62,5/25 мкг. Ни одна из комбинаций бронхолитиков не влияла негативно на смертность. В целом метаанализ показал высокую безопасность всех фиксированных комбинаций бронхолитиков в отношении событий со стороны ССС у больных ХОБЛ. Более точные данные в отношении риска влияния на ССС могут быть получены в наблюдательных постмаркетинговых исследованиях [15].

Сравнение с ДДБА/ДДАХ проводилось в ограниченном числе исследований. В Испании было проведено исследование рентабельности двух фиксированных комбинаций ДДБА/ДДАХ: аклидиния/формотерола 400/12 мкг и тиотропия/олодатерола 5/5 мкг у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Оба варианта лечения имели сходные клинические исходы в течение 5-летнего периода, однако применение аклидиния/формотерола было дешевле на 332 € в сравнении с тиотропием/олодатеролом [16].

Сравнение с ИГКС/ДДБА было проведено в 24-недельном исследовании AFFIRM COPD (Acclidinium and Formoterol Findings in Respiratory Medicine COPD). В этом двойном слепом активно контролируемом исследовании были изучены рандомизированные (1:1) больные ХОБЛ, которые получали аклидиний/формотерол 400/12 мкг 2 раза в день через ДПИ Джэнуэйр® или салметерол/флутиказон в дозе 50/500 мкг 2 раза в день через ДПИ Аккухалер®. В исследование было включено 933 больных (средний возраст 63,4 года, 65,1% мужчин). А/Ф был сильнее салметерола/флутиказона в отношении пикового значения ОФВ₁ и не хуже в отношении транзитного индекса одышки. Состояние здоровья и снижение риска обострений были сходными в обеих группах. Оба вида лечения хорошо переносились, однако пневмония развивалась реже у получавших А/Ф. Был сделан вывод о том, что комбинация «аклидиний/формотерол» обладала достоверно большим бронхолитическим эффектом, чем «салметерол/флутиказон», при равной степени влияния на симптомы и снижение риска обострений. Оба типа лечения больные ХОБЛ переносили хорошо, но связанные с лечением нежелательные явления были реже у получавших двойной бронхолитик [17].

РКИ, оценивавшие аклидиний/формотерол, на начальной и последующих стадиях. Систематический анализ литературы по состоянию на март 2014 г. показал, что А/Ф по влиянию на ОФВ₁ был более активен, чем тиотропий, при среднем различии изменений от исходных в 143 мл для пиковых значений и в 26 мл для конечных значений. Тот же

обзор показал, что А/Ф можно считать более эффективным в отношении транзитного индекса одышки. По влиянию на качество жизни на основании данных вопросника госпиталя Святого Георгия препараты имели сопоставимый профиль безопасности [18]. Исследование IV фазы ACTIVATE было 8-недельным, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым (NCT02424344); в нем была проведена оценка влияния ингаляций аклидиния/формотерола 400/12 мкг (А/Ф) два раза в день на легочную гиперинфляцию, физическую работоспособность и активность у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Больные получали А/Ф (n = 134) или плацебо (n = 133) (1:1) через ДПИ Джэнуэйр® (Genuair™/Pressair®) в течение 8 недель.

Сетевой метаанализ показал, что аклидиний/формотерол 400/12 мкг и тиотропий/олодатерол 5/5 мкг были самыми безопасными, за которыми следовал умеклидиний/вилантерол 62,5/25 мкг

В период с 5-й по 8-ю неделю ко всем больным было применено поведенческое вмешательство – ежедневный контроль над достижением целевой физической активности (должное число шагов, ежедневная и еженедельная связь с пациентом). Первичной конечной точкой исследования было конечное (trough, измеренное перед очередной ингаляцией препарата) значение функциональной остаточной емкости (ФОЕ) легких на 4-й неделе. Время выносливости при физической нагрузке и физической активности оценивали на 4-й неделе (только фармакотерапия) и на 8-й неделе (8 недель фармакотерапии и 4 недели физической активности). Другие конечные точки включали в себя ФОЕ после дозирования препарата, остаточный объем (ОО), емкость вдоха (ЕВ) в покое и во время нагрузки. Через 4 недели конечная ФОЕ улучшилась после А/Ф в сравнении с плацебо, но не достигла достоверности (125 мл; p = 0,0690). В то же время ФОЕ после дозы, ОО и ЕВ в покое улучшились достоверно в сравнении с плацебо (во всех случаях p < 0,0001). А/Ф достоверно улучшил время выносливости и ЕВ во время нагрузки в сравнении с плацебо на 4-й неделе (p < 0,01 и p < 0,0001 соответственно) и на 8-й неделе (p < 0,05 и p < 0,0001 соответственно). А/Ф позволил достичь большего числа шагов в день (p < 0,01) при меньшем количестве неактивных пациентов (p < 0,0001) на 4-й неделе в сравнении с плацебо. После поведенческого вмешательства А/Ф поддерживала улучшение физической активности на 8-й неделе, и это улучшение было незначимо в сравнении с плацебо. Иначе говоря, в группе плацебо увеличение физической активности улучшало количество шагов, проходимых больным в сутки, а сочетание фармакотерапии и поведенческого вмешательства у получавших в первые 4 месяца А/Ф не давало дополнительного эффекта: повышенное фармакотерапией число шагов сохранялось. Исследование ACTIVATE показало, что фиксированная комбинация «аклидиний/формотерол», доставляемая через ДПИ Джэнуэйр®, при сравнении с

плацебо уменьшала легочную гиперинфляцию, повышала способность выполнять физическую нагрузку и физическую активность [19].

В последние годы особое место в ингаляционной терапии отводится средствам доставки. В связи с этим особое внимание мы уделили исследованиям свойств нового ДПИ.

Фиксированная комбинация аклидиния и формотерола при применении 2 раза в сутки обеспечивает устойчивую бронходилатацию и улучшение качества жизни, является рентабельным способом лечения больных ХОБЛ, а устройство Джентуэйр® является новым удобным, простым в использовании в любом возрасте порошковым ингалятором с информативным механизмом обратной связи

Особенности ДПИ Джентуэйр®. Для доставки А/Ф был выбран ДПИ нового поколения, который хорошо зарекомендовал себя при монотерапии аклидинием. Джентуэйр® был разработан в Испании (Genuair®, Almirall SA, Spain) как активируемое вдохом многодозное устройство для достижения надежной и эффективной доставки сухого порошка ингалируемых препаратов [20]. Устройство было всесторонне изучено и одобрено в ряде стран Европы. В Германии было проведено исследование, целью которого была оценка характеристик инспираторного потока, проходящего через Джентуэйр®, у больных со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Был использован перекрестный дизайн с тремя периодами, в котором 48 больных были рандомизированы и вдыхали порошок плацебо через Джентуэйр®, ХандиХалер® А (медленный глубокий вдох, как указано в инструкции производителя) или ХандиХалер® Б (быстрая сильная ингаляция). Для каждого метода ингаляций проводилось по три измерения пикового инспираторного потока (ПИП). Наибольший пиковый и средний ПИП из трех попыток был достигнут при их генерации через Джентуэйр®. Более того, 97% ингаляций через Джентуэйр® были успешными (активировали триггер внутреннего механизма) или оптимальными (пиковый поток ≥ 45 л/мин). Наибольший и средний ПИП, сгенерированные через ДПИ ХандиХалер® А и ХандиХалер® Б, были достоверно ниже, чем сгенерированные через ДПИ Джентуэйр®. Авторы сделали вывод о том, что больные со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ были способны генерировать достаточный инспираторный поток воздуха при использовании ДПИ Джентуэйр® для получения полной дозы и переключения механизма ингалятора [21]. В исследовании, представленном на Европейском респираторном конгрессе (Мюнхен-2014), оценили сопротивление устройств и его вариабельность у представленных в медицинской практике ДПИ для лечения ХОБЛ и БА. Падение давления и соответствующую объемную скорость измеряли при определенном давлении или при постоянной скорости потока (0–100 л/мин) с помощью тест-системы, включавшей рас-

ходомер (флоуметр), датчик перепада давления, подсоединенной к трубке для отбора проб, клапан контроля потока и вакуумный насос. Авторы отметили низкую вариабельность аэродинамических характеристик и среднее сопротивление инспираторному потоку ДПИ Джентуэйр®, постоянство и эффективность образования мелких частиц и снижение потерь дозы, оседающей в верхних дыхательных путях [22].

В Великобритании было проведено исследование легочной депозиции и региональное распределение аклидиния, доставленного в легкие с помощью ДПИ Джентуэйр®, у здоровых людей. Одна доза (200 мкг) аклидиния бромид, меченного изотопом (99m)Тс, была ингалирована из ДПИ при заданной пиковой инспираторной объемной скорости в 90 л/мин 12 здоровым мужчинам (18–63 года). Для количественной оценки распределения меченого препарата применяли гамма-сцинтиграфию. Во время ингаляций средняя инспираторная объемная скорость вдоха составляла 79 л/мин, 30% препарата достигали легких. Депозиция препарата была доказана во всех 6 изученных зонах легких, но наибольшая была в центральной зоне [23].

В Италии был проведен опрос среди пожилых больных для оценки пригодности у них использования устройства Джентуэйр® и их субъективной точки зрения на это устройство. Из 526 респондентов полностью ответили 438. После первой пробы использования этого ДПИ 90% пациентов посчитали устройство практичным и удобным, а 89% – простым в использовании. После второго теста, в котором больным была продемонстрирована правильная техника ингаляций, первый параметр увеличился до 93%, а второй остался на том же уровне, при этом не было различий в результатах между группами по возрасту, уровню образования, опыту применения ингаляторов и наличию артрита/артроза. Среднее время на объяснение техники ингаляции составило в среднем 1 мин 38 с, 70% респондентов было достаточно менее 2 мин, при этом не было различий в результатах между группами по возрасту, уровню образования, опыту применения ингаляторов и наличию артрита/артроза. Был сделан вывод о том, что ДПИ Джентуэйр® хорошо воспринимался и был прост в использовании в репрезентативной итальянской популяции в возрасте ≥ 65 лет [24].

В Испании 96 пульмонологов – экспертов по ХОБЛ в двух раундах Дельфийского исследования заполняли интернет-вопросник для оценки степени важности характеристик ингаляторов при их выборе для лечения больных ХОБЛ. Более 85% экспертов сошлись на том, что устройство обеспечивало высокую легочную депозицию препарата, возможность его применения при низких инспираторных потоках, отсутствие необходимости координации между вдохом и нажатием на устройство, создание точной и воспроизводимой дозы, легкость в обучении, обеспечение ощущения правильно проведенной ингаляции, наличие интуитивно используемого механизма и механизма безопасности, который бы предупреждал передозировку и обеспечивал бы снижение орофарингеальной депозиции (высокий уровень согласия). Ни одно из 16 сопоставлен-

ных устройств не обладало идеальными характеристиками. Преимуществами ДПИ Джениуэйр® эксперты назвали отсутствие необходимости в дополнительной координации при ингаляции, наличие счетчика доз и уверенность больного в том, что ингаляция проведена правильно [25].

В Канаде было проведено изучение техники ингаляций для устройств ХандиХалер®, Бризхалер®, Джениуэйр® и Респимат®, а также предпочтения больных в отношении трех последних недавно созданных устройств. Среди 98 больных, завершивших исследование, 57,1% правильно применяли ХандиХалер®. Не было различий в доле больных с адекватными ингаляциями из ДПИ Бризхалер® и Джениуэйр®, но частота правильного применения Респимата была на 62% ниже, чем при использовании Джениуэйра®. При начальной оценке устройств больные с равной частотой отдавали свои предпочтения каждому из новых ингаляторов, и не было взаимосвязи между предпочтениями больных и адекватной ингаляционной техникой. Авторы отметили, что появление новых ингаляторов предрасполагает к переоценке техники ингаляций и предпочтений больных [26].

Международное исследование REAL (The Real-life Experience and Accuracy of inhaLer use) состояло в опросе с помощью компьютеров и телефона, включавшем 23 вопроса по информации из реальной практики относительно правильного использования ингаляторов, техники ингаляций, компонентов устройств, приверженности, точности дозирования, обучения, правильного использования устройств, простоты исследования и факторов, влияющих на приверженность больных лечению при использовании применяющихся в клинической практике ингаляторов для лечения ХОБЛ. Все результаты были основаны на данных, полученных от пациентов. Опрос был проведен в январе-феврале 2016 г. Среди 764 опрошенных больных ХОБЛ от среднего до крайне тяжелого течения 186 использовали Бризхалер®, 191 – Эллипту®, 194 – Джениуэйр®, 201 – Респимат®, возраст составил $56,0 \pm 9,8$ года. Исследование выявило важные для клинической практики факторы. Так, контроль за приверженностью к лечению должен быть строже у молодых пациентов, тогда как старшие имеют более высокое терапевтическое сотрудничество. Парадоксально, что все попытки улучшить технику ингаляций с помощью видеоматериалов, иллюстративных брошюр были менее эффективны, чем личное обучение медработником пациента (83% против 58%).

Джениуэйр® был разработан в Испании (Genuair®, Almirall SA, Spain) как активируемое вдохом многодозное устройство для достижения надежной и эффективной доставки сухого порошка ингалируемых препаратов

Важным фактором эффективности и безопасности ингаляционной терапии является уверенность больного в том, что он получил отмеренную дозу препарата. При применении ДПИ Джениуэйр® 84% больных были уверены, что ингаляция прошла успешно. Важность этого момента

состоит в том, что если больной не уверен в успешном вдохе вещества, то он начинает делать повторные ингаляции и допускает передозировку. Авторы работы сделали вывод о том, что модифицируемыми факторами, на которые могут воздействовать работники здравоохранения, являются обучение правильному использованию ингаляторов, выбор метода обучения, контроль техники ингаляций на последующих визитах и выбор устройства [27].

В Германии было проведено симуляционное изучение свойств 4 различных ингаляторов, применяемых при лечении ХОБЛ, по степени оседания вещества во рту и глотке по данным каскадного импактора и расчетной динамики потоков. В соответствии с идеализированной моделью гортани Альберта было смоделировано применение Респимата®, Бризхалера®, Джениуэйра® и Эллипты®. Смоделированная достигающая легких доза (СДЛД) была собрана с помощью фильтров или импактора следующего поколения в идеализированной модели гортани Альберта, и использован идеализированный паттерн дыхания больных ХОБЛ, соответствующий больным среднетяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. СДЛД для дыхательного паттерна, соответствующего среднетяжелой ХОБЛ, и для крайне тяжелой ХОБЛ для ДПИ Джениуэйр® была 32 и 42% [28]. Устройство Джениуэйр® включает в себя такие инновационные технологии, как активное создания отмеренной дозы при нажатии на клавишу, с невозможностью передозировки, чувствительный счетчик доз, циклонный дезагрегатор частиц, оптимизированный для доставки полной дозы во время ингаляции первых 2 л воздуха, наличие звукового контроля (щелчок) и цветового контроля (смена цвета окна с зеленого на красный), обеспечивающего уверенность больного в том, что отмеренная доза доставлена. После ингаляции последней дозы устройство блокируется, что исключает вдыхание из устройства без ингаляции активного вещества.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный анализ литературы показал, что фиксированная комбинация аclidиния и формотерола при применении 2 раза в сутки обеспечивает устойчивую бронходилатацию и улучшение качества жизни, является рентабельным способом лечения больных ХОБЛ, а устройство Джениуэйр® является новым удобным, простым в использовании в любом возрасте порошковым ингалятором с информативным механизмом обратной связи. Показаниями к назначению фиксированной комбинации аclidиния и формотерола (Дуаклир Джениуэйр®) являются вновь выявленные случаи ХОБЛ с частыми обострениями и наличием жалоб (то есть когда изначально показана двойная бронходилатация) либо ХОБЛ, при которой монотерапия бронхолитиками длительного действия не обеспечивает контроля над заболеванием. Все это делает новую фиксированную комбинацию бронхолитиков в инновационном устройстве перспективным средством базисной терапии ХОБЛ.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (GOLD): 2018 report, 2018: 123 p. www.coldcopd.org.
- Чучалин А.Г., Авдеев С.Н., Айсанов З.Р. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*, 2014, 24(3): 15–36. / Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*, 2014, 24 (3): 15–36.
- Incorvaia C, Montagni M, Makri E, Ridolo E. New combinations in the treatment of COPD: rationale for acclidinium-formoterol. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12: 209–215.
- Malo JL, Cartier A, Trudeau C, Ghezzi H, Gontovnick L. Formoterol, a new inhaled beta-2 adrenergic agonist, has a longer blocking effect than albuterol on hyperventilation-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 142(5): 1147–1152.
- Prat M, Fernández D, Buil MA et al. Discovery of novel quaternary ammonium derivatives of (3R)-quinuclidinol esters as potent and long-acting muscarinic antagonists with potential for minimal systemic exposure after inhaled administration: identification of (3R)-3-[[hydroxy(di-2-thienyl)ace. *J Med Chem*, 2009, 52(16): 5076–5092.
- Gavalda A, Miralpeix M, Ramos I et al. Characterization of acclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther*, 2009, 331(2): 740–751.
- Beier J, Kirsten AM, Mrúz R, Segarra R, Chuecos F, Caracta C, Gil EG. Efficacy and safety of acclidinium bromide compared with placebo and tiotropium in patients with moderate-to-severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Results from a 6-week, Randomized, Controlled Phase IIb Study. *COPD*, 2013, 10(4): 511–522.
- Wedzicha JA, Agusti A, Donaldson G, Chuecos F, Lamarca R, Garcia Gil E. Effect of acclidinium bromide on exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: A pooled analysis of five phase III, randomized, placebo-controlled studies. *COPD*, 2016, 13(6): 669–676.
- Naline E, Grassin Delyle S, Salvator H, Brollo M, Faisy C, Victoni T, Abrial C, Devillier P. Comparison of the in vitro pharmacological profiles of long-acting muscarinic antagonists in human bronchus. *Pulm Pharmacol Ther*, 2018, 49: 46–53.
- Malerba M, Radaeli A, Santini G, Morjaria J, Mores N, Mondino C, Macis G, Montuschi P. The discovery and development of acclidinium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Drug Discov*, 2018 Apr 4: 1–15. doi: 10.1080/17460441.2018.1455661.
- Bateman ED, Chapman KR, Singh D, D'Urzo AD, Molins E, Leselbaum A, Gil EG. Acclidinium bromide and formoterol fumarate as a fixed-dose combination in COPD: pooled analysis of symptoms and exacerbations from two six-month, multicentre, randomised studies (ACLIFORM and AUGMENT). *Respir Res*, 2015, 16: 92. doi: 10.1186/s12931-015-0250-2.
- 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 Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2016, 11: 2041–2053.
- Ramos M, Haughney J, Henry N, Lindner L, Lamotte M. Cost versus utility of acclidinium bromide 400 µg plus formoterol fumarate dihydrate 12 µg compared to acclidinium bromide 400 µg alone in the management of moderate-to-severe COPD. *Clinicoecon Outcomes Res*, 2016, 8: 445–456.
- Singh D, D'Urzo AD, Chuecos F, Muñoz A, Garcia Gil E. Reduction in clinically important deterioration in chronic obstructive pulmonary disease with acclidinium/formoterol. *Respir Res*, 2017, 18(1): 106.
- Rogliani P, Matera MG, Ora J, Cazzola M, Calzetta L. The impact of dual bronchodilation on cardiovascular serious adverse events and mortality in COPD: a quantitative synthesis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 3469–3485.
- Capel M, Mareque M, Álvarez CJ, Lindner L, Oyagüez I. Cost-Effectiveness of fixed-dose combinations therapies for chronic obstructive pulmonary disease treatment. *Clin Drug Investig*, 2018 Apr 13. doi: 10.1007/s40261-018-0646-0. [Epub ahead of print]
- Vogelmeier C, Paggiaro PL, Dorca J, Sliwinski P, Mallet M, Kirsten AM, Beier J, Seoane B, Segarra RM, Leselbaum A. Efficacy and safety of acclidinium/formoterol versus salmeterol/fluticasone: a phase 3 COPD study. *Eur Respir J*, 2016, 48(4): 1030–1039.
- 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(3): 379–399.
- Watz H, Troosters T, Beeh KM, Garcia-Aymerich J, Paggiaro P, Molins E, Notari M, Zapata A, Jarreta D, Garcia Gil E. ACTIVATE: the effect of acclidinium/formoterol on hyperinflation, exercise capacity, and physical activity in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 2545–2558.
- der Palen Jv. Genuair® in chronic obstructive pulmonary disease: a novel, user-friendly, multidose, dry-powder inhaler. *Ther Deliv*, 2014, 5(7): 795–806.
- Magnussen H, Watz H, Zimmermann I, Macht S, Greguletz R, Falques M, Jarreta D, Garcia Gil E. Peak inspiratory flow through the Genuair inhaler in patients with moderate or severe COPD. *Respir Med*, 2009, 103(12): 1832–1837.
- Krüger P, Ehrlein B, Zier M, Greguletz R. Inspiratory flow resistance of marketed dry powder inhalers (DPI). *European Respiratory Journal*, 2014, 44: 4635.
- Newman SP, Sutton DJ, Segarra R, Lamarca R, de Miquel G. Lung deposition of acclidinium bromide from Genuair, a multidose dry powder inhaler. *Respiration*, 2009, 78(3): 322–328.
- Blasi F, Canonica GW, Centanni S, Mereu C, Bernabei R, Paolisso G, Incalzi RA, Corsico A, Di Marco F, Milanese M, Pagano F, Santus P, Scichilone N, Sumberesi M, Braidò F, Baiardini I. Genuair® usability test: Results of a national public survey of the elderly. *COPD*, 2016, 13(3): 367–371.
- García-Río F, Soler-Cataluña JJ, Alcazar B, Viejo JL, Miravittles M. Requirements, strengths and weaknesses of inhaler devices for COPD patients from the expert prescribers' point of view: results of the EPOCA Delphi consensus. *COPD*, 2017, 14(6): 573–580.
- Bournival R, Coutu R, Goettel N, Yang CD, Cantin-Lafleur A, Lemieux C, Lévesque AM, Patenaude-Monette JF, Roy FO, Blais L, Arbour F, Fillion A, Beauchesne MF. Preferences and inhalation techniques for inhaler devices used by patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*, 2017 Dec 5. doi: 10.1089/jamp.2017.1409.
- Price D, Keininger DL, Viswanad B, Gasser M, Walda S, Gutzwiller FS. Factors associated with appropriate inhaler use in patients with COPD – lessons from the REAL survey. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2018, 13: 695–702.
- Ciciliani AM, Langguth P, Wachtel H. In vitro dose comparison of Respimat® inhaler with dry powder inhalers for COPD maintenance therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 1565–1577.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Визель Александр Андреевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России
Визель Ирина Юрьевна – д.м.н., доцент кафедры фтизиопульмонологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России

ХРОНИЧЕСКОЕ КУРЕНИЕ ЭЛЕКТРОННЫХ СИГАРЕТ ОКАЗЫВАЕТ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ЛЕГКИЕ

Ученые оценили воздействие хронического курения электронных сигарет на мерцательный эпителий. В исследовании приняли участие здоровые некурящие люди, курильщики сигарет и те, кто курит электронные сигареты. Всем участникам была проведена бронхоскопия, а также были получены образцы бронхиальной браш-биопсии и лаважа. Исследователи выявили, что дыхательные пути тех, кто курит электронные сигареты, являются рыхлыми и эритематозными. Около 300 белков экспрессируются иначе в эпителиальных клетках в образцах биопсии, полученных в дыхательных путях курильщиков табачных сигарет и электронных сигарет. При этом только 78 белков были изменены в обеих группах и 113 белков имели уникальные изменения у курильщиков электронных сигарет. У последних были повышены уровни муцина 5 AC (MUC5AC) и MUC4, а также цитохрома P450. Распыленные пропиленгликоль и растительный глицерин значительно повышают уровень белка MUC5AC в культурах эпителия дыхательных путей человека и мышей. Жидкости для электронных сигарет быстро проникают в клетки, и пропиленгликоль и растительный глицерин снижают мембранную текучесть и нарушают диффузию белков.