

ГЛИКОПИРРОНИЯ БРОМИД – НОВЫЙ ДЛИТЕЛЬНО ДЕЙСТВУЮЩИЙ АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ТЕРАПИИ ХОБЛ

Гликопирроний – новый антихолинэргический препарат с мощным, быстро наступающим бронходилатационным эффектом, предназначенный для лечения хронической обструктивной болезни легких. Гликопирроний выпускается в виде пудры в ингаляционном устройстве Бризхалер. В данном обзоре рассказывается о клинических исследованиях III фазы, в которых продемонстрировано эффективное влияние гликопиррония на легочную функцию, выраженность симптомов заболевания, переносимость больными физической нагрузки, частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ и качество жизни больных. Показана хорошая переносимость препарата, включая высокую кардиологическую безопасность при длительном применении.

Ключевые слова: гликопирроний, М-холинорецепторы, хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилатация, обострения, качество жизни, безопасность

■ СОВРЕМЕННАЯ ТЕРАПИЯ ХОБЛ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – прогрессирующее заболевание с не полностью обратимой бронхиальной обструкцией, возникающее под воздействием различных факторов, главным из которых является курение [1, 2]. По данным ряда недавно выполненных исследований, распространенность ХОБЛ в мире у людей старше 40 лет составляет 10,1% (11,8% у мужчин и 8,5% у женщин) [3]. ХОБЛ является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, это обусловлено не только широкой распространенностью заболевания, но и высоким риском серьезных осложнений, которые приводят к инвалидизации и смертности, в т. ч. среди трудоспособного населения [1, 2].

Современный уровень развития клинической медицины дает возможность эффективно воздействовать на течение ХОБЛ. Спектр лекарственных средств (ЛС), которые рекомендованы для длительной поддерживающей терапии ХОБЛ, включает: коротко- и длительно действующие бронходилататоры, ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС), комбинированные препараты (ИГКС/длительно действующие

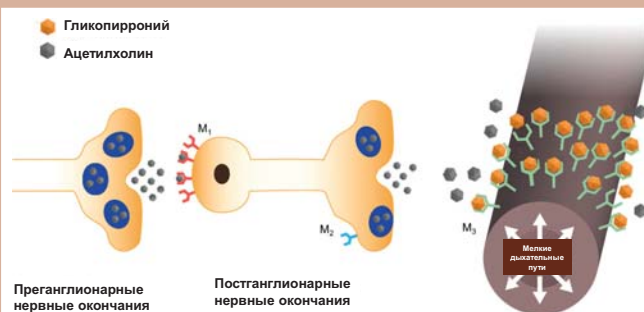
b₂-агонисты), ингибиторы фосфодиэстеразы-4 (рофлумиласт) и мукоактивные препараты (карбоцистеин и др.) [1]. Особое место среди ЛС, используемых для терапии стабильного периода ХОБЛ, занимают длительно действующие бронходилататоры (ДДБД). Согласно руководству GOLD, ДДБД более эффективны и удобны, чем коротко действующие бронходилататоры (КДБД) (уровень доказательности А) [1].

К длительно действующим бронходилататорам относятся длительно действующие антихолинэргические препараты (ДДАХП) и длительно действующие b₂-агонисты (ДДБА). И если в группу ДДБА входят несколько ЛС (формотерол, индакатерол), среди которых врач может выбрать препарат, наиболее подходящий конкретному пациенту по переносимости, форме доставки, удобству применения и стоимости, то единственным представителем ДДАХП до недавнего времени был тиотропия бромид [4]. Сегодня в арсенале российской клинической практики появился новый ДДАХП – гликопиррония бромид (Сибри, «Новартис»), которому и посвящен настоящий обзор.

■ ФАРМАКОКИНЕТИКА ГЛИКОПИРРОНИЯ

Гликопирроний – ингаляционный ДДАХП, предназначенный для лечения ХОБЛ. Бронхоконстрикция развивается при воздействии ацетилхолина на мускариновые (М) рецепторы [5, 6]. М-рецепторы находятся преимущественно на эффекторных клетках, получающих иннервацию от потанглионарных парасимпатических нервов. Известно как минимум пять субтипов мускариновых рецепторов, три из которых экспрессированы в легких человека [7, 8]. М₁-рецепторы находятся в перибронхиальных ганглиях, их стимуляция облегчает передачу сигнала от пресинаптических к постсинаптическим волокнам. М₂-рецепторы локализованы на потанглионарных нервных волокнах, помимо этого, М₂-рецепторы обнаружены в сердце, где они участвуют в регуляции сердечного ритма, атриовентрикулярной проводимости и сокращений сердечной мышцы. М₃-рецепторы представлены на клетках-эффекторах (гладкая мускулатура, секреторные клетки) (рис. 1).

Рисунок 1. Механизм действия гликопиррония [5]



Бронходилатационный эффект всех ДДАХП реализуется за счет блокирования M_1 - и M_3 -рецепторов. Таким образом, все ДДАХП несут риск нежелательных сердечно-сосудистых эффектов, в первую очередь тахикардии и аритмий.

Гликопирроний обладает значительно высокой селективностью к M_3 -, чем к M_2 -рецепторам (рис. 1), поэтому обладает гораздо меньшим влиянием на сердечно-сосудистую систему [5, 6]. Другой особенностью гликопиррония является быстрое начало действия: фармакодинамические исследования показали, что бронходилатационный эффект гликопиррония наступает уже через $6,1 \pm 2,1$ мин, что примерно в 5 раз быстрее, чем начало аналогичного действия тиотропия ($29,4 \pm 4,2$ мин) [9] (рис. 2).

При ингаляционном пути введения около половины (52%) ингаляционной дозы гликопиррония депонируется в легких, 4–7% проглатывается и абсорбируется в желудочно-кишечном тракте. Депонированная в легких доля препарата сохраняется там более 3 сут., медленно абсорбируясь в системный кровоток (период полувыведения $T_{1/2}$ составляет 80 ч, или около 3,5 дней). Именно это свойство гликопиррония обеспечивает стабильный пролонгированный бронходилатационный эффект, наблюдаемый при ингаляции 1 раз в сутки. В то же время препарат быстро выводится из системного кровотока (клиренс 44,9 л/ч). Это обуславливает хороший профиль безопасности гликопиррония при ежедневном долгосрочном применении [10]. При ингаляциях гликопиррония 1 раз в сутки в дозе 50 мкг либо 2 раза в сутки в дозе 25 мкг распределение препарата в легких и системном кровотоке одинаковое, т. е. обе дозы имеют сходный фармакокинетический профиль [10]. Бронходилатационный эффект при одно- или двукратном режиме ингаляций в течение суток тоже практически одинаковый [11]. В связи с этим компания-производитель выпустила дозировку, предназначенную для приема один раз в сутки.

ИНГАЛЯЦИОННОЕ УСТРОЙСТВО БРИЗХАЛЕР

Гликопирроний выпускается в виде пудры в ингаляционном устройстве Бризхалер (Breezhaler), знакомом российским врачам и пациентам по препарату Онбрез (индакатерол). Этот вид ингаляционного устройства обладает низким внутренним сопротивлением, поэтому не требует большой мощности вдоха во время ингаляции. Такие технические характеристики Бризхалера позволяют эффективно доставлять лекарство в дыхательные пути у больных любого возраста и с любой тяжестью заболевания, включая больных с тяжелой ХОБЛ и низкой легочной функцией. Так, больные с ХОБЛ среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения при ингаляции через Бризхалер делали вдох со скоростью 72 л/мин, а через ХандиХалер, используемый для

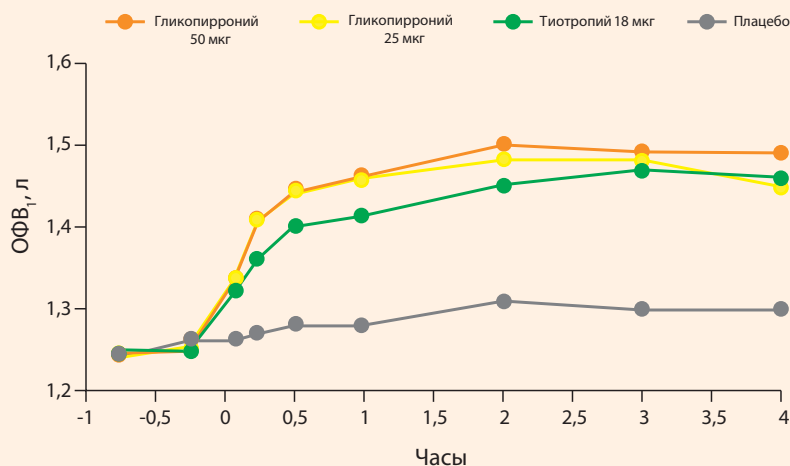
доставки тиотропия, – только 36 л/мин, при этом доля мелких частиц в генерируемом аэрозоле составила 27 и 10% соответственно. Это подтверждает факт более низкого внутреннего сопротивления Бризхалера по сравнению с ХандиХалером [12].

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИКОПИРРОНИЯ

Гликопирроний выпускается в капсулах для ингаляций с дозой 50 мкг, при этом в дыхательные пути доставляется 44 мкг препарата (доставленная доза). Препарат назначается 1 раз в день, обычно утром, что обеспечивает выраженный бронходилатационный эффект в течение всего дня [5, 6].

Изучение клинических эффектов и клинической безопасности гликопиррония проводилось в программе **GLOW** (GLycopyrronium bromide in COPD airWays), которая представляла собой серию рандомизированных плацебо-контролируемых двойных слепых клинических исследований III фазы у больных среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. В исследовании **GLOW I** оценивали эффективность, безопасность и переносимость лечения гликопирронием в дозе 50 мкг, ингалируемой однократно в сутки, в течение 26 нед., по сравнению с плацебо у 822 больных [13]. В исследовании **GLOW II** оценивали эффективность и безопасность гликопиррония в той же дозе в 52 нед. у 1 066 больных по сравнению с плацебо и с тиотропием в суточной дозе 18 мкг (который назначался открыто в качестве активного сравнения). В обоих исследованиях конечными показателями были легочные функциональные показатели ($ОФВ_1$), выраженность одышки (по шкале транзиторного индекса одышки – ТИО), качество жизни (по Респираторному опроснику госпиталя Святого Георгия – SGRQ), сроки наступления среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ и потребность в препаратах для быстрого устранения симптомов [14]. В исследовании **GLOW III** анализировали влияние гликопиррония на переносимость физических нагрузок больными среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ. Эффективность препарата оценивали по времени, в течение которого больные могли выполнять суб-

Рисунок 2. Сравнение скорости начала действия гликопиррония и тиотропия [7]

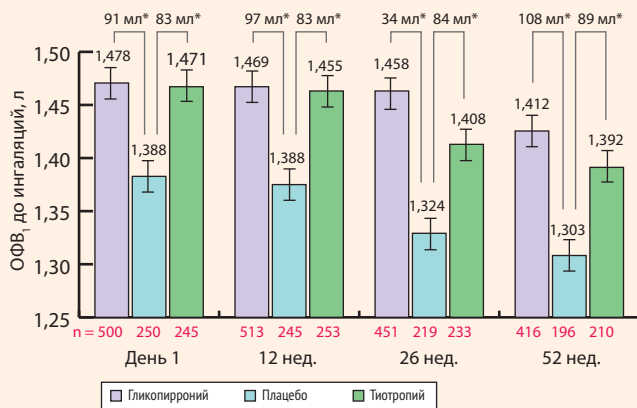


максимальную физическую нагрузку на велоэргометре, которая составляла 80% от максимальной, установленной во время предшествующего тестирования на велоэргометре с нагрузкой, возрастающей до максимально переносимой пациентом. В этом исследовании также измеряли инспираторную емкость (I_E), а одышку оценивали во время нагрузки по шкале Борга [15].

Влияние на легочную функцию

Через 12 нед. лечения гликопирронием ОФВ₁, измеренный утром до плановых ингаляций (т. н. through ОФВ₁), достоверно увеличился по сравнению с плацебо: на 108 мл в исследовании GLOW I [13] и на 97 мл в исследовании GLOW II [14], причем это увеличение было сходным с приростом ОФВ₁ на фоне терапии тиотропием (на 83 мл по сравнению с плацебо) [14]. В обоих исследованиях этот бронходилатационный эффект гликопиррония стойко сохранялся в течение всего последующего периода наблюдения за больными (рис. 3).

Рисунок 3. Динамика легочных функциональных показателей на фоне лечения гликопирронием и тиотропием [14]



В этих исследованиях быстрое начало бронходилатации, характерное для гликопиррония, получило клиническое подтверждение: уже через 5 мин после первой ингаляции ОФВ₁ достоверно увеличился на 87–93 мл, а через 15 мин – на 143–144 мл по сравнению с плацебо, в то время как первая ингаляция тиотропия привела к повышению ОФВ₁ через 5 и 15 мин на 45 и 78 мл соответственно по сравнению с плацебо [13, 14]. Такая разница в степени бронходилатации, вызванной гликопирронием и тиотропием, сохранялась в течение 4 ч после ингаляции (площадь под кривой ОФВ₁ в течение 4 ч составила $0,197 \pm 0,0095$ л в группе гликопиррония и $0,141 \pm 0,0109$ л в группе тиотропия с разницей между этими группами $0,056 \pm 0,0095$ л ($p < 0,001$)) [14].

Одышка

К концу 26-недельного лечения гликопирроний существенно уменьшил выраженность одышки: средний балл ТИО повысился на 1,84 в отличие от 0,80 балла в группе плацебо (чем выше балл, тем меньше одышка). Минимальная клини-

чески значимая разница (изменение, ощущаемое пациентом) для ТИО составляет 1 балл. Таким образом, уменьшение одышки на фоне терапии гликопирронием было клинически значимым для больных. Доля пациентов, у которых динамика ТИО превысила клинически значимый порог, составила 61,3% по сравнению с 48,3% в группе плацебо, т. е. увеличение ТИО на фоне лечения гликопирронием в 1,7 раза превысило увеличение ТИО на фоне плацебо (отношение шансов OR 1,74, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,25–2,42) (рис. 4, А) [13]. Влияние гликопиррония на одышку было сопоставимо с аналогичным эффектом тиотропия: оба препарата уменьшили одышку к концу 26-й нед. лечения по сравнению с плацебо: на 0,81 и 0,94 балла соответственно. Процент больных, у которых изменение ТИО превысило минимальную клинически значимую разницу, составил 55,3% в группе гликопиррония, 53,4% – в группе тиотропия и 44,2% – в группе плацебо (OR 1,58 [95% ДИ 1,118–2,245] и 1,54 [95% ДИ 1,038–2,295] для гликопиррония и тиотропия соответственно). Таким образом, вероятность клинически значимого уменьшения одышки на фоне лечения гликопирронием или тиотропием примерно одинаковая и в 1,5 раза превышает вероятность снижения одышки на фоне плацебо [14].

Физическая выносливость

В исследовании GLOW III гликопирроний повышал переносимость физической нагрузки больными на 43,1 с, или на 10% по сравнению с плацебо уже в 1-й день лечения. Через 3 нед. лечения время, в течение которого больные могли выполнять субмаксимальную нагрузку, увеличилось на 88,9 с (21%) по сравнению с группой плацебо, при этом значимо увеличилась I_E (на 230 мл в 1-й день и на 200 мл – через 3 нед. лечения), что означает уменьшение динамической гиперинфляции легких и объясняет повышение переносимости физической нагрузки [15].

В исследованиях GLOW I и GLOW II не изучали влияние гликопиррония на физическую выносливость, но I_E в этих исследованиях через 26 и 52 нед. лечения этим препаратом повысилась еще больше: на 113 мл и на 126 мл по сравнению с плацебо соответственно [13, 14].

Гликопирроний также эффективно уменьшал одышку, оцененную по шкале Борга, на фоне физической нагрузки: в 1-й день лечения одышка уменьшилась на 13%, а через 3 нед. лечения – на 20% [8].

Симптомы ХОБЛ и потребность в препаратах для купирования симптомов

Во время исследований GLOW I и GLOW II больные вели дневники, в которых отмечали частоту симптомов ХОБЛ (кашель, хрипы, одышка, объем и цвет мокроты) в дневное и ночное время, а также частоту ночных пробуждений из-за симптомов ХОБЛ и частоту использования быстродействующих бронхолитиков для купирования симптомов. На фоне терапии гликопирронием процент дней и ночей без симптомов ХОБЛ и дней, когда симптомы ХОБЛ не нарушали повседневной активности, был значительно выше, чем в группах плацебо, и сопоставим с аналогичными показателя-

ми в группе тиотропия [13, 14]. Частота применения быстродействующих бронхолитиков для облегчения симптомов ХОБЛ была достоверно ниже в группах, получавших гликопирроний, по сравнению с плацебо, без достоверных различий с группой тиотропия [13, 14].

Качество жизни

Терапия гликопирронием достоверно улучшила качество жизни больных ХОБЛ: общий балл опросника SGRQ через 26 нед. лечения составил 39,50 по сравнению с 42,31 балла в группе плацебо при одинаково исходном качестве жизни (46,11 и 46,34 балла соответственно); более высокий балл опросника SGRQ соответствует более низкому качеству жизни. Минимальным клинически значимым различием считается изменение качества жизни на 4 балла SGRQ. Разница между группами гликопиррония и плацебо через 26 нед. в исследовании GLOW I составила 2,81 балла, т. е. не достигла клинически значимого уровня. Однако число больных, у которых качество жизни улучшилось более чем на 4 балла, было значительно больше в группе гликопиррония, чем в группе плацебо (56,8% по сравнению с 46,3%, OR 1,58; 95% ДИ 1,138–2,196) (рис. 4, Б) [13]. В исследовании GLOW II тиотропий улучшил качество жизни в среднем на 2,84 балла по сравнению с плацебо, гликопирроний – на 3,32 балла по сравнению с плацебо, без достоверных различий между этими вариантами активной терапии; число больных с клинически значимым снижением балла по SGRQ составило 54,8 и 59,4% в группах гликопиррония и тиотропия соответственно [13].

Обострения ХОБЛ и госпитализация в связи с обострениями

Терапия гликопирронием уменьшила число среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31% через 26 нед. лечения и на 34% через 52 нед. лечения (рис. 5) [13, 14]. Риск тяжелых обострений, ставших поводом для госпитализации, через 26 нед. терапии у больных, получавших гликопирроний, был на 65% ниже, чем в группе плацебо (OR 0,35, 95% ДИ 0,141–0,857), стационарное лечение проводилось 1,7% больных, получавших гликопирроний, по сравнению с 4,2% в группе плацебо; частота обострений составила 0,43 и 0,59 эпизода в год соответственно [13]. Через 52 нед. риск среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ снизился в группе гликопиррония на 35% по сравнению с плацебо; частота обострений в группе гликопиррония составила 0,54 эпизода в год по сравнению с 0,80 в группе плацебо. Риск тяжелых обострений, требовавших назначения системных стероидов или антибиотиков, по сравнению с плацебо снизился в группе гликопиррония на 39 и на 31% соответственно, в группе тиотропия – на 38 и 35% соответственно [5, 6].

БЕЗОПАСНОСТЬ

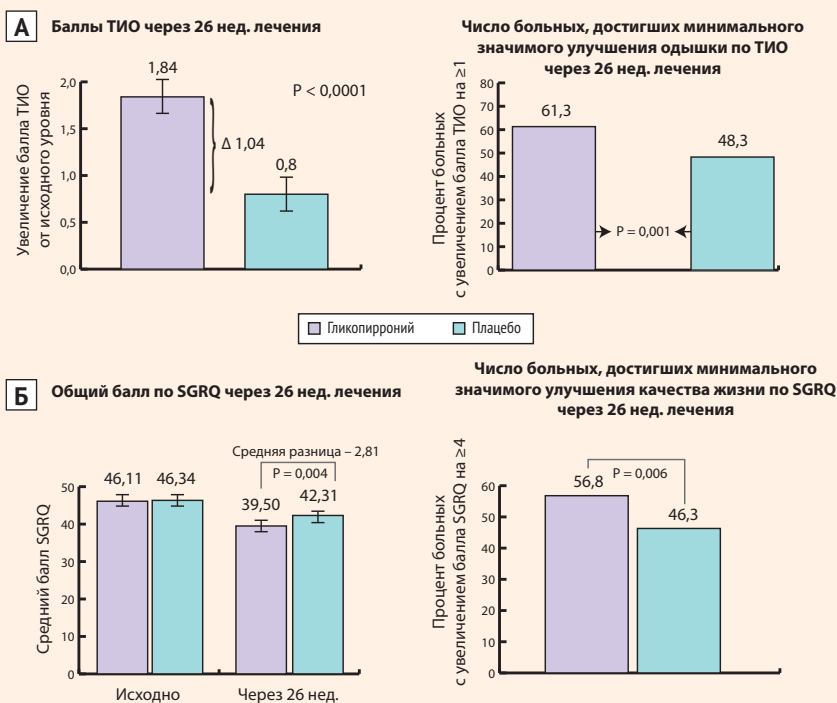
Безопасность терапии гликопирронием оценивали в исследованиях GLOW I, GLOW II, GLOW III путем регистрации всех нежелательных эффектов, мониторинга жизненно важных параметров и по лабораторным показателям [13–15].

В целом препарат хорошо переносился пациентами ХОБЛ. Частота побочных эффектов в группах больных, получавших гликопирроний (67%), была сопоставима с частотой побочных эффектов в группах тиотропия и плацебо (74 и 71% соответственно). Серьезные побочные эффекты возникали у небольшого числа больных, и их частота также была сходной при всех вариантах лечения: 11, 15 и 13% соответственно. Среди побочных эффектов гликопиррония преобладали симптомы, специфичные для всего класса антихолинергических препаратов: сухость во рту, желудочно-кишечные нарушения и задержка мочи.

Число больных с впервые зарегистрированным удлинением скорректированного интервала QT на ЭКГ было низким во всех группах и составило 0,2% в группах гликопиррония, 0% в группе тиотропия и 0,4% в группах плацебо, при этом увеличение QTc на > 60 мсек от исходного выявлено у 0,6, 0 и 0,4% больных соответственно, без достоверных различий между группами.

За время исследования умерло 3 больных (0,6%) в группах гликопиррония и по 2 больных (0,7%) в группах плацебо и тиотропия; по мнению экспертов, ни

Рисунок 4. Динамика одышки и качества жизни на фоне лечения гликопирронием и тиотропием [13]



одна смерть не была связана с данными лекарственными препаратами.

СОЧЕТАНИЕ ГЛИКОПИРРОНИЯ С ИНДАКАТЕРОЛОМ

В недавно опубликованном исследовании **GLOW6** было показано, что сочетанная терапия гликопирронием и индакатеролом приводит к более выраженному улучшению легочной функции по сравнению с монотерапией индакатеролом [17], что отражает современные рекомендации о комбинации бронхолитиков разных классов при ведении больных ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения [1].

Исследование GLOW6 имело рандомизированный двойной слепой плацебо-контролируемый дизайн и длилось 12 нед. Пациенты ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения были рандомизированы приблизительно поровну в две группы терапии: 1) группу терапии гликопирронием 50 мкг/сут и индакатеролом 150 мкг/сут (IND + GLY) и 2) группу терапии индакатеролом 150 мкг/сут и плацебо (IND + PBO), все препараты назначались с помощью отдельных дозированных порошковых ингаляторов Бризхалер [17]. Всего в исследование были включены 449 пациентов ХОБЛ (в группу IND + GLY – 226 больных, в группу IND + PBO – 223 больных), и 94% пациентов завершили исследование. Как в 1-й день исследования, так и через 12 нед. от начала терапии терапия IND + GLY демонстрировала достоверное преимущество перед терапией IND + PBO по показателю trough ОФВ₁, различия между группами составили 74 мл (95% ДИ 46–101 мл) и 64 мл (95% ДИ 28–99 мл) соответственно ($p < 0,001$). Кроме того, комбинированная терапия гликопирронием и индакатеролом по сравнению с монотерапией индакатеролом достоверно улучшила такие функциональные показатели, как пиковый ОФВ₁, площадь под кривой ОФВ₁ в течение 30 мин – 4 ч и trough ФЖЕЛ в 1-й и в последний дни терапии (все различия $p < 0,01$). Комбинированная терапия также имела преимущество по уменьшению одышки (оцененной с помощью шкалы ТИО) и по улучшению симптомов ХОБЛ (все различия $p < 0,05$).

Число побочных эффектов было сходным в обеих группах терапии. Таким образом, у пациентов ХОБЛ среднетяжелого и тяжелого течения комбинированная терапия гликопирронием и индакатеролом позволяет добиться более эффективной и стойкой бронходилатации по сравнению с монотерапией индакатеролом, что приводит к улучшению клинических проявлений ХОБЛ. Данное исследование имеет очень важное значение, т. к. в скором будущем ожидается появление комбинированного препарата гликопиррония с индакатеролом в одном ингаляторе Бризхалер.

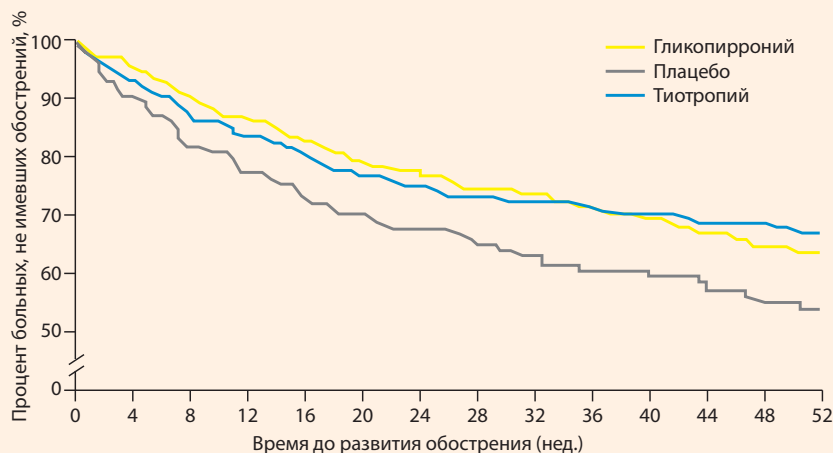
■ В последние годы большое внимание привлекает дискуссия о кардиологической безопасности ДДБА и ДДАХП. При длительном – в течение года – лечении гликопирронием не зарегистрировано достоверного увеличения частоты кардиологических побочных эффектов в целом и клинически значимого удлинения интервала QTc на ЭКГ

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам проведенных исследований, новый ДДАХП гликопирроний обладает мощным бронходилатационным воздействием, быстро наступающим и стабильно сохраняющимся в течение суток. Это свойство нового препарата в полной мере соответствует задачам лечения больных с ХОБЛ, поскольку позволяет не только значительно улучшить легочную функцию, но и уменьшить выраженность симптомов заболевания, повысить переносимость больными физической нагрузки, снизить частоту тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ и улучшить качество жизни больных. Особенно важным с клинической точки зрения является быстрое наступление бронходилатационного эффекта гликопиррония, поскольку даже при регулярном ежедневном использовании базисных препаратов больные ХОБЛ

нередко нуждаются в быстром облегчении симптомов, чаще по утрам [16]. Плановая ингаляция гликопиррония в утренние часы позволяет, таким образом, избавить больного от дополнительных ингаляций за счет быстрого – уже через 5 мин – уменьшения выраженности симптомов бронхиальной обструкции и повысить активность пациента в утренние часы, а затем сохранять необходимый уровень физической активности в течение всего дня. Другой известный ДДАХП тиотропий также зарекомендовал себя как эффективный бронхолитик с длительно сохраняющимся эффектом, однако его бронходилатационный эффект развивается постепенно.

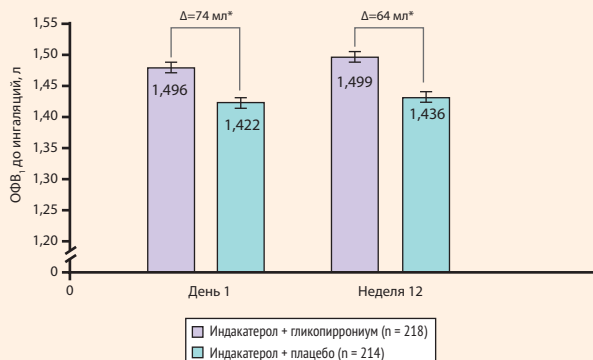
Рисунок 5. Время до развития среднетяжелого или тяжелого обострения ХОБЛ [14]



Не менее важно и другое качество гликопиррония – его способность снижать риск тяжелых и среднетяжелых обострений ХОБЛ, связанных с ними госпитализаций и потребность в антибиотиках и системных стероидах – лечении, сопряженном с риском нозокомиальных инфекций, повышения антибактериальной устойчивости респираторных возбудителей и развития внелегочных побочных эффектов. Не исключено, что длительная терапия гликопирронием в дальнейшем приведет к экономическим эффектам, например к сокращению прямых и косвенных расходов на лечение ХОБЛ.

В последние годы большое внимание привлекает дискуссия о кардиологической безопасности ДДБА и ДДАХП. При длительном – в течение года – лечении гликопирронием не зарегистрировано достоверного увеличения частоты кардиологических побочных эффектов в целом и клинически значимого удлинения интервала QTc на ЭКГ. Исследователи отметили хорошую переносимость гликопиррония со спектром побочных эффектов, типичным для этого класса лекарственных препаратов, и частотой, не превышающей частоту побочных эффектов на фоне плацебо или терапии тиотропием. Также важным достоинством гликопиррония является его возможность сочетания с ДДБА индакатеролом, данная комбинация приводит к более выра-

Рисунок 6. Совместное применение индакатерола и гликопиррония значительно улучшает легочную функцию по сравнению с индакатеролом [17]



женному улучшению легочной функции по сравнению с монотерапией ДДБА.

Таким образом, новый ДДАХП гликопирроний, назначаемый один раз в сутки в виде порошкового ингалятора Бризалера, представляет собой новый мощный бронходилататор для базисной терапии ХОБЛ с быстрым и длительным эффектом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO workshop report. The 2014 report is available on www.goldcopd.com.
2. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*, 2004, 23: 932-946.
3. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 2007, 370: 741-50.
4. Tashkin DP. Long-acting anticholinergic use in chronic obstructive pulmonary disease: efficacy and safety. *Curr Opin Pulm Med*, 2010, 16: 97-105.
5. Buhl R, Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 729-741.
6. Ulrik CS. Once-daily glycopyrronium bromide, a long-acting muscarinic antagonist, for chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of clinical benefit. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 673-678.
7. Barnes PJ. Theoretical aspects of anticholinergic treatment. In: Gross N (ed). *Anticholinergic therapy in obstructive lung disease*. Franklin Scientific Publication, London, 1993: 88-104.
8. Brown JH, Taylor P. Muscarinic receptor agonists and antagonists. In: Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, et al (Eds), Ninth edition, McGraw-Hill. New York, 1996, p. 141.
9. Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, et al. The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J. Pharmacol. Exp Ther*, 2012, 343: 520-528.
10. Bartels C, Looby M, Sechaud R, Kaiser G. Determination of the pharmacokinetics of glycopyrronium in the lung using a population pharmacokinetic modeling approach. *Br J Clin Pharmacol*, 2013. doi: 10.1111/bcp.12118.
11. Arievidh H, Overend T, Renard D, et al. Glycopyrronium, an inhaled long-acting muscarinic antagonist: a dose-ranging study in patients with COPD. *BMC Pulm Med*, 2012, 12: 74.
12. Chapman KR, Fogarty CM, Peckitt C, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2011, 6: 353-363.
13. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res*, 2011, 12: 156.
14. Kerwin E, Hbert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J*, 2012, 40: 1106-1114.
15. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2012, 7: 503-513.
16. Roche N, Chavannes NH, Miravittles M. COPD symptoms in the morning: impact, evaluation and management. *Respiratory Research*, 2013, 14: 112.
17. Vincken W, Aumann J, Chen H. Efficacy and safety of coadministration of once-daily indacaterol and glycopyrronium versus indacaterol alone in COPD patients: the GLOW6 study. *International Journal of COPD*, 2014, 9: 215-228.