

УДК 616.24-036.12-057-085:615.23

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АКЛИДИНИЯ БРОМИДА У БОЛЬНЫХ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ (ХОБЛ)

## EVALUATION OF EFFECTIVENESS OF ACLIDINIUM BROMIDE FOR PATIENTS WITH OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD)

Вакурова Н.В.  
Азовскова Т.А.

Vakurova NV  
Azovskova TA

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Samara State  
Medical University

**Цель** — оценка эффективности и безопасности инновационного лекарственного средства аклидиния бромид у больных профессиональной ХОБЛ.

**Материалы и методы.** Работа выполнялась в Самарском областном центре профпатологии в течение 2015–2016 г. В исследование включено 44 человека с диагнозом «Хроническая обструктивная болезнь легких профессионального генеза».

Диагноз устанавливался на основании данных профессионального анамнеза, санитарно-гигиенической характеристики условий труда, клинико-функционального и инструментального обследования больных. Методом рандомизации сформировано 2 группы: 22 пациента в течение 24 недель получали ингаляционно аклидиния бромид по 322 мкг 2 раза в день; в группу сравнения вошли 22 человека, принимающие гликопиррония бромид по 50 мкг 1 раз в сутки. До и после лечения проводилась ФВД, оценивалась динамика одышки, оценивалось качество жизни пациентов.

Изучалось число дней отсутствия потребности в неотложной фармакотерапии, число необходимых ежедневных ингаляций препаратов неотложной помощи, частота обострений, период до возникновения первого обострения, приверженность терапии, нежелательные реакции. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS 21.

**Результаты.** Аклидиния бромид имеет преимущества по сравнению с гликопирронием бромидом по следующим показателям: функциональные показатели (ОФВ1), клинические данные (одышка), качество жизни пациентов, частота обострений, период до возникновения первого обострения, приверженность пациентов терапии.

**Заключение.** Аклидиния бромид проявил себя как эффективный и безопасный препарат для лечения пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ профессионального генеза.

**Ключевые слова:** профессиональные болезни, хроническая обструктивная болезнь легких, фармакотерапия, холиноблокаторы.

**Aim** — evaluation of effectiveness and safety of the innovative medicinal product acclidinium bromide for patients with occupational COPD (chronic obstructive pulmonary disease).

**Materials and methods.** The research was performed during 2015–2016 in the Samara Regional Center for Occupational Pathology. The study included 44 patients with the diagnosis of occupational chronic obstructive pulmonary disease.

The diagnosis was based on the history of professional data, sanitary characteristics of working conditions, and complete clinical, functional and instrumental examination of the patients.

The patients were randomly divided into two groups: 22 patients were given 322 micrograms of acclidinium bromide via inhalation twice a day during 24 weeks, while 22 patients from the comparison group were given 50 micrograms of glycopyrronium bromide once daily. The respiratory function test was carried out both before and after the treatment; the dynamics of dyspnea was measured and the quality of patients' life was estimated.

The following aspects were examined: the quantity of days when emergency medicinal treatment was not required; the quantity of required daily inhalations of rescue medications; the frequency of exacerbations; the period before the first exacerbation happens; compliance; adverse drug reactions.

Statistical processing of the data was performed using SPSS 21 software package.

**Results.** Acclidinium bromide has advantages over glycopyrronium bromide concerning the following aspects: functional indices (FEV1 forced expiratory volume during the first second), clinical data (dyspnea), quality of patients' life, frequency of exacerbations, the period before the first exacerbation happens, and patients' compliance.

**Conclusion.** Acclidinium bromide has proven to be an effective and safe medication for medical treatment of patients who suffer from moderately severe occupational COPD.

**Keywords:** occupational diseases, chronic obstructive pulmonary disease, medicinal treatment, cholinergic antagonists (cholinoblockers).

## ВВЕДЕНИЕ

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связано с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов [1].

Распространенность ХОБЛ в мире среди мужчин — 9,3 на 1000, женщин — 7,3 на 1000 населения.

На протяжении последних десятилетий отмечен значительный рост заболеваемости ХОБЛ в различных странах мира. По прогнозам «Исследования глобального ущерба от заболеваний», ХОБЛ к 2020 г. выйдет на 3-е место, а к 2030 г. — на 4-е место среди причин смерти [1].

В России, по данным официальной статистики, насчитывается около 1 млн больных ХОБЛ, в то время как по данным эпидемиологических исследований, число этих больных в нашей стране может превышать 11 млн человек [2].

ХОБЛ относится к заболеваниям, приводящим к существенному снижению качества жизни пациентов. Смертность от ХОБЛ — одна из основных причин в структуре смертности в старших возрастных группах — от 2,3 до 41,4 на 100 000 населения [1, 2].

Профессиональная ХОБЛ (ПХОБЛ) — заболевание, характеризующееся частично необратимым ограничением воздушного потока, феноменом «воздушных ловушек» и формированием эмфиземы, которые, как правило, имеют неуклонно прогрессирующий характер и вызваны воспалительной реакцией легочной ткани на раздражение частицами и газами производственной среды.

Этиопатогенетическим фактором профессиональной ХОБЛ может быть любой поллютант, повреждающий клетки дыхательных путей и легочной паренхимы, присутствующий на рабочем месте в течение длительного периода времени. Наличие профессионального контакта работников на рабочем месте в соответствии с их профессиональными обязанностями с промышленными аэрозолями, дымами, химическими веществами, газами, парами увеличивает риск развития ХОБЛ в 3 раза по сравнению с лицами без экспозиции независимо от табакокурения. Профессиональная ХОБЛ занимает около 10–19% всех случаев ХОБЛ [3, 4].

С 2002 года ХОБЛ включена в Список профессиональных заболеваний, рекомендованный для стран — членов Международной организации труда. Диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких» был включен в отечественный перечень профессиональных заболеваний (приказ МЗ и СР РФ от 27.04.2012 № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний»).

Критериями профессиональной ХОБЛ являются:

- профессиональный анамнез;
- санитарно-гигиеническая характеристика условий труда;
- однотипные заболевания у той же групп лиц;
- верифицированный диагноз.

Большая часть пациентов с диагнозом «профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких», которая вызвана или усугублена воздействием частиц и

газов на рабочем месте, также имеют и другие факторы риска [4].

Среди профессиональных факторов наиболее важными являются нагревающий или охлаждающий микроклимат, тяжелый физический труд, а среди непрофессиональных — табачный дым и респираторные инфекции [4].

Таким образом, ХОБЛ имеет многофакторную этиологию, где четкая причинно-следственная связь не может быть установлена на короткий срок в большинстве случаев [5].

Профессиональные воздействия приводят к формированию более тяжелой формы ХОБЛ, которая проявляется большим числом обострений, требующих госпитализации, более выраженной одышкой, худшим качеством жизни [4, 6].

В связи с широкой распространенностью ХОБЛ прямые медицинские и непрямые расходы, связанные с заболеваемостью и преждевременной смертностью, представляют серьезную экономическую и социальную проблему для общества в целом и органов здравоохранения в частности, обусловившую необходимость совершенствования методов лечения данной нозологии.

Цель фармакотерапии ХОБЛ — уменьшение риска обострений и выраженности симптомов. Наиболее эффективное мероприятие и необходимое условие достижения целей лечения ПХОБЛ — прекращение действия экзогенного этиопатогенетического фактора, которое позволяет замедлить прогрессирование ремоделирования бронхолегочной системы [5].

Основной компонент в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких — бронхолитическая терапия. Положение о ее ведущей роли в комплексном лечении ХОБЛ закреплено как в национальных, так и в международных согласительных рекомендациях. Основа терапии ХОБЛ, начиная с ранних стадий, — длительно действующие бронходилататоры [5, 7].

Основной класс бронхорасширяющих лекарственных средств — антихолинергические препараты (АХП), которые на протяжении нескольких десятилетий используются для лечения ХОБЛ [2, 7].

С 2014 года в России стали доступны 2 новых длительно действующих антихолинергических препарата (ДДАХП) — гликопиррония бромид и аклидиния бромид. Данные лекарственные препараты уже вошли в международные рекомендации по лечению ХОБЛ последней версии руководства GOLD.

В бронхах человека идентифицировано 3 из 5 известных на сегодня подтипа мускариновых рецепторов (M1, M2, и M3), играющих разную функциональную роль [8].

Важным свойством M-холинорецепторов является сохранение чувствительности к антихолинергическим препаратам независимо от возраста, что отличает их от  $\beta_2$ -адренорецепторов, плотность и чувствительность которых в бронхиальном дереве с возрастом снижаются. Это позволяет эффективно использовать холинолитические препараты в течение всей жизни [8, 9].

Парасимпатический тонус повышается с возрастом, а также вследствие раздражения афферентных нервных окончаний дыхательных путей табачным дымом, частицами пыли, ирритантами, холодным воздухом. Воспали-

тельный процесс у пациентов с бронхиальной астмой и ХОБЛ также приводит к усилению парасимпатических влияний на дыхательные пути из-за непосредственного воздействия медиаторов воспаления (гистамин, серотонин) на рецепторы афферентных нервов [9, 10].

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

## ■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка эффективности и безопасности аклидиния бромида у больных профессиональной ХОБЛ.

## ■ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнялась в Самарском Областном центре профпатологии в течение 2015–2016 г.

В Самарской области патология органов дыхания занимает третье место в структуре профессиональных заболеваний, составляя 13,6%. В этой группе заболеваний 45,2% составляют хронические бронхиты и ХОБЛ.

Общее количество обследованных больных — 44 человека. Методом рандомизации сформировано 2 группы: 22 пациента в течение 24 недель получали ингаляционно аклидиния бромид по 322 мкг 2 раза в день; в группу сравнения вошли 22 человека, принимающие гликопиррония бромид по 50 мкг 1 раз в сутки.

### *Критерии включения пациентов в исследование*

- Верифицированный диагноз ХОБЛ средней тяжести на основании рекомендаций международной группы экспертов GOLD (2016).
- Возраст больного 48–66 лет.
- Наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.
- Отсутствие обострения ХОБЛ (прогрессирование одышки, усиление кашля, увеличение продукции мокроты и изменение ее характера и/или появление гнойной мокроты) в течение восьми недель, предшествующих включению в исследование.
- Отсутствие ОРВИ и острых инфекционных заболеваний в течение месяца, предшествовавшего включению пациента в исследование.

### *Критерии исключения пациентов из исследования*

- Больные бронхиальной астмой или пациенты с бронхиальной астмой в сочетании с ХОБЛ.
- Гиперчувствительность или наличие противопоказаний к компонентам исследуемого препарата.
- Значительное ухудшение течения заболевания на фоне получаемой терапии или развитие тяжелого, жизнеугрожающего обострения.
- Невыполнение рекомендаций по регулярному приему препаратов или нежелание пациента продолжать лечение.

До и после лечения проводилось исследование ФВД, оценивалась динамика одышки по модифицированному вопроснику Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки, оценивалось качество жизни пациентов с помощью теста оценки ХОБЛ — САТ (CORD Assessment Test).

В течение года по данным амбулаторной карты и индивидуального дневника пациента изучалось число дней, при которых у больных ХОБЛ не возникало по-

требности в неотложной фармакотерапии, изучалось число ингаляций в день препаратов неотложной помощи, частота обострений, период до возникновения первого обострения, приверженность пациентов терапии, оценивались особенности использования доставки ЛС, нежелательные реакции.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 [11].

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

После курса лечения аклидинием по 322 мкг 2 раза в день в течение 24 недель ОФВ1 увеличился на 132 мл  $\pm$  22 мл, а ОФВ1 на пике бронходилатации на 186 мл  $\pm$  20 мл (на фоне применения гликопиррония увеличение ОФВ1 составило 112 мл  $\pm$  15 мл и 145 мл  $\pm$  14 мл соответственно).

К концу исследования одышка у пациентов, принимавших аклидиний, уменьшилась на 1,0  $\pm$  0,3 балла по сравнению с назначением гликопиррония бромида (0,6  $\pm$  0,2 балла) По мере увеличения продолжительности лечения влияние аклидиния на одышку усиливалось.

Важным критерием высокой эффективности аклидиния является увеличение на 11% числа дней, при которых у больных ХОБЛ не возникало потребности в применении препаратов неотложной помощи по сравнению с группой контроля, где увеличение отмечалось на 5%. Среднее число ингаляций препаратов неотложной помощи в день сократилось — у принимавших аклидиний бромид в 1,7 раза (по сравнению с получавшими гликопирроний — в 1,2 раза).

При оценке качества жизни пациентов клинически значимое снижение баллов  $\geq$  2 по САТ наблюдалось у 81,1% больных, получавших аклидиний, по сравнению с 67,3% больных, получавших гликопирроний. Среднее число баллов по шкале САТ на фоне терапии аклидинием снизилось с 17,5  $\pm$  6,5 до 11,7  $\pm$  4,2 по сравнению с гликопирронием — с 16,9  $\pm$  4,5 до 14,0  $\pm$  3,2.

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

Частота развития обострений ХОБЛ у принимавших аклидиний сократилось на 22%, у больных, принимавших гликопирроний, — на 17%.

Период до возникновения первого обострения при назначении аклидиния составил 240 дней, при назначении гликопиррония — 236 дней, но в случае назначения аклидиния больше, чем при приеме гликопиррония, снижалась частота развития тяжелых обострений ХОБЛ, требующих госпитализации.

Аклидиния бромид обеспечивает клинически значимое улучшение функции легких в течение 12 часов после утренней и вечерней ингаляции, при этом улучшение наступает в течение первых 30 минут после первой дозы (увеличение от исходного уровня на 124–133 мл).

Приверженность пациентов терапии — одно из ключевых условий успешной терапии ХОБЛ, которая зависит от многих факторов, в том числе от удовлетворенности пациентов средством ингаляционной доставки.

В течение всего периода оценивались особенности использования доставки ЛС в органы дыхания (Брета-рис Джезуэйр и Сибири Бризхалер), умение обращаться с ингалятором, удобство, простота использования.

96% пациентов оценили характеристики у ингалятора Джезуэйр как очень хорошие или хорошие, 65% пациентов оценили характеристики у бризхалера как очень хорошие или хорошие.

Нежелательные эффекты (сухость во рту) были сопоставимы в группах, получавших аклидиний и гликопирроний.

## ■ ВЫВОДЫ

Аклидиния бромид проявил себя как эффективный и безопасный препарат для лечения пациентов со средней степенью тяжести ХОБЛ.

По сравнению с гликопирронием бромидом он имеет преимущества по следующим показателям: функциональные показатели (ОФВ1), клинические данные (одышка), качество жизни пациентов, частота обострений, период до возникновения первого обострения, приверженность пациентов терапии. ■

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of COPD. Updated 2016 www.goldcopd.com
2. Чучалин А.Г., Авдеев Н.С., Айсанов З.Р. и др. Российское респираторное общество. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической обструктивной болезни легких. *Пульмонология*. 2015;(36):15-54. Chuchalin AG, Avdeev NS, Aysanov ZR et al. Russian Respiratory Society. Federal clinical guidelines for diagnostics and medical treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya*. 2015;(36):15-54. (In Russ.).
3. Ретнев В.М. Профессиональные заболевания: современное состояние, проблемы и совершенствование диагностики. *Безопасность в техносфере*. 2014. Т.3(4):40-44. Retnev VM. Occupational illness: Current State, Problems and Improvement of Diagnostics. *Bezopasnost' v tekhnosfere*. 2014. Vol.3(4):40-44. (In Russ.).
4. Мухин Н.А., Косарев В.В., Бабанов С.А., Фомин В.В. Профессиональные болезни. М.: «Гэотар-медиа», 2016. Mukhin NA, Kosarev VV, Babanov SA, Fomin VV. Professional'nye bolezni. M.: Geotar-Media, 2016. (In Russ.).
5. Fishwick D. et al.: Copd and occupation: a standard of care. *Occupational Medicine*. 2015;(65):270-282.
6. Møller Føll AK, Bråvig Aasen TO, Kongerud J. Work-related COPD. *Tidsskr Nor Legeforen* 2014;(22)134: 2158-63.

7. Айсанов З.Р., Новиков Ю.К. Антихолинергические препараты в лечении хронической обструктивной болезни легких. *Трудный пациент*. 2015;10(5): 9-13. Aysanov ZR, Novikov YuK. Anticholinergic agents for treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Trudnyi patsient*. 2015;10(5):9-13. (In Russ.).
8. Архипов В.В. Клиническая фармакология антихолинергических препаратов. *Практическая пульмонология*. 2014;(2):32-39. Arkhipov VV. Clinical pharmacology of anticholinergic agents. *Prakticheskaya pul'monologiya*. 2014;(2):32-39. (In Russ.).
9. Трофимов В.И. Холинолитики в лечении больных хронической обструктивной болезнью легких. *Доктор.ру*. 2010;6(57):50-53. Trofimov VI. Anticholinergic drugs for medical treatment of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Doktor.ru*. 2010;6(57):50-53. (In Russ.).
10. Kerwin EM, D'Urso 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(2):90-101.
11. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера, 2002. Rebrova OY. Statisticheskii analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA. M., MediaSfera; 2002. (In Russ.).

## ■ Участие авторов

Концепция и дизайн исследования, статистическая обработка: Вакурова Н.В.

Сбор и обработка материала: Вакурова Н.В., Азовскова Т.А.

Написание текста и редактирование: Вакурова Н.В., Азовскова Т.А.

**Конфликт интересов отсутствует.**

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Азовскова Т.А.** — к.м.н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии СамГМУ.  
E-mail: azovskayat@yandex.ru

**Вакурова Н.В.** — к.м.н., доцент кафедры профессиональных болезней и клинической фармакологии СамГМУ.  
E-mail: vakurowa.nina@yandex.ru

## INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Azovskova TA** — PhD, associate professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Samara State Medical University.  
E-mail: azovskayat@yandex.ru

**Vakurova NV** — PhD, associate professor of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology, Samara State Medical University.  
E-mail: vakurowa.nina@yandex.ru

## ■ Контактная информация

**Азовскова Татьяна Александровна**  
Адрес: кв. 35, ул. Ново-Садовая, 4,  
г. Самара, Россия, 443100.  
E-mail: azovskayat@yandex.ru  
Тел. +7 (927) 211 03 50.

## ■ Contact information

**Azovskova Tatyana Aleksandrovna**  
Address: ap. 35, 4 Novo-Sadovaya st.,  
Samara, Russia, 443100.  
E-mail: azovskayat@yandex.ru  
Tel. +7 (927) 211 03 50.