

β_2 -Агонисты ультрадлительного действия и их роль в терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы

М.А. Куценко 

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1;
ФГБУ НИИ пульмонологии ФМБА России. 105077, Россия, Москва, 11-я Парковая ул., д. 32

β_2 -Агонисты являются эффективными бронходилататорами за счет непосредственного воздействия на гладкую мускулатуру бронхов. β_2 -Агонисты короткого действия обеспечивают быстрый эффект для снятия симптомов и кратковременную профилактику бронхоспазма, индуцированного физической нагрузкой или другими триггерами. Важным шагом в повышении комплаентности базисной контролирующей терапии бронхиальной астмы (БА) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) является снижение кратности использования препарата, что получило клиническое подтверждение при применении пролонгированных β_2 -агонистов, назначаемых 2 раза в день. Создание препаратов нового класса β_2 -агонистов ультрадлительного действия (24 ч) с быстрым началом действия и приемлемым профилем безопасности открывает новые возможности в лечении БА и ХОБЛ. Их включение в базисную терапию БА и ХОБЛ позволяет добиться лучшего контроля течения этих заболеваний как за счет повышения приверженности пациента назначенной терапии, так и стабильного и длительного бронходилатационного эффекта.

Ключевые слова: β_2 -агонисты ультрадлительного действия, бронхиальная астма, бронходилататоры, вилантерол, индакатерол, олодатерол, рекомендации, хроническая обструктивная болезнь легких.

mkmed@yandex.ru

Для цитирования: Куценко М.А. β_2 -Агонисты ультрадлительного действия и их роль в терапии хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 47–53.

Ultra-long-acting β_2 -agonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma

М.А. Koutsenko 

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1;
Research Institute for Pulmonology. 105077, Russian Federation, Moscow, 11-ia Parkovaia ul., d. 32

β_2 -Agonists are effective bronchodilators due primarily to their ability to relax airway smooth muscle. Short-acting β_2 -agonists provide rapid as-needed symptom relief and short-term prophylactic protection against bronchoconstriction induced by exercise or other stimuli. But it was very important to increase compliance of control regimen of bronchial asthma (BA) and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) medication. The 12-hours duration showed compliance increasing due to twice administration per day. Creating ultra-long-acting β_2 -agonists having a rapid onset of effect and acceptable safety profile with once-daily dose administration, is an important strategy to improve adherence and is a regimen preferred by most patients, which may also lead to enhancement of compliance, and may have advantages leading to improved overall clinical outcomes due to long-term and stability bronchodilating effect.

Key words: ultra-long-acting β_2 -agonists β_2 -agonists, bronchial asthma, bronchodilators, vilanterol, indacaterol, olodaterol, guidelines, chronic obstructive pulmonary disease.

mkmed@yandex.ru

For citation: Koutsenko M.A. Ultra-long-acting β_2 -agonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease and bronchial asthma. Consilium Medicum. 2016; 18 (3): 47–53.

Введение

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и бронхиальная астма (БА) – наиболее распространенные хронические заболевания дыхательных путей в мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 300 млн больных астмой (с распространенностью в популяции от 1 до 16%) [38]. Распространенность ХОБЛ значимо различается между странами и регионами: от 0,5% в странах Африки, до 20% среди людей старше 30 лет в промышленных центрах [36]. Учитывая высокий вклад в летальность, особую важность приобретает проблема ХОБЛ. ХОБЛ была 6-й по значимости причиной в структуре летальности в 1990 г., в 2002 г. – 5-й, и, по прогнозам, станет 3-й ведущей причиной к 2030 г. [39].

Усугубляет ситуацию и высокое экономическое бремя, которое несут государство и общество в целом по причине ХОБЛ и БА, причем не только из-за расходов на оказание медицинской помощи, но и того, что заболевания сокращают верхнюю планку трудоспособного возраста [56]. Так, например, до 40% пациентов с ХОБЛ выходят на пенсию раньше срока [19].

Возможности терапии обструктивных заболеваний легких

Озабоченность мирового сообщества привела к созданию двух важнейших международных программ. Про-

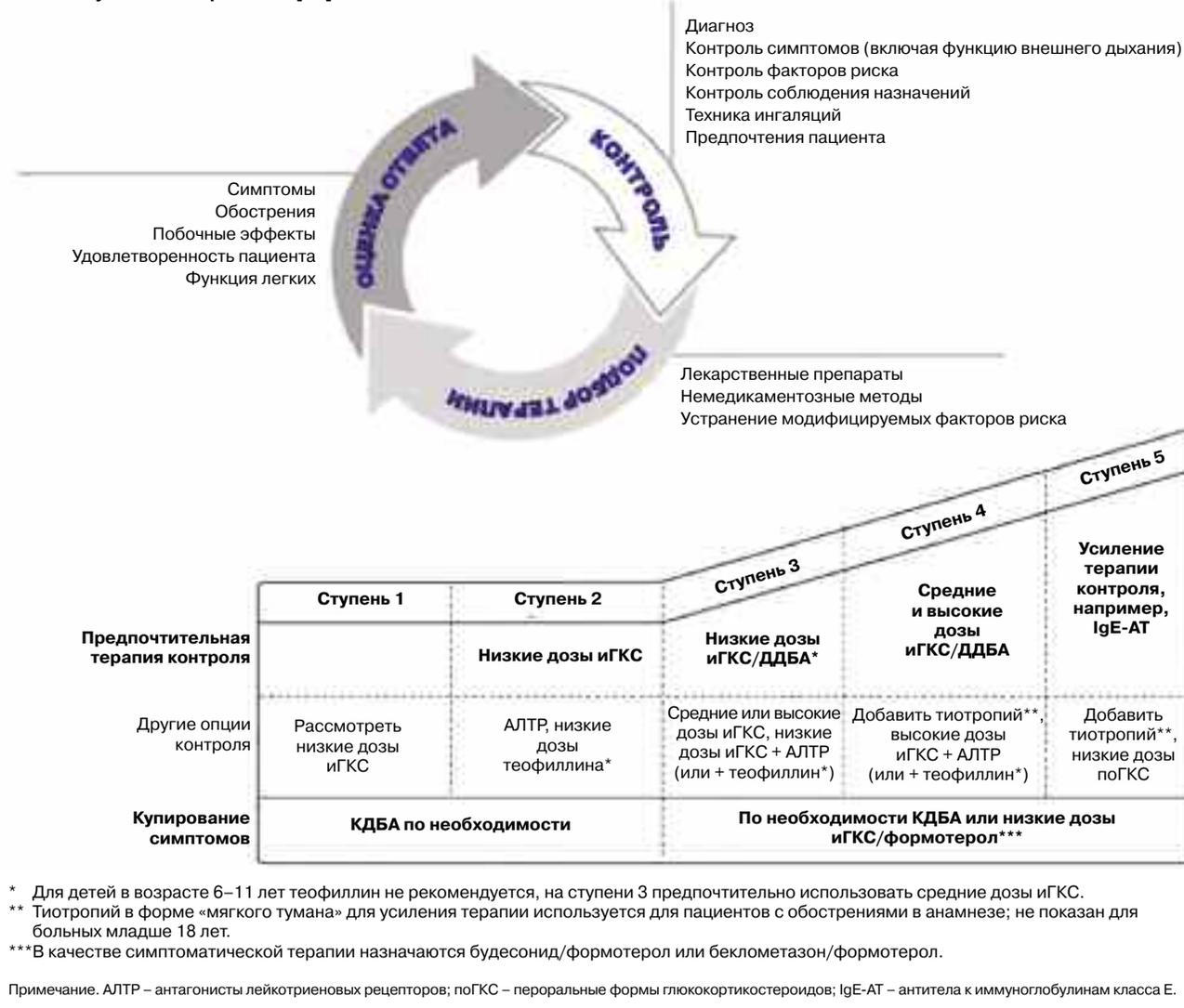
грамма по ведению пациентов с БА – Global Initiative for Asthma (GINA) появилась в 1995 г. А с 2001 г. в рамках программы по борьбе с ХОБЛ – Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) – публикуется главный документ по ведению пациентов с ХОБЛ: «Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких».

Важнейшую практическую нагрузку в этих документах несут разделы, посвященные медикаментозной терапии, целями которой являются улучшение качества жизни и увеличение продолжительности жизни больных [20, 21]. Заявленные цели решаются выполнением целого ряда задач:

- улучшение функции легких;
- уменьшение выраженности симптоматики;
- снижение частоты обострений;
- улучшение переносимости физических нагрузок;
- улучшение общего состояния/самочувствия;
- предупреждение осложнений;
- минимизация негативных эффектов лечения.

Как в случае БА, так и при ХОБЛ, большинство поставленных задач решается правильным подбором фармакотерапии. Особенно это касается предупреждения появления и контроля уже имеющихся симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и улучшения переносимости физической нагрузки.

Рис. 1. Ступенчатая терапия БА [21].



Для решения поставленных задач необходимо добиться адекватной вентиляции, что возможно лишь при обеспечении максимально возможной проходимости бронхиального дерева. Именно поэтому краеугольным камнем лечения БА и ХОБЛ является использование бронхолитической терапии [23], что отражено в рекомендациях по ведению пациентов с БА и ХОБЛ (рис. 1; табл. 1).

При проведении бронходилатационной терапии следует учитывать следующие положения:

- предпочтение стоит отдавать назначению ингаляционных форм бронходилататоров;
- при непостоянных симптомах назначаются бронходилататоры короткого действия по необходимости;
- предпочтение отдается пролонгированным бронходилататорам, так как их использование является более эффективным (снижают риск обострений, госпитализаций, улучшают симптомы и качество жизни) и повышает приверженность пациентов к проводимой терапии;
- комбинация препаратов разных классов бронходилататоров повышает эффективность лечения и снижает риск развития негативных эффектов, по сравнению с монотерапией в высоких дозах;
- выбор конкретного бронходилататора или их комбинаций основывается на индивидуальном подборе по критериям эффективности и безопасности с учетом доступности препарата для пациента.

Основными классами бронходилататоров являются М-холиноблокаторы, β_2 -адреномиметики и препараты теофиллина.

Теофиллин оказывает многофакторное действие при обструктивных заболеваниях легких: с одной стороны, за счет ингибции фосфодиэстеразы (ФДЭ) он обладает прямым бронхолитическим действием. С другой – описываются и такие эффекты, как улучшение функции дыхательной мускулатуры за счет блокады действия аденозина и непрямого стимулирующего действия на дыхательный центр [4], стимуляция цилиарного эпителия и мукоцилиарного клиренса [43]. Как бронхолитик, теофиллин менее эффективен, чем β_2 -агонисты или М-холиноблокаторы, поэтому рассматривается при обструктивных заболеваниях лишь в качестве дополнительной терапии.

При БА теофиллин может применяться в тех случаях, когда не удается добиться контроля стандартной терапией длительно действующих β_2 -агонистов (ДДБА)/ ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС). При ХОБЛ использование теофиллина в низких дозах уменьшает количество обострений, но не улучшает показатели постбронходилатационной функции легких [59].

Как позитивные, так и негативные эффекты теофиллина являются дозозависимыми, что, учитывая узость его терапевтического коридора, является отрицательным фактором при его применении: эффективные с точки зрения бронходилатации высокие дозы теофиллина являются потенциально токсичными [42]. Наиболее опасными из побочных эффектов теофиллина являются предсердные и желудочковые аритмии и большие эпилептические припадки. Часто отмечаются головная боль, тошнота, рвота, бессонница, дискомфорт в области сердца.

Таблица 1. Схемы медикаментозной терапии стабильной ХОБЛ [20]

Группа больных ХОБЛ	Препараты выбора	Альтернативные препараты	Другие препараты
A Нетяжелое течение (GOLD 1–2), с низкой частотой обострений (0–1 в год) и малой выраженностью симптомов (mMRC 0–1, CAT < 10)	КДМХБ п/н или КДБА п/н	ДДМХБ или ДДБА или КДБА + КДМХБ	Теофиллин
B Нетяжелое течение (GOLD 1–2), с низкой частотой обострений (0–1 в год) и выраженными симптомами (mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10)	ДДМХБ или ДДБА	ДДМХБ + ДДБА	КДМХБ и/или КДБА Теофиллин
C Тяжелое течение (GOLD 3–4) или наличие частых обострений (≥ 2 в год), с малой выраженностью симптомов (mMRC 0–1, CAT < 10)	ДДБА + иГКС или ДДМХБ	ДДМХБ + ДДБА или ДДМХБ + ИФДЭ-4 или ДДБА + ИФДЭ-4	КДМХБ и/или КДБА Теофиллин
D Тяжелое течение (GOLD 3–4) или наличие частых обострений (≥ 2 в год), с выраженными симптомами (mMRC ≥ 2, CAT ≥ 10)	ДДБА + иГКС или ДДБА + иГКС + ДДМХБ или ДДМХБ	ДДБА + иГКС + ДДМХБ или ДДБА + иГКС + ИФДЭ-4 или ДДМХБ + ДДБА или ДДМХБ + ИФДЭ-4	Карбоцистеин КДМХБ и/или КДБА Теофиллин

Примечание. КДМХБ – короткодействующие антихолинергические препараты; ИФДЭ-4 – ингибиторы ФДЭ-4; п/н – по необходимости.

Таблица 2. β₂-Агонисты, зарегистрированные в Российской Федерации [1]

КДБА	Пролонгированные β ₂ -агонисты	
	ДДБА	β ₂ -Агонисты ультрадлительного действия
4–6 ч	до 12 ч	до 24 ч
Сальбутамол*	Сальметерол	Индакатерол
Фенотерол	Формотерол	Олодатерол
		Вилантерол**

*В Фармакопее США используется название «альбутерол».

**В РФ зарегистрирован только в составе комбинированных препаратов (с ИГКС и с ДДМХБ).

Холинолитики, препятствуя действию ацетилхолина на М-рецепторы бронхов, снимают спастическое вагусное воздействие на гладкую мускулатуру бронхов, которое является одним из ведущих компонентов бронхиальной обструкции при ХОБЛ [22]. Они снижают образование бронхиального секрета, изменяя поверхностное натяжение и предотвращая коллапс дыхательных путей [40]. Подавление стимуляции мускариновых рецепторов снижает экспрессию эндотелина-1 в фибробластах, оказывая антифибротический эффект [40]. При БА они используются лишь в качестве дополнительной опции к базисной терапии [21]. Основной терапевтической нишей холинолитиков является ХОБЛ. Их применение позволяет снизить частоту тяжелых обострений и респираторную смертность при ХОБЛ [48]. Позитивным фактором при использовании холинолитиков является тот факт, что чувствительность М-холинорецепторов с возрастом не редуцируется, а значит, эти препараты не снижают свою эффективность и при лечении пожилых пациентов с ХОБЛ [9]. Нежелательные явления при применении холинолитиков встречаются значительно реже, чем при использовании теофиллина. В 2008 г. были опубликованы несколько исследований, которые показывали увеличение летальности пациентов с ХОБЛ, использовавших тиотропий в виде «мягкого тумана» [34, 50]. Несмотря на результаты исследования UPLIFT, включавшего данные более 19 тыс. пациентов, не подтвердившие повышения уровня летальности [55], позже вновь были опубликованы исследования, указывающие на потенциальную опасность применения тиотропия в форме «мягкого тумана» с точки зрения кардиоваскулярных осложнений [51, 52].

Бронходилатирующий эффект β₂-агонистов, как правило, превышает таковой холинолитиков, что ведет к тому,

что они являются наиболее широко применяемым классом препаратов при обструктивных заболеваниях легких. β-Адренорецепторы (β-АР) относятся к семейству G-протеинсвязанных рецепторов и присутствуют в высокой концентрации в легочной ткани. Радиографическое картирование показывает, что они локализованы в нескольких типах клеток [2] и подразделяются на три типа: β₁, β₂, и β₃ с гомологичностью 65–70%. Около 70% β-рецепторов легких относятся ко 2-му типу. β₂-Рецепторы в высокой концентрации (30–40 тыс. на 1 клетку) расположены на поверхности гладкомышечных клеток бронхиального дерева, в гладкой мускулатуре сосудов, эпителии бронхов и в бронхиальных железах [7, 41].

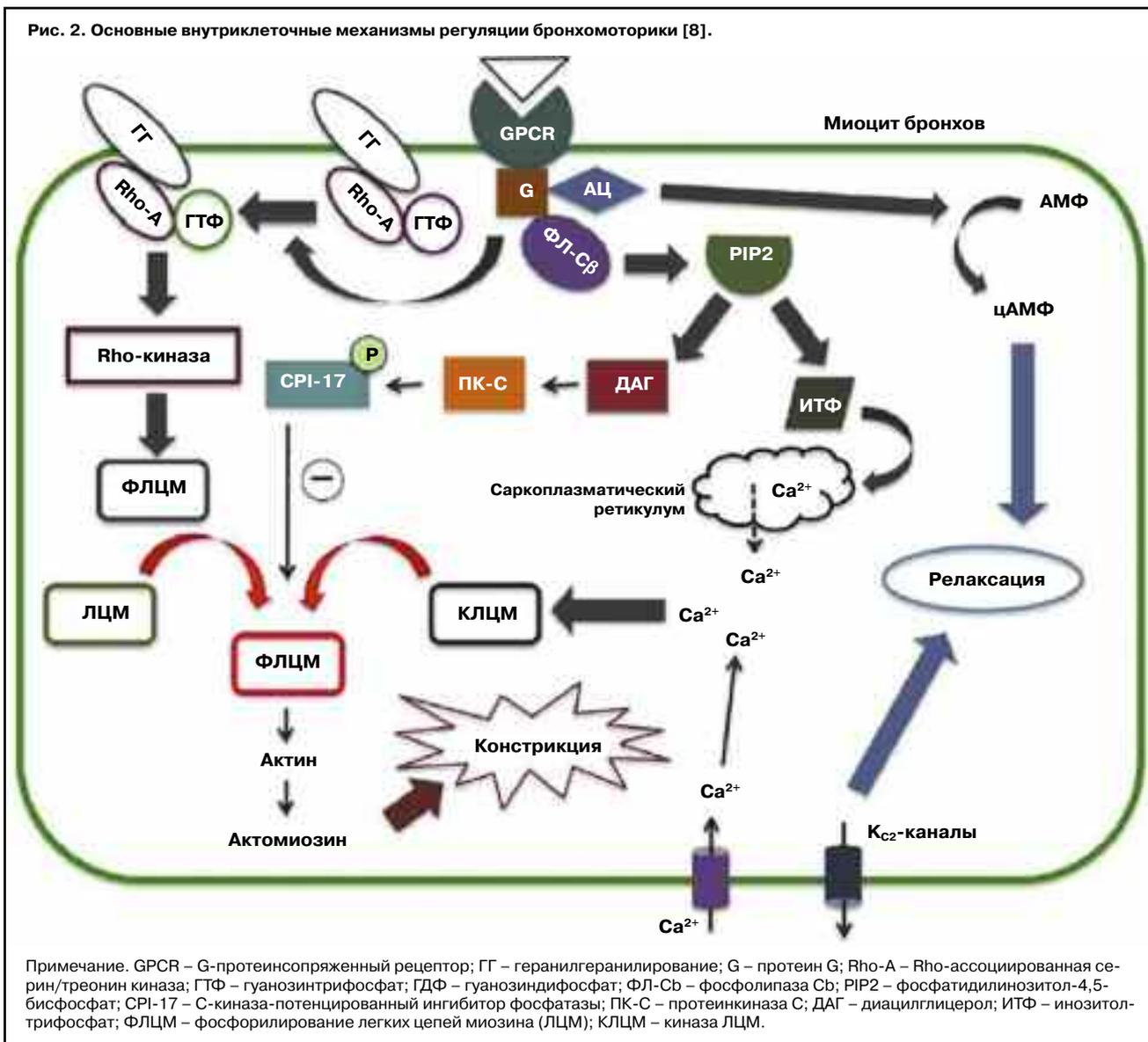
При воздействии β₂-агониста на β₂-АР происходят G-протеинзависимая активизация аденилатциклазы (АЦ) и повышение концентрации циклического аденозинмонофосфата (цАМФ), что ведет к релаксации мышечной клетки (рис. 2).

В то же время опосредованное ингибирование фосфатидилинозитольного гидролиза ведет к снижению внутриклеточной концентрации ионов Ca²⁺ и активации K⁺-каналов. Гиперполяризация миоцитов вследствие открытия K⁺-каналов способствует дальнейшему расслаблению бронхиальных мышц [25]. Кроме этого, за счет повышения уровня цАМФ отмечаются стимуляция цилиарной функции эпителия и улучшение мукоцилиарного клиренса.

Пролонгированные β₂-агонисты

β₂-Агонисты по длительности бронходилатационного эффекта подразделяются на две большие группы: короткого действия (КДБА) и пролонгированного действия. Среди последних выделяют две подгруппы: длительного действия – ДДБА (до 12 ч) и ультрадлительного действия (до 24 ч); табл. 2.

Рис. 2. Основные внутриклеточные механизмы регуляции бронхомоторики [8].



Каждый имеет свою терапевтическую нишу. КДБА используются в качестве симптоматической терапии, а пролонгированные β2-агонисты – в качестве базисного лечения. Важность применения пролонгированных препаратов для длительной терапии была обоснована еще в 1970-е годы [49], когда была осознана важность комплаентности пациента и его приверженности назначенной терапии. В XXI в. важность снижения кратности назначения с точки зрения точного выполнения врачебных предписаний была показана и для ингаляционной терапии пациентов с хроническими заболеваниями дыхательных путей. В частности, было показано преимущество в комплаентности однократного режима дозирования ингаляционных препаратов перед двух- и трехкратным [6, 15].

ДДБА являются предпочтительными бронходилататорами для контроля БА на ступенях 3–5 (см. рис. 1). Однако в настоящее время регламентирующие документы отмечают необходимость их комбинированного использования с иГКС. Это обусловлено сообщениями о большей частоте неблагоприятных исходов у пациентов с БА, которые в качестве базисной терапии использовали монотерапию ДДБА. С целью предупреждения подобных случаев в 2010 г. Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (Food and Drug Administration – FDA) приняло специальную поправку к правилам оформления инструкций по использованию ДДБА при БА, которая включала 4 пункта [10, 31]:

1. Не разрешается использовать ДДБА для лечения БА у пациентов всех возрастов без сопутствующей терапии иГКС.
2. Рекомендуется прекратить использование ДДБА, если это возможно, когда контроль над астмой достигнут, и в качестве поддерживающей терапии оставить иГКС.
3. Не рекомендовать добавление ДДБА больным, у которых адекватный контроль БА может быть достигнут низкими и средними дозами иГКС.
4. При необходимости добавления к терапии ДДБА у детей и подростков рекомендуются комбинированные препараты ДДБА и иГКС с фиксированными дозами.

Широко обсуждается попытка замены ДДБА на длительно действующие антихолинергические препараты (ДДМХБ) в комбинированной терапии астмы. Метаанализ 8 сравнительных исследований тиотропия с сальметеролом не показал значимой разницы в улучшении объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) между этими двумя препаратами, однако отмечена тенденция к худшей переносимости терапии при использовании тиотропия во время применения опросника качества жизни при астме (AQLQ – Asthma Quality of Life Questionnaire) и опросника по контролю над астмой (ACQ – Asthma Control Questionnaire) [29].

Авторы руководства GOLD рассматривают длительно действующие бронходилататоры в качестве препаратов выбора для лечения больных ХОБЛ группы В, С и D [20]

Рис. 3. Изменение качества жизни пациентов с ХОБЛ, получающих терапию разными классами препаратов, оцененное по вопроснику Госпиталя Св. Георгия.

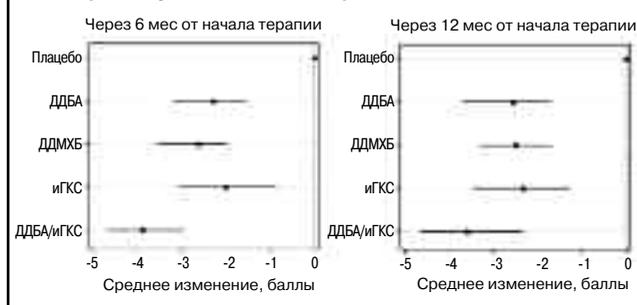
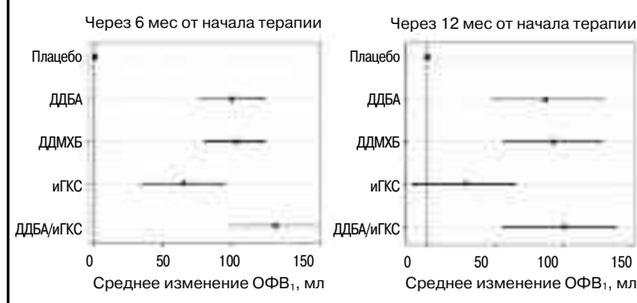


Рис. 4. Изменение ОФВ₁ пациентов с ХОБЛ, получающих терапию разными классами препаратов.



(см. табл. 1). При этом, по их мнению, в настоящее время отсутствуют доказательства в пользу превосходства антихолинэргических средств над β_2 -агонистами, либо наоборот. Преимущество в каждом конкретном случае отдается тому классу медикаментов, при использовании которого больной испытывает большее симптоматическое облегчение [20].

K.Kew и соавт. опубликовали в 2014 г. мета-анализ 71 рандомизированного контролируемого исследования, объединяющего данные 73 062 пациентов с ХОБЛ [28]. Оценивалось действие разных классов препаратов на качество жизни и функцию внешнего дыхания (ОФВ₁). ДДБА были представлены индакатеролом, сальметеролом и формотеролом; пролонгированные М-холинолитики – аclidинием, гликопирронием и тиотропиумом, а иГКС – будесонидом, мометазоном и флутиказоном. Класс комбинированных препаратов ДДБА/иГКС был представлен следующими комбинациями: сальметерол/флутиказон, формотерол/будесонид и формотерол/мометазон. Результаты метаанализа подтверждают одинаковую эффективность монотерапии ДДБА и ДДМХБ у пациентов с ХОБЛ. В то же время у больных с тяжелым течением ХОБЛ (ОФВ₁ < 50% от должного) наибольшее влияние на показатели качества жизни пациентов и функцию дыхания оказывала комбинированная терапия ДДБА/иГКС (рис. 3, 4), однако авторы подчеркивают, что использование препаратов этого класса увеличивает расходы на лечение и частоту нежелательных явлений.

β_2 -Агонисты ультрадлительного действия

В последнее время все больший интерес вызывают β_2 -агонисты ультрадлительного действия (см. табл. 2) с точки зрения как возможности увеличения комплаентности лечения, так и повышения его эффективности. При запросе в базе данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed) доступны 295 источников с упоминанием индакатерола, 160 – вилантерола и 69 – олодатерола.

Индакатерол – хирально чистый ингаляционный β_2 -агонист ультрадлительного действия. Индакатерол обладает высокой внутренней активностью в отношении β_2 -АР и

β_3 -АР человека *in vitro*. Средний максимальный эффект (E_{max}) индакатерола от максимального эффекта изопреналина составил для β_1 -АР – 16%, β_2 -АР – 73%, β_3 -АР – 113% [3]. У молекулы индакатерола головная группа гидрофильна, что обеспечивает скорость наступления эффекта, хвостовая же группа, наоборот, липофильна и это объясняет продолжительность действия. R.Sturton и соавт. показали, что начало действия индакатерола значительно более быстрое по сравнению с сальметеролом [53]. Кроме того, в отличие от сальметерола индакатерол не вступает в антагонизм с КДБА [44]. Индакатерол обладает высокими внутренней эффективностью, липофильностью и аффинностью к рафтовым микродоменам (зона клеточной мембраны, где отмечается максимальная плотность β_2 -АР, сигнальных молекул и эффекторов), что обуславливает как быстрое начало действия, так и длительность эффекта [3, 47]. Важным является факт, что текучесть мембран под действием индакатерола практически не изменяется в отличие от такового действия сальметерола, при действии которого текучесть мембран значительно возрастает, что может негативно влиять на функцию β_2 -АР и снижать внутреннюю эффективность β_2 -агониста [35].

Учитывая рекомендации использования ДДБА в сочетании с иГКС при БА, было проведено только несколько краткосрочных исследований индакатерола в качестве монотерапии у пациентов с БА. Так, в исследовании F.Kannies и соавт. было показано, что ингаляция индакатерола 1 раз в сутки в дозе 200 мкг приводила к повышению ОФВ₁ по сравнению с плацебо на всех оцениваемых временных отрезках [26]. В исследовании S.La Force и соавт. при использовании всех исследуемых доз (50, 100, 200 и 400 мкг/сут) был показан быстрый и стойкий эффект на протяжении 7 дней его использования [32].

В многочисленных сравнительных исследованиях с применением комбинированной с иГКС терапии БА индакатерол показывает превосходство в улучшении функции легких перед сальбутамолом, сальметеролом и формотеролом [5, 33, 45, 54]. При этом индакатерол демонстрирует хороший уровень безопасности. W.Yang и соавт. в исследовании с участием 144 пациентов с БА показали, что частота побочных эффектов при использовании индакатерола в дозах 400 и 800 мкг не имела достоверных различий с таковой в группе плацебо-контроля (40,7; 37,3; 38,5% соответственно) [58].

Подробнейшее исследование переносимости индакатерола провели A.Chuchalin и соавт. В течение 28 дней у 157 пациентов с БА сравнивали действие разных доз индакатерола (200, 400 и 600 мкг) на частоту развития побочных эффектов, гематологические показатели, уровень глюкозы крови, уровень калия крови, частоту сердечных сокращений, артериальное давление, электрокардиограмму (QT-интервал), потребность в использовании КДБА. Полученные результаты подтвердили широкий терапевтический индекс индакатерола: частота нежелательных эффектов в группах исследования не превышала таковую в группе плацебо. При использовании индакатерола не было отмечено клинически значимых β -стимулирующих эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы. Индакатерол демонстрировал значительное преимущество перед плацебо в снижении потребности в КДБА [11].

Большое количество исследований эффективности и безопасности индакатерола проведено у пациентов с ХОБЛ. В крупномасштабных регистрационных исследованиях индакатерол назначался 1 раз в сутки длительностью до 1 года и обеспечивал суточную бронходилатацию у пациентов с ХОБЛ, как минимум не уступающую тиотропию. Была даже отмечена тенденция более высоких показателей ОФВ₁ в группе индакатерола по сравнению с группой тиотропия [14]. В исследовании R.Dahl и соавт. было показано достижение значительно более выраженной бронхо-

дилатации на фоне использования индакатерола по сравнению с формотеролом и сальметеролом [13].

Во многих исследованиях было показано более значимое снижение необходимости симптоматического использования КДБА (в среднем на 1,5 вдоха в день) пациентами, принимавшими индакатерол, по сравнению с другими, использовавшими другие бронходилататоры, например, тиотропий, формотерол и сальметерол. В группе индакатерола отмечалось большее количество дней, полностью свободных от использования сальбутамола по сравнению с группами тиотропия и формотерола (55, 46 и 52% соответственно) [13, 14, 16, 30]. Результаты метаанализа 15 исследований индакатерола у пациентов с ХОБЛ позволяют говорить о том, что монотерапия индакатеролом (150 и 300 мкг/сут), как минимум, так же эффективна с точки зрения воздействия на показатели функции внешнего дыхания и качество жизни больных, как и терапия ДДБА 12-часового действия в комбинации с ИГКС [12].

Вилантерол также относится к классу β_2 -агонистов ультрадлительного действия. Его селективность к β_2 -АР выше, чем у формотерола и альбутерола [46]. У здоровых добровольцев после ингаляции вилантерола средняя максимальная концентрация (C_{max}) достигалась через 5–15 мин. Абсолютная биодоступность ингаляционного вилантерола в среднем составляла 27% с учетом весьма незначительного всасывания вещества в полости рта. После повторных ингаляций вилантерола через 6 дней достигалось равновесное состояние с 2,4-кратным накоплением [27].

Исследования показали эффективность вилантерола в сочетании с ИГКС у больных с неконтролируемой БА. При приеме вилантерола в дозах 12,5; 25 и 50,0 мкг 1 раз в день был отмечен бронходилатирующий эффект в течение 24 ч и более. Препарат удовлетворительно переносился пациентами: были зафиксированы минимальные показатели системных адренергических эффектов (тремор – до 2%, частота развития тахикардии также не превышала 2%) [37].

В 4-недельном исследовании N.Hanania и соавт., включившем 602 пациента с ХОБЛ, в группах вилантерола (25 и 50 мкг/сут) было показано увеличение ОФВ₁ на 137 и 165 мл от исходного уровня по сравнению с плацебо ($p < 0,001$). Побочные эффекты в отношении артериального давления, изменений электрокардиограммы, уровней глюкозы и калия крови не отмечались [24].

Олодатерол – еще один представитель класса β_2 -агонистов ультрадлительного действия – обладает высокой специфичностью и *in vitro* вызывает сильный, практически полный ответ β_2 -АР [19]. Олодатерол обладает умеренной липофильностью. Длительность его действия объясняется созданием стабильного комплекса с β_2 -АР [57]; 24-часовой бронходилатирующий эффект у пациентов с ХОБЛ и БА после 4 недель применения был доказан исследовательской группой P.Prosorpiou [46]. G.Ferguson и соавт. в двойном слепом контролируемом рандомизированном исследовании в параллельных группах больных ХОБЛ ($n=1222$) продемонстрировали долгосрочную эффективность и безопасность олодатерола в дозе 5 и 10 мкг [17].

Заключение

Новый класс β_2 -агонистов ультрадлительного действия потенциально может позволить добиться лучшего контроля БА и ХОБЛ как за счет повышения комплаентности терапии, так и стабильного и длительного бронходилатационного эффекта.

Литература/References

1. Государственный реестр лекарственных средств. <http://grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
2. Barnes PJ, Liu SF. Regulation of pulmonary vascular tone. *Pharmacol Rev* 1995; 47 (1): 87–131.

3. Battram C, Charlton SJ, Cuenoud B et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2006; 317: 762–70.
4. Bourke D, Wairly A. The steady state and rebreathing methods compared during morphine administration in humans. *J Physiol* 1989; 419: 509–17.
5. Brookman LJ, Knowles LJ, Barbier M et al. Efficacy and safety of single therapeutic and suprathreshold doses of indacaterol versus salmeterol and salbutamol in patients with asthma. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 3113–22.
6. Campbell LM. Once-daily inhaled corticosteroids in mild to moderate asthma: improving acceptance of treatment. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 4): 25–33.
7. Carstairs JR, Nimmo AJ, Barnes PJ. Autoradiographic visualization of beta-adrenoceptor subtypes in human lung. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132 (3): 541–7.
8. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and Therapeutics of Bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012; 64: 450–504.
9. Celli B, Benditt J, Albert R. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Comprehensive Respiratory Medicine*, edited by R.Albert, S.Sriro, J.J.Mosby. 1999; 37: 1–37.
10. Chowdhury BA, Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N Engl J Med* 2010; 362 (13): 1169–71.
11. Chuchalin AG, Tsoi AN, Richter K et al. Safety and tolerability of indacaterol in asthma: a randomized, placebo-controlled 28-day study. *Respir Med* 2007; 101: 2065–75.
12. Cope S, CapkunNiggl G, Gale R et al. Comparative efficacy of indacaterol 150/xg and 300/xg versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease – a network meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2011; 6: 329–44.
13. Dahl R, Chung KF, Buhl R et al. Efficacy of a new once-daily LABA, indacaterol, versus the twice-daily LABA, formoterol, in COPD. *Thorax* 2010; 65: 473–9.
14. Donohue JF, Fogarty C, Lotvall J et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 155–62.
15. Edsbäcker S. Pharmacological factors that influence the choice of inhaled corticosteroids. *Drugs* 1999; 58 (Suppl. 4): 7–16.
16. Feldman G, Siler T, Prasad N et al. INLIGHT 1 study group. Efficacy and safety of indacaterol 150 microg once-daily in COPD: a double blind, randomised, 12-week study. *BMC Pulm Med* 2010; 10: 11.
17. Ferguson GT, Feldman GJ, Hofbauer P et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via RespimatR in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int J Chron Obstruct Pulm Dis* 2014; 9: 629–45.
18. Fletcher MJ, Upton J, Taylor-Fishwick J et al. COPD uncovered: an international survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease [COPD] on a working age population. *BMC Public Health* 2011; 11: 612.
19. Gibb A, Yang LP. Olodaterol: first global approval. *Drugs* 2013; 73 (16): 1841–6.
20. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. NHLBI/WHO workshop report updated 2015.
21. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2015 update).
22. Gross NG. Anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. London: Franclin Scientific, 1993.
23. Guyatt GH, Townsend M, Pugsley SO et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation. Effects on airway function, exercise capacity, and quality of life. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135 (5): 1069–74.
24. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 -agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012; 142 (1): 119–27.
25. Jones TR, Charette L, Garcia ML, Kaczorowski GJ. Selective inhibition of relaxation of guinea-pig trachea by charybdotoxin, a potent Ca^{++} -activated K^{+} -channel inhibitor. *J Pharmacol Exp Ther* 1990; 255: 697–706.
26. Kannies F, Boulet LP, Pierzchala W et al. Efficacy and safety of indacaterol, a new 24-h β_2 -agonist, in patients with asthma: a dose-ranging study. *J Asthma* 2008; 45: 887–92.
27. Kempford R, Norris V, Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2-adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013; 26 (2): 256–64.
28. Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; Issue 3: Art. No.: CD010844. Doi: 10.1002/14651858.CD010844.pub2.
29. Kew KM, Evans DJ, Allison DE, Boyter AC. Long-acting muscarinic antagonists (LAMA) added to inhaled corticosteroids (ICS) versus addition of long-acting beta2-agonists (LABA) for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 6: CD011438. Doi: 10.1002/14651858.CD011438.pub2.

30. Kornmann O, Dahl R, Centanni S et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273–9.
31. Kuehn BM. FDA offers advice to reduce risks of long-acting beta-agonists in asthma care. *JAMA* 2010; 303 (14): 1353–4.
32. LaForce C, Alexander M, Deckelmann R et al. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. *Allergy* 2008; 63: 103–11.
33. LaForce C, Korenblat P, Osborne P et al. 24-hour bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in patients with persistent asthma: comparison with placebo and formoterol. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 2353–9.
34. Lee TA, Pickard AS, Au DH et al. Risk for death associated with medications for recently diagnosed chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 2008; 149: 380–90.
35. Lombardi D, Cuenoud B, Kramer SD. Lipid membrane interactions of indacaterol and salmeterol: do they influence their pharmacological properties? *Eur J Pharm Sci* 2009; 38: 533–47.
36. Lopez AD, Shibuya K, Rao C et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006; 27 (2): 397–412.
37. Lotvall J, Bateman ED, Bleecker ER et al. 24h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *Eur Respir J* 2012; 40 (3): 570–9.
38. Masoli M, Fabian D, Holt S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* 2004; 59: 469–78.
39. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
40. Meurs H. A new perspective on muscarinic receptor antagonism in obstructive airway disease. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13: 316–23.
41. McIntyre E, Alpers JH, Ruffin RE. Bronchial smooth muscle tone in normal subjects. *Chest* 1982; 81 (3): 396.
42. McKay SE, Howie CA, Thomson AH et al. Value of theophylline treatment in patients handicapped by chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1993; 48 (3): 227–32.
43. Murciano D, Auclair MH, Pariente R, Aubier M. A randomized, controlled trial of theophylline in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1989; 320 (23): 1521–5.
44. Naline E, Trifilieff A, Fairhurst RA et al. Effect of indacaterol, a novel long acting β_2 -agonist, on isolated human bronchi. *Eur Respir J* 2007; 29: 575–81.
45. Pearlman DS, Greos L, LaForce C et al. Bronchodilator efficacy of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with persistent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 101: 90–5.
46. Procopiou PA, Barrett VJ, Bevan NJ et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem* 2010; 53 (11): 4522–30.
47. Rosethorne EM, Turner RJ, Fairhurst RA, Charlton SJ. Efficacy is a contributing factor to the clinical onset of bronchodilation of inhaled β_2 -adrenoceptor agonists. *Nanunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2010; 382: 255–63.
48. Salpenter SR, Buckley NS, Salpenter EE. Meta-analysis: anticholinergics, but not β_2 -agonists, reduce severe exacerbations and respiratory mortality in COPD. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 1011–9.
49. Sharpe TR, Mikeal RL. Patient compliance with prescription medication regimens. *J Am Pharm Assoc* 1975; 15 (4): 191–2.
50. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 1439–50.
51. Singh S, Loke YK, Enright PL, Furberg CD. Mortality associated with tiotropium mist inhaler in patients with chronic obstructive pulmonary disease: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 342: d3215.
52. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax* 2013; 68 (1): 114–6.
53. Sturton RG, Trifilieff A, Nicholson AG, Barnes PJ. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J Pharmacol Exp Ther* 2008; 324: 270–5.
54. Sugihara N, Kanada S, Haida M et al. 24-h bronchodilator efficacy of single doses of indacaterol in Japanese patients with asthma: A comparison with placebo and salmeterol. *Respir Med* 2010; 104: 1629–37.
55. Tashkin DP, Celli B, Senn S et al. UPLIFT Study Investigators. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 359: 1543–54.
56. Van den Boom G, Van Schayck CP, Van Mollen MP et al. Active detection of chronic obstructive pulmonary disease and asthma in the general population. Results and economic consequences of the DIMCA program. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1730–8.
57. Van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM et al. 24Hour bronchodilation following a single dose of the novel β_2 agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011; 24: 666–72.
58. Yang WH, Martinot JB, Pohunek P et al. Tolerability of indacaterol, a novel once-daily beta2-agonist, in patients with asthma: a randomized, placebo-controlled, 28-day safety study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 99: 555–61.
59. Zhou Y, Wang X, Zeng X et al. Positive benefits of theophylline in a randomized, double-blind, parallel group, placebo controlled study of low-dose, slow-release theophylline in the treatment of COPD for 1 year. *Respirology* 2006; 11 (5): 603–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Куценко Максим Андреевич – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, ст. науч. сотр. лаб. клин. фармакологии ФГБУ НИИ пульмонологии. E-mail: mkmed@yandex.ru