



Клиническая фармакология антихолинергических препаратов

В.В. Архипов

В представленном обзоре освещены вопросы механизма действия антихолинергических препаратов, их фармакокинетика, эффективность данной группы препаратов в лечении хронической обструктивной болезни легких и бронхиальной астмы. Дана сравнительная характеристика современных М-холинолитиков, зарегистрированных в Российской Федерации.

Ключевые слова: антихолинергические препараты, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

Введение

В традиционной медицине растительные препараты с антихолинергическим действием стали применять для терапии бронхообструктивного синдрома более 2000 лет назад. Первоначально это были растительные алкалоиды атропин и скополамин, содержащиеся в белладонне и дурмане. Атропин, который был идентифицирован в 1833 г., стал первым бронхолитиком для терапии бронхиальной астмы (БА) в западной медицине [1]. Но с появлением в 20-х годах XX века эфедрина и адреналина интерес к атропину был утрачен, во многом из-за тяжелых системных нежелательных эффектов, которыми обладал этот препарат.

Новый этап в развитии антихолинергических препаратов (АХП) наступил после разработки в 1970-х годах ипратропия бромидом, одобренного FDA (Food and Drug Administration, США) в 1987 г. Этот препарат стал первым по-настоящему безопасным антихолинергическим средством, доступным в виде современного аэрозольного ингалятора. Причем по своей клинической эффективности он практически не уступал изопротеренолу – одному из самых активных β_2 -агонистов своего времени [2].

Ипратропия бромид до сих пор занимает важное место в ряду бронхолитиков для терапии БА и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Однако этот препарат отличается относительно короткой продолжительностью действия,

поэтому для поддержания постоянного лечебного действия ипратропий следует применять каждые 6–8 ч, что, конечно же, неудобно. Этот недостаток ипратропия был исправлен чуть более десяти лет назад, когда появился новый блокатор М-холинорецепторов – тиотропий, продол-

Аффинность и время связи с M_3 -рецептором различных М-холинолитиков [5]

Препарат	Аффинность в отношении M_3 -рецептора, рКа	$T_{1/2}$ связи с M_3 -рецептором, ч	Различия в аффинности по отношению к M_2 - и M_3 -рецепторам
Атропин	9,68	3,5	Нет
Ипратропий	9,58	3,2	Нет
Тиотропий	11,02	34,7	Функциональная селективность в отношении M_3 -рецепторов
Гликопирролат	10,04	3,7	В 3–5 раз более селективен по отношению к M_3 -рецепторам
Аклидиниум	10,74	29,0	Функциональная селективность в отношении M_3 -рецепторов
OrM3	9,38	14,2	В 120 раз более селективен по отношению к M_3 -рецепторам
CHF 5407	9,23	~32	Функциональная селективность в отношении M_3 -рецепторов

Владимир Владимирович Архипов – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.



жительность действия которого превышает 24 ч. За десятилетие применения этого препарата в клинической практике он стал “золотым стандартом” терапии ХОБЛ, а в последнее время находит свое место в качестве средства для лечения БА [3].

Последние годы стали очень продуктивными в плане разработки новых антихолинергических средств (таблица) [4].

Антихолинергические препараты являются одними из самых безопасных средств для терапии БА и ХОБЛ, для всех препаратов этого класса характерны низкая системная абсорбция и широкий терапевтический диапазон. Кроме того, исследования последних лет показали, что действие препаратов данной группы не ограничивается только лишь бронходилатацией. В частности, тиотропий может препятствовать прогрессированию ХОБЛ и предотвращать ремоделирование дыхательных путей [6, 7].

Механизм действия блокаторов М-холинергических рецепторов

Дыхательные пути человека находятся под постоянным влиянием парасимпатической нервной системы, которая поддерживает гладкую мускулатуру бронхов в определенном физиологическом тоне [8, 9]. Кроме того, парасимпатическая система регулирует активность бронхиальных желез, продуцирующих слизь. Холинергические влияния непосредственно реализуются благодаря взаимодействию ацетилхолина, который выделяется в периферических нервных окончаниях, с M_3 -холинорецепторами миоцитов бронхов. В дыхательных путях человека максимальная плотность M_3 -рецепторов отмечается в крупных дыхательных путях, таким образом, парасимпатическая иннервация контролирует тонус главным образом центральных отделов бронхиального дерева [10]. Следует отметить, что общий просвет центральных дыхательных путей значительно меньше, чем периферических¹ [11]. Таким образом, на долю центральных бронхов приходится примерно 90% от общего сопротивления дыхательных путей. Поэтому даже незначительное изменение тонуса центральных бронхов может привести к существенному изменению общего сопротивления дыхательных путей [12].

Парасимпатический тонус у пожилых людей несколько выше, чем у молодых. Он повышается у курящих вследствие раздражения афферент-

¹ Например, общий просвет четырех бронхов второй генерации составляет 2,13 см², а восьми бронхов третьей генерации – 2,0 см². Для сравнения: общий просвет бронхов одиннадцатой генерации – 7,5 см², а бронхов шестнадцатой генерации – 225 см².

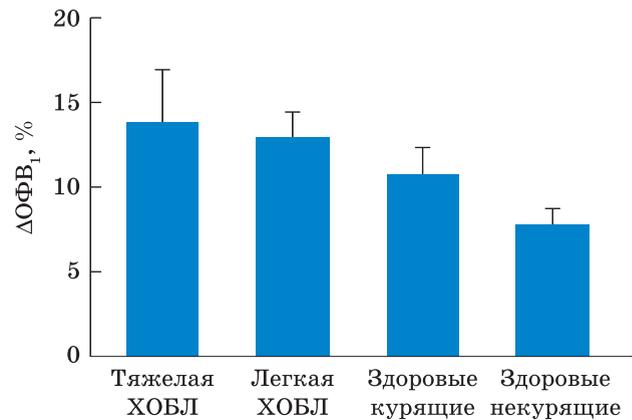


Рис. 1. Увеличение ОФВ₁ после ингаляции атропина: прирост ОФВ₁ у курящих и больных ХОБЛ существенно выше, чем у здоровых лиц [14].

ных нервных окончаний дыхательных путей табачным дымом, частицами пыли, ирритантами, холодным воздухом. Воспалительный процесс у пациентов с БА и особенно с ХОБЛ также приводит к усилению парасимпатических влияний на дыхательные пути из-за непосредственного влияния медиаторов воспаления (гистамин, серотонин) на рецепторы афферентных нервов [13]. Таким образом, повышение парасимпатического тонуса может служить дополнительным фактором ограничения воздушного потока у больных БА. Но важнейшее значение этот фактор имеет для больных ХОБЛ, у которых повышенный парасимпатический тонус является единственным механизмом ограничения воздушного потока, который может быть устранен посредством фармакотерапии (рис. 1).

В результате устранения парасимпатических влияний на крупные бронхи после ингаляции антихолинергических препаратов у больных ХОБЛ происходит значимое увеличение показателей спирометрии. Например, после ингаляции тиотропия величина объема форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ₁) увеличивается на 150–180 мл по сравнению с плацебо или на 103 мл по сравнению с группой контроля, получавшей терапию β_2 -агонистами и ингаляционными глюкокортикостероидами (ИГКС) [15].

Снижение центрального сопротивления оказывает положительное действие на периферические дыхательные пути [16, 17]: создаются условия, позволяющие воздуху покидать так называемые “воздушные ловушки”, которые играют большую роль в патогенезе ХОБЛ [17]. В результате применения АХП увеличивается дыхательный объем, уменьшается выраженность одышки, повышается переносимость физической нагрузки, а также снижается концентрация катехоламинов в крови [18, 19]. Поскольку курение повы-



Рис. 2. Подвиды холинергических рецепторов [23].

шает парасимпатическое влияние на дыхательные пути, АХП особенно эффективны у тех больных ХОБЛ, которые продолжают курить [20].

Из пяти известных сегодня подвидов мускариновых рецепторов в регуляции тонуса бронхов принимают участие три (рис. 2):

- M_1 -рецепторы локализованы в парасимпатических ганглиях и обеспечивают передачу парасимпатических импульсов в периферические нервные окончания;
- M_3 -рецепторы расположены непосредственно в эффекторных органах (гладкая мускулатура бронхов, бронхиальные железы). С активацией этого подвида М-холинорецепторов связаны увеличение тонуса бронхов и усиление секреции бронхиальных желез. Кроме того, стимуляция M_3 -рецепторов повышает внутриклеточную концентрацию инозитолтрифосфата, который, в свою очередь, вызывает десенситизацию β_2 -адренорецепторов и как следствие снижение эффективности β_2 -агонистов. Тахикардия, сопровождающая прием атропиноподобных препаратов, также связана с блокадой M_3 -холинорецепторов;
- M_2 -рецепторы располагаются на пресинаптических мембранах парасимпатических постганглионарных волокон. Взаимодействуя с M_2 -рецепторами, ацетилхолин включает механизм торможения, в результате которого дальнейшее выделение нейромедиатора в синаптическую щель временно прекращается. *In vitro* селективная стимуляция M_2 -рецепторов на 80% уменьшает парасимпатическое влияние на дыхательные пути [21].

Таким образом, блокада M_1 - и M_3 -рецепторов приводит к уменьшению тонуса крупных дыхательных путей, а блокада M_2 -рецепторов, напротив, в несколько раз увеличивает выделение ацетилхолина в синапсах постганглионарных нервных волокон [21, 22].

К сожалению, создать блокатор М-холинорецепторов, полностью селективный только в отношении M_1 - и M_3 -рецепторов, до сих пор не уда-

лось². Атропин и ипратропий обладают примерно одинаковой селективностью в отношении M_2 - и M_3 -рецепторов. Тиотропий и аклидиниум обладают функциональной селективностью в отношении M_3 -рецепторов. Например, у тиотропия $T_{1/2}$ связи с M_1 - и M_3 -рецепторами составляет 14,6 и 34,7 ч соответственно, а для M_2 -рецепторов эта величина составляет лишь 3,6 ч [21]. Гликопирроний же примерно в 2–5 раз более селективен по отношению к M_3 -рецептору [24] (см. таблицу).

Продолжительность действия АХП определяется в первую очередь периодом связи с рецептором. Однако из этого правила есть исключения. Например, время блокады M_3 -рецепторов у аклидиниума на порядок выше, чем у гликопиррония, но при этом для достижения терапевтического эффекта гликопирроний можно назначать один раз в день, а аклидиниум – только дважды (см. таблицу). Дело в том, что аклидиниум очень быстро гидролизует в тканях организма, в то время как гликопирроний представляется стабильным соединением [25].

Важное значение для продолжительности действия АХП, по-видимому, имеют различия в особенностях микрокинетики. К сожалению, эти особенности в целом недостаточно изучены. Из исследований β -агонистов известно, что период связи индакатерола с β -рецептором в 4,5 раза меньше, чем аналогичный показатель у салметерола. Но при этом салметерол требует назначения дважды в день, а индакатерол, образуя депо в фосфолипидных мембранах, обеспечивает выраженное бронхолитическое действие при однократном назначении [26]. Возможно, одинаковая продолжительность действия антихолинэргических препаратов, которые значительно отличаются друг от друга по продолжительности блокады М-холинорецепторов, также объясняется особенностями накопления этих препаратов в тканях дыхательных путей.

Ряд патологических процессов может приводить к снижению числа M_2 -рецепторов, что способствует увеличению парасимпатического тонуса [27]. Например, количество M_2 -рецепторов снижается при вирусных инфекциях и при выраженном иммунном воспалении (под воздействием основного эозинофильного протеина) [13]. В этих случаях назначение антихолинэргических препаратов может компенсировать увеличение парасимпатического влияния на мускулатуру дыхательных путей.

² Единственным высокоселективным антихолинэргическим препаратом является OrM3 (разработка Merck Research Laboratories), который в настоящее время проходит клинические исследования. Предполагается, что этот препарат будет назначаться внутрь в виде таблеток один раз в день.



Наконец, М-холинорецепторы имеются у целого ряда клеток иммунной системы (например, у фибробластов и макрофагов) [28]. Влияние АХП на эти клетки в настоящее время активно изучается.

Фармакокинетика

Для большинства современных АХП характерна низкая липофильность. После ингаляции эти препараты в незначительной степени абсорбируются в системный кровоток из дыхательных путей, а фракция препарата, оставшаяся после ингаляции в полости рта и проглоченная пациентом, практически не всасывается в желудочно-кишечном тракте. Например, биодоступность тиотропия при пероральном приеме составляет 5–10%, а общая доля препарата, поступившего в кровь, составляет 19,5% [29].

В результате концентрации АХП в плазме крайне малы. Например, пиковая концентрация тиотропия в плазме после ингаляции составляет всего 6 пг/мл, причем в первый же час эта концентрация уменьшается в 3 раза благодаря активному метаболизму в печени [24]. В такой концентрации препарат способен заблокировать не более 5% холинорецепторов в организме, чем объясняется его высокая безопасность. При повторных назначениях тиотропий не кумулирует в организме.

Объем распределения большинства антихолинергических средств невелик (у тиотропия 32 л/кг), поэтому они плохо распределяются в тканях и не проходят через гематоэнцефалический барьер. Препараты этого класса различаются по механизму метаболизма и элиминации. Например, тиотропий подвергается активной экскреции почками в неизменном виде, но при этом 25% препарата метаболизируется в печени системой цитохромов Р-450 (изоферменты СYP2D6 и СYP3A4). Аclidиниум же быстро гидролизуется до неактивных дериватов, которые выводятся с мочой и фекалиями [25, 30].

Нежелательные эффекты

Нежелательные эффекты встречаются примерно у 3% больных, получающих АХП. Больные могут отмечать сухость и горечь во рту, боль в горле или в груди, кашель и очень редко – аллергические реакции и тахикардию (при введении больших доз).

Из числа препаратов этого класса наиболее подробно была изучена безопасность тиотропия бромида. В частности, анализ 30 международных сравнительных исследований с участием более 30 тыс. пациентов показал, что тиотропий хорошо переносится больными и не оказывает неже-

лательного воздействия на сердечно-сосудистую систему [31]. Отдельно было показано, что этот препарат не влияет на уродинамику у больных с доброкачественной гипертрофией предстательной железы [32].

Поскольку в отдельных небольших исследованиях у больных, получавших тиотропий в виде нового жидкостного ингалятора (Респимат), было зарегистрировано большее³, чем в контрольной группе, число летальных исходов от любых причин, безопасность этого препарата в последние годы неоднократно становилась темой дискуссий [33]. Окончательную точку в этом вопросе поставила публикация результатов исследования TIOSPIR (The Tiotropium Safety and Performance in Respimat Trial) – самого большого по числу участников (17 183 больных ХОБЛ) рандомизированного клинического исследования в респираторной медицине [34]. В этом исследовании продолжительностью 3,5 года не подтвердилось увеличение риска летальных исходов, связанное с использованием тиотропия через Респимат.

Все современные АХП обладают сопоставимыми показателями безопасности. Отдельно следует выделить аклидиниум, который благодаря быстрому метаболизму практически мгновенно разрушается в плазме, вследствие чего риск системных нежелательных эффектов крайне мал даже при назначении высоких доз препарата [35].

Ипратропия бромид

Ипратропия бромид – синтетический М-холинолитик, представляющий собой четвертичную аммониевую соль атропина. Благодаря принадлежности к аммониевой группе ипратропий отличается низкой биодоступностью (6,7% после ингаляции и 2% после приема внутрь) и не обладает системным действием, присущим атропину [36]. Из всех нежелательных эффектов атропина у ипратропия сохранился только один: сухость во рту после ингаляции [37].

В то же время ипратропий, как и атропин, примерно одинаково взаимодействует с М₂- и М₃-подвидами холинорецепторов и практически не отличается от атропина по продолжительности действия. Значимое бронхолитическое действие ипратропия, которое принято определять как увеличение величины ОФV₁ >15% по сравнению с исходным значением, наблюдается уже в первые 15 мин после ингаляции, но достигает максимума

³ Важно отметить, что различия не были статистически значимыми, а в самих исследованиях не ставилось изучение безопасности тиотропия в качестве основной конечной точки и не представлялось возможным дать заключение о безопасности тиотропия в силу недостаточной статистической мощности.



лишь спустя 1–2 ч после ингаляции [38]. Кроме того, у больных БА ипратропий заметно уступает β_2 -агонистам по выраженности бронхолитического действия в первые 3 ч после ингаляции [39].

Поэтому для купирования приступов БА ипратропий обычно назначается в комбинации с короткодействующими β_2 -агонистами (фенотерол⁴, сальбутамол). При этом комбинация двух бронхолитиков начинает действовать быстро и обеспечивает более высокий уровень бронходилатации, чем каждый из препаратов по отдельности [40, 41]. Назначение ипратропия для терапии обострений БА позволяет существенно снизить риск госпитализаций, а при назначении препарата в комбинации с β_2 -агонистами необходимость госпитализации пациентов снижается в 2 раза [38]. Важно отметить, что при тяжелых обострениях БА ипратропий более эффективен, чем при легких [42–44]. В ночные часы влияние ипратропия на показатели спирометрии у больных БА значительно выше, чем днем, что связано с более высокой активностью парасимпатической нервной системы в ночные часы [45].

У больных ХОБЛ комбинация двух бронхолитиков также более эффективна, чем назначение этих средств по отдельности, но при этом заболевании ипратропий может назначаться и в виде монотерапии [46]. Важно отметить, что у больных ХОБЛ эффект М-холинолитиков при регулярном применении остается постоянным, в то время как действие β_2 -агонистов уменьшается с течением времени из-за снижения чувствительности β_2 -адренорецепторов [47].

Ипратропий проявил себя в качестве надежного бронходилататора для купирования симптомов ХОБЛ, но в качестве средства для регулярного приема уступает тиотропию по таким важным параметрам, как снижение риска обострений и госпитализаций у больных ХОБЛ, а также оказывает меньшее влияние на качество жизни больных, чем тиотропий [48].

Тиотропия бромид

Тиотропий принято рассматривать в качестве “золотого стандарта” современной терапии ХОБЛ. Тиотропий оказывает существенное и быстрое воздействие на самочувствие больных ХОБЛ, увеличивает их функциональные возможности, но одновременно влияет на более отдаленные показатели, снижая число обострений и риск летального исхода. Так, у больных с исходно низким риском обострений (в среднем 1 обострение

в год) тиотропий снижает среднее число обострений на 20–24% [49, 50], а у больных с частыми обострениями (≥ 2 обострения в год) – на 35–55% [51, 52]. Уменьшение числа обострений сопровождается снижением риска связанных с ХОБЛ госпитализаций на 38–44% [49, 50].

Тиотропий – единственный бронхолитик, у которого было доказано положительное воздействие на летальность больных ХОБЛ: сокращение числа летальных исходов от любых причин на 12–16% [15, 53].

У больных ХОБЛ тиотропий может назначаться в виде монотерапии. Было показано, что назначение тиотропия позволяет существенно (на 27%) снизить риск тяжелых обострений ХОБЛ по сравнению с терапией салметеролом (β_2 -агонист длительного действия) [54]. В целом результаты метаанализа исследований, в которых результаты применения тиотропия сравнивались с терапией β_2 -агонистами длительного действия, показали, что тиотропий и β_2 -агонисты обеспечивают примерно одинаковый прирост величины ОФВ₁, но при этом у больных, получавших тиотропий, риск обострений оказался на 14% ниже, а частота нежелательных явлений на 12% меньше, чем при назначении β_2 -агонистов (в анализ были включены сравнительные исследования тиотропия с салметеролом, формотеролом и индакатеролом) [55].

При тяжелом течении ХОБЛ, когда требуется комбинация нескольких препаратов, тиотропий можно эффективно сочетать с препаратами других фармацевтических групп. В частности, тиотропий выступает как синергист β_2 -агонистов длительного действия [56]. Есть основания полагать, что тиотропий увеличивает чувствительность β_2 -адренорецепторов [57]. В ходе клинических исследований также была доказана эффективность комбинации тиотропия с рофлумиластом и комбинированными препаратами, в состав которых входят β_2 -агонисты и ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) [58, 59].

Эффективность тиотропия у больных ХОБЛ сохраняется длительное время, что было подтверждено в исследованиях продолжительностью 3,5 и 4 года [31, 49].

На сегодняшний день имеется несколько крупных рандомизированных исследований, в которых изучалось действие тиотропия у взрослых и детей (с 5 лет), страдающих БА. В большинстве исследований тиотропий назначался в тех случаях, когда возможности обычной терапии БА были практически исчерпаны, например если контроль над БА не был достигнут на фоне назначения максимальных доз ИГКС, в том числе в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия.

⁴ В нашей стране комбинация ипратропия и фенотерола доступна под названием Беродуал (дозированный аэрозоль и раствор для ингаляций через небулайзер).



В частности, в исследовании с использованием бодиплетизмографии показано, что у больных с тяжелой БА назначение тиотропия достоверно снижает сопротивление дыхательных путей [60]. В независимом исследовании TALC (Tiotropium bromide step-up therapy for adults with uncontrolled asthma) у больных, которые не достигли контроля над БА на фоне терапии ИГКС, назначение тиотропия позволяло увеличить уровень контроля над заболеванием [61]. По числу дней с хорошим контролем над БА больные, которым был назначен тиотропий, не отличались от больных, получивших салметерол, но при этом больные в группе тиотропия отличались достоверно более высокими показателями ОФВ₁.

Наконец, в ходе двух параллельных исследований, результаты которых были опубликованы в 2012 г., у 912 больных с неконтролируемым на фоне комбинированной терапии течением БА присоединение к исходной терапии тиотропия позволило существенно увеличить среднюю величину ОФВ₁ и на 21% ($p < 0,03$) сократить общее число обострений заболевания [62].

Результаты этих исследований позволили получить одобрение для использования тиотропия у больных БА в тех случаях, когда симптомы заболевания сохраняются на фоне терапии ИГКС (в том числе в комбинации с β_2 -агонистами длительного действия).

По своей структуре тиотропий – четвертичное аммониевое соединение, благодаря этому препарат мало абсорбируется в системный кровоток и не вызывает серьезных системных эффектов (см. раздел “Нежелательные эффекты”).

В настоящее время компания Boehringer Ingelheim разрабатывает комбинированный препарат, содержащий два бронхолитика сверхдлительного действия: тиотропий и олодатерол.

Гликопиррония бромид

Гликопиррония бромид (в американской фармакопее – гликопирролат, по названию активного катиона) – блокатор М-холинэргических рецепторов, который в течение многих лет применяется как средство для премедикации (блокирует секрецию слюнных и бронхиальных желез), а также для терапии гипергидроза. Первые исследования гликопиррония в анестезиологии относятся к началу 1970-х годов, но в качестве бронхолитика этот препарат был одобрен лишь в конце 2012 г.⁵ [63].

⁵ Гликопирроний одобрен под названием Сибри (компания Novartis Pharma). Кроме того, ведется разработка двух комбинированных препаратов: гликопирроний/индакатерол для приема один раз в день (Novartis Pharma) и гликопирроний/формотерол для приема дважды в день (AstraZeneca).

Бронхолитический эффект гликопиррония развивается существенно быстрее, чем ипратропия и тиотропия, и проявляется в первые 5 мин после ингаляции [64]. Было показано, что в первые 40 мин после назначения препарат демонстрирует сопоставимый с сальбутамолом уровень бронходилатации [65].

Гликопирроний примерно в 3–5 раз более селективен по отношению к М₃-рецепторам, чем к М₂-рецепторам [66]. Теоретически гликопирроний мог бы иметь преимущество в плане безопасности по сравнению с тиотропием [67]. Однако в целом ряде прямых сравнительных исследований этих двух препаратов число нежелательных эффектов при назначении гликопиррония и тиотропия не различалось и находилось на уровне аналогичного показателя в группе плацебо [68–70].

По продолжительности связи с М₃-рецепторами гликопирроний в 2,7–4,1 раза уступает тиотропию [64]. Однако это отличие не имеет существенного значения, так как продолжительность действия гликопиррония имеет дозозависимый характер. При назначении один раз в день в дозе 25 мкг этот препарат обеспечивает прирост величины ОФВ₁ более 100 мл по сравнению с плацебо менее 12 ч в сутки (прирост ОФВ₁ >100 мл принято считать клинически значимым для больных ХОБЛ [71]). Назначив гликопирроний в суточной дозе 50 мкг, можно обеспечить клинически значимый прирост ОФВ₁ большую часть суток, а при назначении гликопиррония в дозе 480 мкг бронхолитическое действие препарата продолжается до 32 ч [70, 72]. Пропорционально дозе также увеличивается бронхолитический эффект гликопиррония (рис. 3).

Стандартная доза этого препарата (50 мкг один раз в день) была выбрана таким образом, чтобы обеспечить клинически значимый прирост показателей спирометрии на протяжении суток. Тем не менее препарат может назначаться и два раза в день, что обеспечивает несколько большую бронходилатацию, но представляется менее удобным для пациентов (см. рис. 3).

Гликопирроний отличается более быстрым началом действия в сравнении с тиотропием. В исследованиях GLOW-2 (GLycopyrronium bromide in chronic Obstructive pulmonary disease airWays), GLOW-5 и SHINE (Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study) продемонстрировано, что оба препарата эквивалентны по целому ряду показателей эффективности (спирометрия, выраженность одышки, число обострений, использование бронхолитиков короткого действия и качество жизни), и лишь в исследовании SHINE число

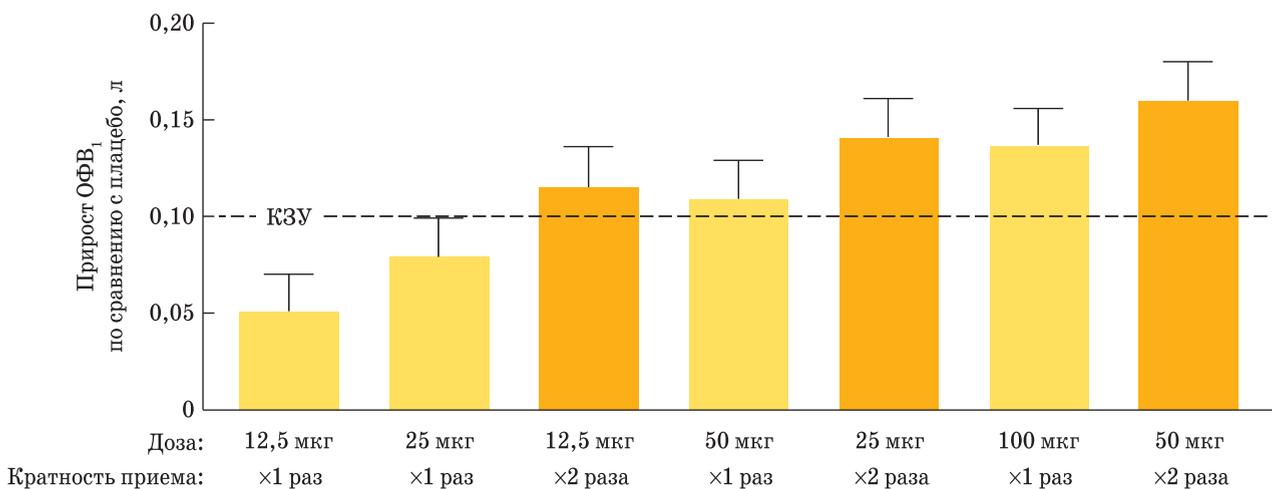


Рис. 3. Дозозависимый эффект гликопиррония [73]. КЗУ – клинически значимый уровень увеличения ОФВ₁.

обострений в группе тиотропия оказалось несколько меньше, чем в группе гликопиррония [66, 68, 73].

В исследовании SPARK (Analysis of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations with the dual bronchodilator QVA149 compared with glycopyrronium and tiotropium (SPARK): a randomised, double-blind, parallel-group study) показатели спирометрии в группах тиотропия и гликопиррония также не различались, но при этом риск тяжелых обострений ХОБЛ в группе гликопиррония оказался на 33% выше, чем у больных, получавших тиотропий [35].

Гликопирроний – четвертичное аммониевое соединение, отличающееся низкой системной биодоступностью и как следствие практически полным отсутствием системных нежелательных эффектов. Сухость во рту при назначении гликопиррония возникает у 3% больных (в группах тиотропия и плацебо – 1,5 и 1,9% соответственно) [69].

Аклидиниум

Аклидиниум⁶ пока недоступен в нашей стране. Этот новый препарат был одобрен FDA в 2012 г. Так же как и тиотропий, этот препарат обладает функциональной селективностью в отношении М₃-рецепторов, но уступает тиотропию по продолжительности связи с М₃-рецепторами. У больных ХОБЛ аклидиниум назначается дважды в день в дозе 400 мкг. Эффект аклидиниума наступает несколько раньше, чем тиотропия, однако аклидиниум нельзя назначать в качестве средства скорой помощи [75].

Отличительной чертой аклидиниума является крайне интенсивный гидролиз до неактивных

дериватов, благодаря которому период полужизни препарата в плазме составляет всего 2,4 мин [35]. С одной стороны, это свойство обеспечивает высокую безопасность аклидиниума, но с другой – не позволяет использовать препарат для однократного приема.

В исследованиях ATTAIN (Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study) и ACCORD I (Treatment with Twice-daily Acclidinium Bromide in COPD Patients) [76, 77] аклидиниум доказал способность значимо увеличивать уровень ОФВ₁ в сравнении с плацебо у больных с умеренным и тяжелым течением ХОБЛ. Остается ждать результатов сравнительных исследований аклидиниума с другими антихолинэргическими препаратами.

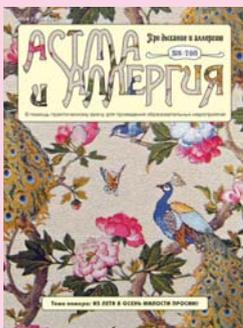
Список литературы

- Gandevia B. // Postgrad. Med. J. 1975. V. 51. Suppl. 7. P. 13.
- Baigelman W., Chodosh S. // Chest. 1977. V. 71. P. 324.
- Yohannes A.M. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2013. V. 8. P. 117.
- Cazzola M., Matera M.G. // Br. J. Pharmacol. 2008. V. 155. P. 291.
- Moulton B.C., Fryer A.D. // Br. J. Pharmacol. 2011. V. 163. P. 44.
- Tashkin D.P. et al. // COPD. 2012. V. 9. P. 289.
- Kolahian S., Gosens R. // J. Allergy (Cairo). 2012. V. 2012. P. 681258.
- Richardson J.B. // Eur. J. Respir. Dis. Suppl. 1982. V. 117. P. 13.
- Barnes P.J. // Murray and Nadel's Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia, PA, 2010. P. 615–626.
- Mak J.C.W., Barnes P.J. // Am. Rev. Respir. Dis. 1990. V. 141. P. 1559.
- Weibel E.R. // The Lung: Scientific Foundations / Ed. by R.G. Crystal, J.B. West. N.Y., 1991. V. 1. P. 711–720.
- Fryer A.D., Jacoby D.B. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1998. V. 158. Suppl. 2. P. S154.
- Coulson F.R., Fryer A.D. // Pharmacol. Ther. 2003. V. 98. P. 59.
- Gross N.J. et al. // Chest. 1989. V. 96. P. 984.
- Tashkin D.P. et al.; UPLIFT Study Investigators // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. P. 1543.

⁶Разработка компании Almirall.



16. Chen A.M. et al. // Ann. Pharmacother. 2008. V. 42. P. 1832.
17. Celli B. et al. // Chest. 2003. V. 124. P. 1743.
18. O'Donnell D.E. et al. // Eur. Respir. J. 2004. V. 23. P. 832.
19. Yoshimura K. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2012. V. 7. P. 109.
20. Miota J. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2008. V. 21. P. 146.
21. Disse B. et al. // Life Sci. 1993. V. 52. P. 537.
22. Patel H.J. et al. // AJRCCM. 1995. V. 152. P. 872.
23. Drugs for the Treatment of Respiratory Diseases / Ed. by D. Spina. Cambridge, 2003. P. 107.
24. Haddad E.B. et al. // Br. J. Pharmacol. 1999. V. 127. P. 413.
25. Spiriva HandiHaler (tiotropium bromide inhalation powder) package insert. Ridgefield, CT, 2004.
26. Sykes D.A., Charlton S.J. // Br. J. Pharmacol. 2012. V. 165. P. 2672.
27. Haddad el-B., Rousell J. // Trends Pharmacol. Sci. 1998. V. 19. P. 322.
28. Meurs H. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2013. V. 26. P. 145.
29. Leusch A. et al. // Biopharm. Drug Dispos. 2001. V. 22. P. 199.
30. Tudorza Pressair, prescribing information. St. Louis, Mo., 2012. http://frx.com/pi/tudorza_pi.pdf
31. Rodrigo G.J. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2012. V. 25. P. 40.
32. Miyazaki et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2008. V. 21. P. 879.
33. Bateman E. et al. // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2010. V. 5. P. 197.
34. Wise R.A. et al. // N. Engl. J. Med. 2013. V. 369. P. 1491.
35. Wedzicha J.A. et al. // Lancet Respir. Med. 2013. V. 1. P. 199.
36. Ensing K. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol. 1989. V. 36. P. 189.
37. Cugell D.W. // Am. J. Med. 1986. V. 1. P. 18.
38. Gunther W., Kamburoff P.L. // Curr. Med. Res. Opin. 1974. V. 2. P. 281.
39. Ruffin R.E. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1977. V. 59. P. 136.
40. FitzGerald J.M. et al. // Chest. 1997. V. 111. P. 311.
41. Rodrigo G. et al. // Am. J. Med. 1999. V. 107. P. 363.
42. Plotnik L.H. et al. // BMJ. 1998. V. 317. P. 971.
43. Lanes S.F. et al. // Chest. 1998. V. 114. P. 366.
44. Rodrigo G. et al. // AJRCCM. 2000. V. 161. P. 1862.
45. Catterall J.R. et al. // Thorax. 1988. V. 43. P. 720.
46. Zuwallack R. et al. // Respir. Med. 2010. V. 104. P. 1179.
47. Donohue J.F. et al. // Chest. 2002. V. 122. P. 47.
48. Cheyne L. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2013. V. 9. CD009552. doi: 10.1002/14651858.CD009552.pub2.
49. Casaburi R. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 217.
50. Vincken W. et al. // Eur. Respir. J. 2002. V. 19. P. 209.
51. Dusser D. et al. // Eur. Respir. J. 2006. V. 27. P. 547.
52. Powrie D.J. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 30. P. 1.
53. Celli B. et al. // Chest. 2010. V. 137. P. 20.
54. Vogelmeier C. et al. // N. Engl. J. Med. 2011. V. 364. P. 1093.
55. Chong J. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2012. V. 9. CD009157.
56. Van Noord J.A. et al. // Eur. Respir. J. 2005. V. 26. P. 214.
57. Johnson M. // Proc. Am. Thorac. Soc. 2005. V. 2. P. 320.
58. Fabbri L.M. et al. // Lancet. 2009. V. 374. P. 695.
59. Aaron S.D. et al. // Ann. Intern. Med. 2007. V. 146. P. 545.
60. Fardon T. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. P. 1218.
61. Peters S.P. et al. // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363. P. 1715.
62. Kerstjens H. et al. // N. Engl. J. Med. 2012. V. 367. P. 1198.
63. Wyant G.M., Kao E. // Can. Anaesth. Soc J. 1974. V. 21. P. 230.
64. Kuna P. et al. // Eur. Respir. J. 2007. V. 30. Suppl. 51. P. 357s.
65. Singh D. et al. // Proc. Am. Thor. Soc. 2006. V. 3. P. A113.
66. Vogelmeier C., Banerji D. // Ther. Adv. Respir. Dis. 2011. V. 5. P. 163.
67. Sykes D.A. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2012. V. 343. P. 520.
68. Verkindre C. et al. // Respir. Med. 2010. V. 104. P. 1482.
69. Kerwin E. et al. // Eur. Respir. J. 2012. V. 40. P. 1106.
70. Chapman K.R. et al. // BMC Pulm. Med. 2014. V. 14. P. 4.
71. Gazzolla M. et al. // Eur. Respir. J. 2008. V. 31. P. 416.
72. Gunawardena K.A. et al. // Proc. Am. Thor. Soc. 2006. V. 3. P. A117.
73. Arievidh H. et al. // BMC Pulm. Med. 2012. V. 12. P. 74.
74. Bateman E.D. et al. // Eur. Respir. J. 2013. V. 42. P. 1484.
75. Gavalda A. et al. // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2009. V. 331. P. 740.
76. Jones P. et al. // Eur. Respir. J. 2012. V. 40. P. 830.
77. Kerwin E.M. et al. // COPD. 2012. V. 9. P. 90.



Продолжается подписка на журнал, предназначенный в помощь практическому врачу для проведения образовательных мероприятий:

“АСТМА И АЛЛЕРГИЯ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 300 руб., на один номер – 150 руб. Подписной индекс 45967.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.

Редакционную подписку на этот и любой другой журнал нашего издательства можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51