

*В.И.Трофимов, Л.Н.Сорокина*

## Патогенетические основы холинолитической терапии и возможные механизмы ее потенцирования под влиянием $\beta_2$ -адреномиметиков

ГБОУ ВПО "Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова" Минздрава России: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

*V.I.Trofimov, L.N.Sorokina*

## Mechanisms of anticholinergic effects and probable mechanisms of their potentiation using beta-2-agonists

### Summary

Current basic therapy of chronic obstructive pulmonary disease includes inhaled long-acting bronchodilators. This article reviews mechanisms of action of anticholinergic drugs and their potentiation with beta-2-agonists. There are several upcoming fixed combinations of anticholinergics and beta-2-agonists. In 2013, the first fixed combination of anticholinergic glycopyrronium and beta-2-agonist indacaterol has been registered. A beta-2-agonist decreases acetylcholine release due to changes in the cholinergic neuronal transmission via presynaptic beta-2-adrenoreceptors that leads to better smooth muscle relaxation in bronchi caused by anticholinergics. Moreover, anticholinergic drug could reduce acetylcholine-induced constriction and amplify bronchodilation caused by beta-2-agonist. The combination of anticholinergic glycopyrronium and beta-2-agonist indacaterol is to be effective.

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, glycopyrronium bromide, indacaterol, beta-2-adrenoreceptors, M-cholinoreceptors.

### Резюме

В настоящее время терапия ингаляционными бронхолитическими препаратами длительного и ультрадлительного действия является основной поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких. В статье описаны патогенетические основы холинолитической терапии и возможные механизмы ее потенцирования под влиянием  $\beta_2$ -адреномиметиков. Разрабатываются несколько фиксированных комбинаций холинолитиков и  $\beta_2$ -адреномиметиков ультрадлительного действия. В 2013 г. в Европе зарегистрирована 1-я фиксированная комбинация, содержащая гликопирроний и индакатерол. Имеются все основания предполагать, что комбинация 2 типов бронхолитиков является фармакологически успешной: во-первых, добавление  $\beta_2$ -адреноагонистов снижает высвобождение ацетилхолина (ACh) за счет изменения холинергической нейрональной передачи пресинаптическими  $\beta_2$ -адренорецепторами, приводя к усилению релаксации гладких мышц бронхов, вызванной холинолитиками; во-вторых, добавление холинолитика может редуцировать констрикторный эффект ACh, чье высвобождение модулируется  $\beta_2$ -адреноагонистами, и амплифицировать бронходилатацию, вызванную  $\beta_2$ -адреноагонистами посредством прямой стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов.

**Ключевые слова:** терапия хронической обструктивной болезни легких, бронхолитики, гликопиррония бромид, индакатерол,  $\beta_2$ -адренорецепторы, M-холинорецепторы.

Известно, что с помощью ацетилхолина (ACh) регулируется сокращение гладкой мускулатуры (ГМ) дыхательных путей (ДП) и бронхиальная секреция. Основная роль ACh заключается в контроле тонуса дистальных ДП, функций бокаловидных клеток и субмукозных желез [1, 2].

В настоящее время получены данные, согласно которым ACh также является важным звеном ремоделирования ДП при хроническом воспалении. При воздействии на мускариновые рецепторы он участвует в патогенезе хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА) [2, 3]. При этом известно о существовании 5 подтипов мускариновых рецепторов ( $M_1$ – $M_5$ ) [4]. Показано, что другими клетками (в т. ч. лимфоцитами, эозинофилами, нейтрофилами, эндотелиоцитами) на поверхности также экспрессируются функционально активные мускариновые рецепторы [5]. Они обнаружены в ДП в ГМ клетках (ГМК), эпителии и фиб-

робластах. Наибольшая плотность парасимпатической холинергической иннервации в ДП у человека отмечается в проксимальных отделах и снижается к дистальным.

Субмукозные железы имеют  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторы в соотношении 1 : 2 [6]. Стимуляция  $M_1$ -рецепторов вызывает бронхоконстрикцию и способствует секреции воды и электролитов [1]. Аналогичный эффект наблюдается при стимуляции  $M_1$  в кооперации с  $M_3$ -рецепторами, в то время как сами  $M_3$  преимущественно ответственны за секрецию слизи [7, 8]. В ГМ ДП присутствуют мускариновые рецепторы  $M_2$  и  $M_3$  [9]. Стимуляцией  $M_2$ -рецепторов обеспечивается регуляция высвобождения ACh в трахее и бронхах [10, 11]. При этом активация  $M_3$ -рецепторов приводит к стимуляции сокращения бронхиальной и трахеальной ГМ, что приводит к бронхоконстрикции и секреции слизи субмукозными железами [1, 9]. Несмотря на то, что экспрессия

M<sub>3</sub>-рецепторов в 4 раза менее выражена, именно их дефектом в эксперименте на мышах вызывался бронхоспазм [12, 13]. Однако по данным других исследований дефект функций M<sub>2</sub>-рецепторов приводит к гиперреактивности ДП у больных БА и, соответственно, является одним из звеньев патогенеза этого заболевания [14].

Функции мускариновых рецепторов реализуются посредством связывания с G-белками, каждый подтип мускариновых рецепторов способен связываться с > 1 G-белком [15]. Было описано несколько механизмов индуцирования сокращения ГМ посредством влияния на мускариновые рецепторы. Так, под влиянием внешних воздействий на M<sub>3</sub>-рецептор происходит запуск кальций-зависимых (посредством активации фосфолипазы C) и кальций-независимых (через активацию белка RhoA) путей сокращения ГМ.

Не существует однозначного мнения относительно 3-го пути – cADPR-пути (*cyclic ADP ribose*): по данным различных исследований его активация происходит как через M<sub>3</sub>-, так и через M<sub>2</sub>-рецепторы [16, 17]. Доказано стимулирующее влияние цитокинов на мускариновые рецепторы: интерлейкины 1β и 13, фактор некроза опухоли-α, интерферон-γ повышают выработку CD38 – непосредственного участника cADPR-пути [18, 19, 20, 21].

Достоверно известно, что запуск RhoA-пути происходит за счет M<sub>3</sub>- и M<sub>2</sub>-рецепторов [22]. Один из участников этого пути – MLCP (фосфатаза легких миозиновых цепей) – ингибируется прямым связыванием с Rho-киназой. Этот процесс является одним из основных звеньев действия холинергических агонистов [23, 24].

Аллергическая сенсibilизация даже без постоянного воздействия аллергена способна индуцировать высокий уровень экспрессии RhoA [25]. При длительном контакте с аллергеном усиливается транслокация RhoA в мембрану с последующим сокращением бронхиальных мышц у мышей [26, 27]. Такой же эффект наблюдался при воздействии сигаретного дыма и последующей развивающейся гиперреактивности ДП, что, возможно, является одним из звеньев патогенеза ХОБЛ [28].

Было выявлено самопроизвольное изменение пресинаптических M<sub>2</sub>-рецепторов, ингибирующее высвобождение ACh на моделях некоторых заболеваний [29, 30]. Также выявлена дисфункция M<sub>2</sub>-рецепторов у некоторых больных БА [14]. При этом дефектов M<sub>1</sub>-рецепторов у этих больных не обнаружено [31]. Однако у пациентов со стабильным течением ХОБЛ M<sub>2</sub>-рецепторы функционируют нормально [32]. Вирусная инфекция, влияющая на течение как БА, так и ХОБЛ, способствует дисфункции M<sub>2</sub>-рецепторов посредством нейраминидаз [33].

Значение влияния на мускариновые рецепторы при регуляции мышечного тонуса возрастает при БА и ХОБЛ за счет увеличения экспрессии и функциональной активности сигнальных молекул, участвующих в данном пути сигнализации, и высвобождения ACh в связи с воспалением [34]. Воспалительными

медиаторами усиливается передача сигнала через ганглии ДП, что влияет на их тонус [35]. Большинство нервных волокон представлено С-типом, реагирующим на тепло, холод и воспалительные медиаторы, что вызывает бронхоконстрикцию, гиперпродукцию слизи и кашель [35]. Рефлексы могут реализовываться как центрально, так и на периферии, что обуславливает повышенный вагальный тонус и гиперреактивность ДП у больных ХОБЛ и БА [35, 36].

При ХОБЛ, возможно, уменьшается уровень M-холинорецепторов [2]. При этом нарушается их соотношение: M<sub>1</sub>- и M<sub>3</sub>-рецепторов становится больше, а M<sub>2</sub> – меньше, что приводит к бронхоконстрикции [3]. В то же время у пациентов с ХОБЛ экспрессия мРНК M<sub>3</sub> по сравнению с больными БА снижается; также среди пациентов с ХОБЛ экспрессия мРНК M<sub>3</sub> увеличивается у пациентов с гиперреактивностью ДП [37]. При изучении бронхиальной слизи у пациентов с БА выявлялось повышение экспрессии мРНК M<sub>3</sub>-рецепторов у больных с тяжелой стадией по сравнению с пациентами со среднетяжелым течением заболевания [38].

Как известно, в мокроте обнаруживаются 2 типа муцинов, обеспечивающих вязкость мокроты – MUC5AC и MUC5B. ACh – основной медиатор, вовлеченный в процесс секреции слизи в верхних ДП [39]. При ХОБЛ и БА наблюдается выработка MUC5B и MUC2 – слаборастворимых муциновых изоформ, а также повышение секреторных клеток в субмукозных железах [40]. С холинорецепторами также может взаимодействовать EGF (эпидермальный ростовой фактор), ответственный за гиперплазию бокаловидных клеток при БА и ХОБЛ [41]. Кроме того, показана способность пилокарпина и метахолина вызывать гиперплазию бокаловидных клеток [39]. Этим обуславливается возможная способность эндогенного ACh стимулировать ремоделирование ДП.

В настоящий момент установлена способность большинства воспалительных клеток экспрессировать мускариновые рецепторы, чем, возможно, обуславливается способность ACh регулировать воспалительный процесс. Так, высокий уровень ACh обнаружен в кожных биоптатах больных атопическим дерматитом [42]. Мускариновые рецепторы играют важную роль в цитотоксичности Т-лимфоцитов [43]. При изучении экспрессии мускариновых рецепторов у больных ХОБЛ получены следующие данные: выявлена гиперэкспрессия M<sub>1</sub>- и M<sub>3</sub>-рецепторов в нейтрофилах, повышение экспрессии M<sub>1</sub>- и снижение M<sub>2</sub>-рецепторов в макрофагах у таких больных [44]. Есть вероятность, что изменяется строение M<sub>2</sub>-рецепторов, вследствие чего происходит нарушение их функций, что приводит к бронхоконстрикции, т. к. не происходит торможения высвобождения ACh. При БА у некоторых (но не у всех) больных наблюдается дисфункция M<sub>2</sub>-рецепторов, однако данных об изменении M<sub>1</sub>-рецепторов у этих же больных не получено [4].

Ремоделирование ДП присутствует как при БА, так и при ХОБЛ. Степень структурных изменений

коррелирует со степенью тяжести заболевания [45]. Согласно последним исследованиям у добровольцев, больных БА, эндогенный АСh вообще, как и холинергическая стимуляция, а также воздействие аллергенов стимулируют ремоделирование ДП [46, 47]. Следует также отметить, что все случаи ремоделирования бронхов предупреждались применением ингаляционных  $\beta_2$ -адреноагонистов, что позволило сделать вывод о том, что релаксация бронхов может препятствовать ремоделированию [47]. Активация мускариновых рецепторов ведет к пролиферации фибробластов [48], а также косвенно воздействует на пролиферацию ГМ ДП (через EGF) [49].

### Противовоспалительная роль комбинированной бронхолитической терапии при ХОБЛ

Нельзя недооценивать значимость М-холинорецепторов в терапии ХОБЛ. Ипратропия бромид среди М-холинолитиков – 1-й синтезированный холинолитический препарат для лечения больных обструктивными заболеваниями легких, блокирующий  $M_1$ -,  $M_2$ - и  $M_3$ -рецепторы [50]. В дальнейшем появились тиотропия бромид, аклидиния бромид, гликопиррония бромид, даротропия бромид, которые дольше взаимодействуют (дольше не диссоциируют) с  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторами, чем с  $M_2$  [51]. При их воздействии также замедляется прогрессия ухудшения функ-

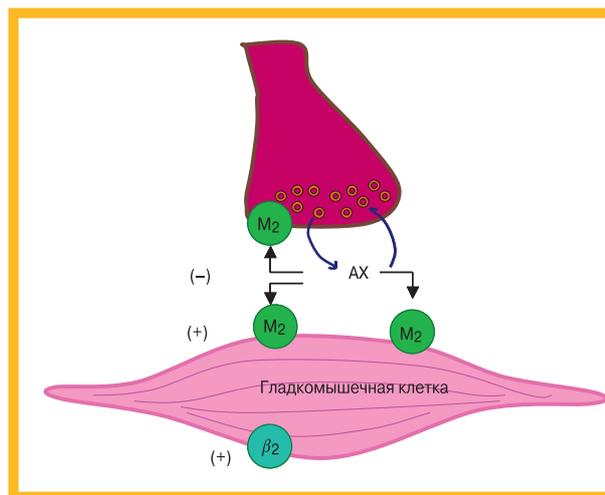


Рис. 1. Применение 2 бронхолитических препаратов

циональных свойств легких у больных ХОБЛ [54], чего не происходит при воздействии ипратропия бромида [51]. При воздействии еще одной группы препаратов –  $\beta_2$ -адреноагонистов ослабляется холинергическая нейрональная передача посредством стимуляции пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов на парасимпатических ганглиях (в чем, возможно, заключается потенцирующий эффект комбинированных препаратов LABA + LAMA) [34] (рис. 1).

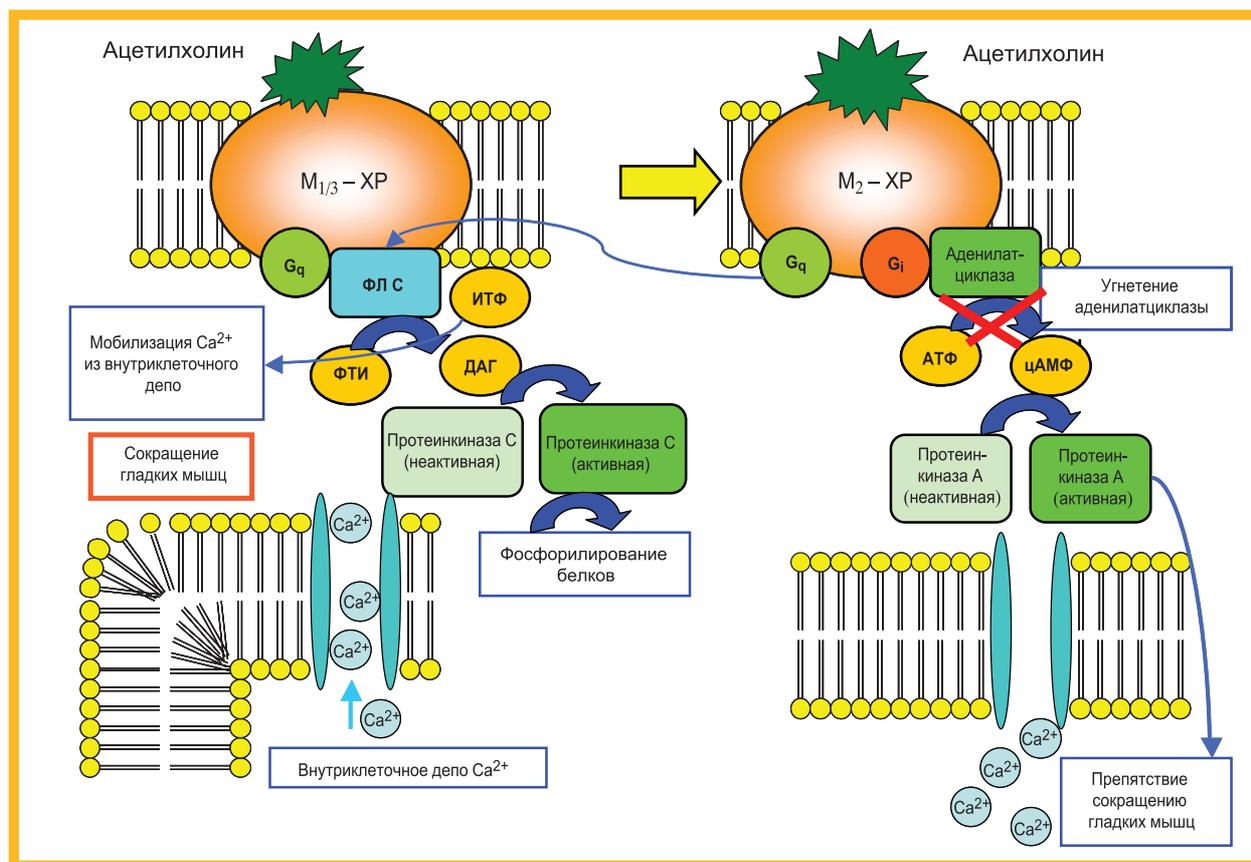


Рис. 2. Механизм действия АСh на  $M_{1,3}$  и  $M_2$  холинорецепторы

Примечание: XP – холинорецептор; ФЛ С – фосфолипаза С; ФТИ – фосфотидилинозитол; ИТФ – инозитолтрифосфат; ДАГ – диацилглицерол; АТФ – аденозинтрифосфат; цАМФ – циклический аденозинмонофосфат;  $G_q$  –  $G_q$ -белок;  $G_i$  –  $G_i$ -белок.

Известно, что изолированное применение  $\beta_2$ -адреноагонистов короткого действия в стандартных дозах не позволяло оптимально улучшить функциональные показатели легких, в то время как добавление короткодействующих холинолитиков оказывало дополнительный и даже потенцирующий бронхолитический эффект [53–57].

В различных клинических исследованиях показано, что при комбинировании антихолинергиков и  $\beta_2$ -адреноагонистов оказывался также дополнительный или потенцирующий бронхолитический эффект и снижалось число обострений [58–60]. Подобный эффект отмечался и при исследовании комбинации длительно действующих бронхолитиков (LABA + LAMA). Патогенетические механизмы феномена потенцирования бронхолитического эффекта комбинации бронхолитиков (холинолитиков и  $\beta_2$ -адреноагонистов) в настоящее время недостаточно изучены и требуют детального обсуждения [53].

Как было указано, респираторный тракт иннервируется постганглионарными парасимпатическими нервами, в которых высвобождается нейротрансмиттер АСh, при помощи которого, в свою очередь, регулируется мышечный тонус, сокращаются мелкие бронхи, бронхиолы и бронхиальное сопротивление в крупных и хрящ-содержащих бронхах. В респираторной системе человека экспрессированы 3 типа мускариновых рецепторов:  $M_1$ ,  $M_2$  и  $M_3$ , они

и активируются на уровне клеток-мишеней, таких как ГМК и бокаловидные клетки (рис. 2).

Бронхоконстрикция обеспечивается активацией  $M_1$ - и  $M_3$ -рецепторов, в то время как ингибирующий эффект  $M_2$ -рецепторов заключается в уменьшении высвобождения АСh по механизму отрицательной обратной связи с  $M_1$  и  $M_3$ . Однако  $M_2$ -рецепторы, достаточно широко экспрессированные на ГМК, могут быть причиной непрямо́й бронхоконстрикции путем нарушения релаксации, исходно вызванной симпатомиметиками [61]. И, наоборот, при активации  $\beta_2$ -адренорецепторов, которые также выражено экспрессированы на ГМК бронхов, стимулировалась аденилатциклазная активность с увеличением внутриклеточного цАМФ, что вело к релаксации ГМ бронхов [62] (рис. 3).

Неодинаковая эффективность тех или иных бронхолитиков у пациентов может быть связана с различными причинами. Установлено, что симпатическая система более активна в дневное время, в то время как пик парасимпатической активности приходится на ночь [63–65].

### Взаимодействие холинергического и адренергического сигнальных путей

Потенциально возможные взаимодействия этих сигнальных путей обусловлены особенностями строения,

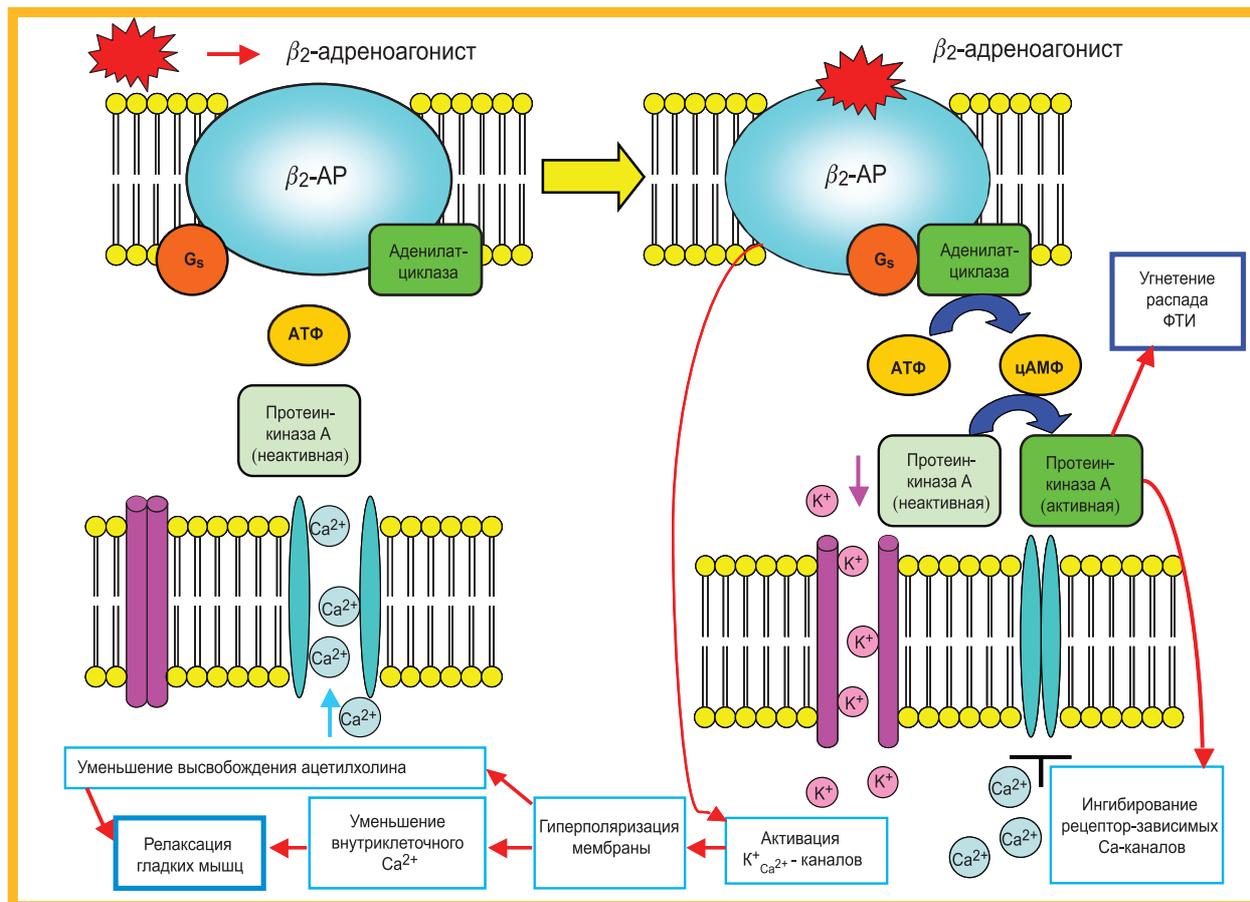


Рис. 3. Механизм действия  $\beta_2$ -адреноагомиметиков

Примечание: AP – адренорецептор; ФТИ – фосфотидилинозитол; G<sub>s</sub> – G<sub>s</sub>-белок.

открытыми в конце 1980-х годов *E.E. Daniel et al.* [66]. Так, в бронхах человека были обнаружены мелкие везикулы, содержащие варикозное расширение адренергического нерва. Эти везикулы располагались в непосредственной близости от холинергических нервных окончаний, что обеспечивало структурную основу для взаимодействия между собой варикозных расширений адренергических и холинергических нервов.

Благодаря этому открытию выдвинуто предположение, что катехоламины, высвобождаемые постганглионарными волокнами симпатической нервной системы, могут быть включены в модулирование холинергической нейрональной передачи.

В различных экспериментах показано также ингибирующее влияние  $\beta_2$ -адреноагонистов на сократительную способность ГМК бронхов человека и животных под действием экзогенного АСh, что наводит на мысль о том, что стимуляция пресинаптических  $\beta_2$ -адренорецепторов на парасимпатических ганглиях приводит к ингибированию холинергической сигнализации [67, 68].

Однако в ряде исследований были получены противоречивые данные, указывающие на повышение высвобождения АСh в ответ на возбуждение  $\beta_2$ -адренорецепторов [69], что может быть обусловлено активацией аденилатциклазы.

В одном из экспериментов непосредственная (прямая) при стимуляции Gs-белка ГМК бронхов активировались большие  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемые калие-

вые каналы (КСa) [70], что, как известно, приводит к снижению высвобождения АСh [71].

Было высказано предположение, что ключевым механизмом уменьшения высвобождения АСh в ответ на влияние  $\beta_2$ -адреноагонистов является именно активация больших  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемых КСа, а не аденилатциклазы и увеличения цАМФ. По-видимому, активация больших  $\text{Ca}^{2+}$ -активируемых КСа приводит к гиперполяризации клеточной мембраны, что служит причиной для резкого снижения концентрации внутриклеточного кальция и высвобождения АСh, в результате чего наблюдается релаксация.

И, наоборот,  $M_3$ -активируемое соединение (диацилглицерол) приводит к активации протеинкиназы С, которая может индуцировать фосфорилирование  $\beta_2$ -адренорецепторов, что, как известно, является ключевым событием развития гетерологичной десенситизации  $\beta_2$ -адренорецепторов (рис. 4). Другими словами, холинолитики, соединяясь в т. ч. с  $M_3$ -рецепторами, могут приводить к повышению активности  $\beta_2$ -адренорецепторов.

#### Перспективы клинической практики комбинированной терапии холинолитиками в сочетании с $\beta_2$ -адреномиметиками

В настоящее время разрабатываются несколько комбинаций холинолитиков и  $\beta_2$ -адреномиметиков длительного и ультрадлительного действия (см. таблицу).

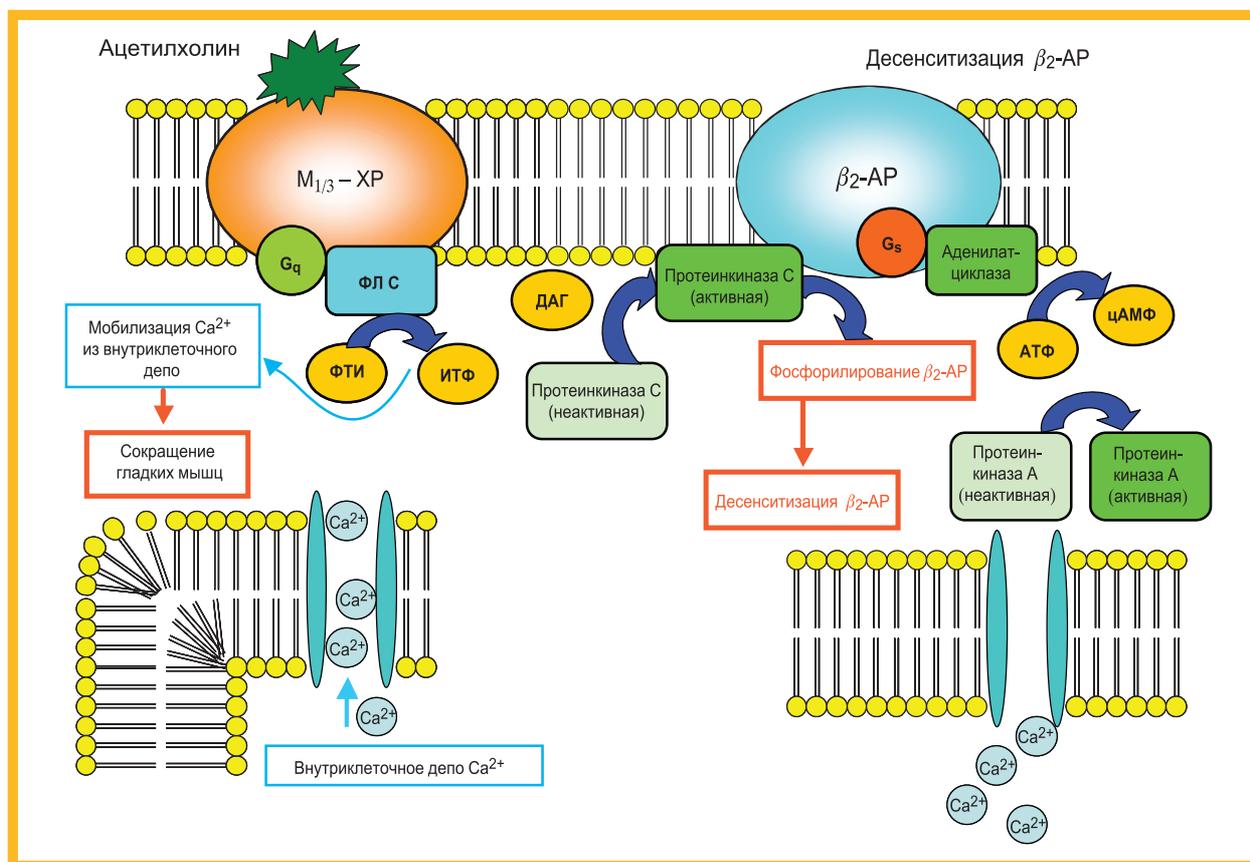


Рис. 4. Механизм взаимовлияния адренергической и холинергической сигнальных систем  
Примечание: ДАГ – диацилглицерол.

**Таблица**  
**Разрабатываемые комбинации холинолитиков и  $\beta_2$ -адреномиметиков для терапии ХОБЛ**

Название препарата	Длительность действия, ч	Компания-производитель
Индакатерол / гликопирроний	24	Новartis Фарма
Вилантерол / умеклидиний	24	Глаксо Смит Кляйн
Олодатерол / тиотропий	24	Берингер Ингельхайм
Кармотерол / тиотропий	24	Къези Фармасьютикалс
Формотерол / аклидиний	12	Алмиралл / Форест

В сентябре 2013 г. Европейским агентством по оценке лекарственных средств одобрен *Ultibro Breezhaler* – 1-й комбинированный препарат, в состав которого входят  $\beta_2$ -адреномиметик длительного действия индакатерол и холинолитик длительного действия гликопиррония бромид. В препарате, зарегистрированном как средство базисной терапии для лечения больных ХОБЛ, содержится 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликопиррония. Эффективность и безопасность этой комбинации бронхолитиков подтверждается большим числом исследований в рам-

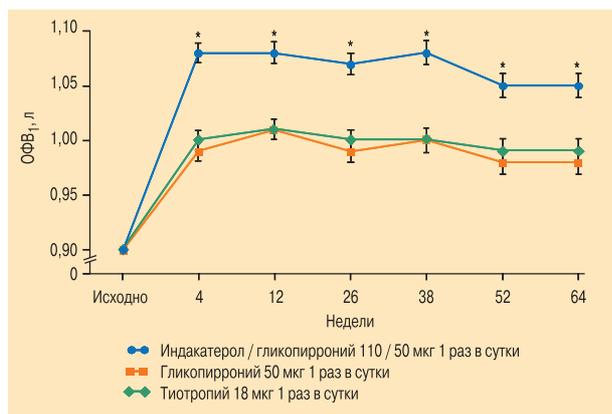


Рис. 5. ОФВ<sub>1</sub> в конце периода дозирования на протяжении 64 нед. (исследование SPARK) у пациентов с ХОБЛ при добавлении к гликопирронию индакатерола по сравнению с монотерапией длительно действующими холинолитиками 24-часового действия [72] Примечание: \* – во всех временных точках  $p < 0,001$  по сравнению с гликопирронием и тиотропием.

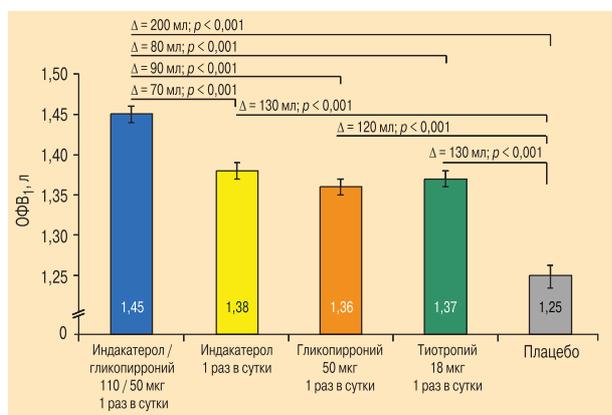


Рис. 6. Данные по ОФВ<sub>1</sub> в конце периода дозирования через 26 нед. лечения больных ХОБЛ комбинацией индакатерола и гликопиррония по сравнению с его отдельными компонентами, тиотропием и плацебо (исследование SHINE) [73]

ках программы IGNIGHT: в настоящее время завершено 8 клинических исследований (ENLIGHTEN, SHINE, SPARK, BLAZE, ARISE, BRIGHT, ILLUMINATE, BEACON), в которых участвовали > 5 700 пациентов.

При двойной бронхолитической терапии продемонстрированы достоверные преимущества над монотерапией холинолитиками длительного действия. В исследовании SPARK (рис. 5) было показано, что эффективность комбинации гликопиррония и индакатерола в течение 64 нед. достоверно выше, чем терапия тиотропием или гликопирронием в отдельности [72].

В исследовании SHINE [73] показано, что при терапии комбинацией 2 бронхолитиками ультралдлительного действия на протяжении 26 нед. достоверно увеличиваются спирометрические показатели (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ<sub>1</sub> – в конце периода дозирования) по сравнению с монотерапией отдельными его компонентами, тиотропием и плацебо (рис. 6).

Кроме того, были выявлены преимущества по спирометрическим данным при сравнении фиксированной комбинации 2 бронхолитиков (гликопирроний + индакатерол) и комбинации длительно действующего  $\beta_2$ -агониста и ингаляционного кортикостероида (флутиказон + сальметерол) (рис. 7) [74].

В исследовании BEACON (рис. 8) подтверждено, что фиксированная комбинация гликопиррония

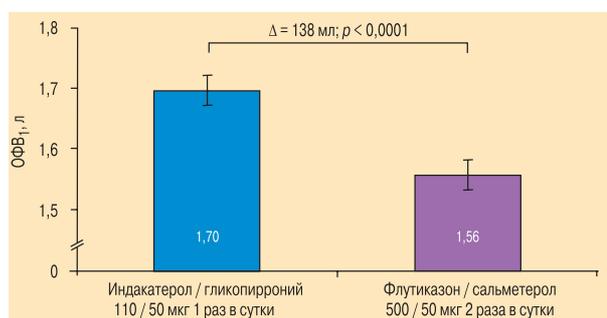


Рис. 7. Показатели ОФВ<sub>1</sub> в первые 12 ч (первичная конечная точка) на 26-й неделе лечения больных ХОБЛ комбинациями индакатерол / гликопирроний и флутиказон / сальметерол (исследование ILLUMINATE) [74]

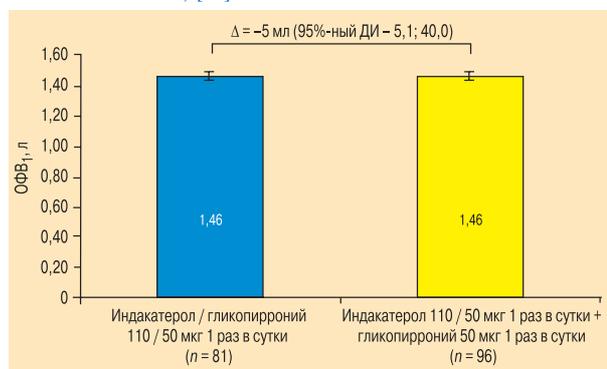


Рис. 8. Равная эффективность в отношении ОФВ<sub>1</sub> в конце периода дозирования (на 4-й неделе) фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний 110 / 50 мкг 1 раз в сутки и нефиксированной – индакатерол 150 мкг 1 раз в сутки и гликопирроний 50 мкг 1 раз в сутки (исследование BEACON) [75]

и индакатерола действует так же эффективно, как и свободная комбинация этих 2 бронхолитиков [75].

Таким образом, в результате двойной бронходилатации холинолитиками и  $\beta_2$ -адреномиметиками ультрадлительного действия значительно улучшаются показатели спирометрии у больных ХОБЛ. Первая такая комбинация, содержащая в своем составе индакатерол и гликопирроний, уже одобрена в странах Европейского союза.

Бронходилатационный эффект фиксированной комбинации индакатерола и гликопиррония (110 / 50 мкг) превосходит действие монокомпонентов по отдельности, тиотропия и плацебо, а также фиксированной комбинации длительно действующего  $\beta_2$ -агониста и ингаляционного стероида.

## Заключение

Природа взаимодействий холинергического и адренергического сигнальных путей по-прежнему остается не до конца понятной, однако имеется достаточно доказательств, указывающих на то, что комбинация 2 типов бронхолитиков является фармакологически успешной. Во-первых, при добавлении  $\beta_2$ -адреноагонистов снижается высвобождение АСh за счет изменения холинергической нейрональной передачи пресинаптическими  $\beta_2$ -адренорецепторами, приводя к усилению релаксации ГМ бронхов, вызванной холинолитиками. Во-вторых, при добавлении холинолитика может редуцироваться констрикторный эффект АСh, высвобождение которого модулируется  $\beta_2$ -адреноагонистами, и амплифицироваться бронходилатация, вызванная  $\beta_2$ -адреноагонистами посредством прямой стимуляции  $\beta_2$ -адренорецепторов.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО "Новартис Фарма" (Россия) в соответствии с внутренней политикой общества и действующим законодательством Российской Федерации.

ООО "Новартис Фарма", его работники и представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за ее содержание, а также за любые возможные отношения к данной статье договоренности или финансовые соглашения с третьими лицами.

Мнение ООО "Новартис Фарма" может отличаться от мнения авторов статьи и редакции.

254000/GenMed/A4/0614/2000

## Литература / References

- Gosens R., Zaagsma J., Meurs H., Halayko A. J. Muscarinic receptor signaling in the pathophysiology of asthma and COPD. *Respir. Res.* 2006; 7: article 73.
- Kistemaker L. E., Oenema T. A., Meurs H., Gosens R. Regulation of airway inflammation and remodeling by muscarinic receptors: perspectives on anticholinergic therapy in asthma and COPD. *Life Sci.* 2012; 91 (21–22): 1126–1133.
- Gosens R., Bos I.S., Zaagsma J., Meurs H. Protective effects of tiotropium bromide in the progression of airway smooth muscle remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 1096–1102.
- Caulfield M.P., Birdsall N.J.M. International union of pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol. Rev.* 1998; 50 (2): 279–290.
- Wessler I.K., Kirkpatrick C.J. The non-neuronal cholinergic system: an emerging drug target in the airways. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2001; 14 (6): 423–434.
- Mak J.C., Barnes P.J. Autoradiographic visualization of muscarinic receptor subtypes in human and guinea pig lung. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1990; 141 (1): 1559–1568.
- Ramnarine S.I., Haddad E.B., Khawaja A.M. et al. On muscarinic control of neurogenic mucus secretion in ferret trachea. *J. Physiol. (Lond.)*. 1996; 494: 577–586.
- Ishihara H., Shimura S., Satoh M. et al. Muscarinic receptor subtypes in feline tracheal submucosal gland secretion. *Am. J. Physiol.* 1992; 262: 223–228.
- Roffel A.F., Elzinga C.R., Van Amsterdam R.G. et al. Muscarinic M2 receptors in bovine tracheal smooth muscle: discrepancies between binding and function. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 153: 73–82.
- Patel H.J., Barnes P.J., Takahashi T. et al. Evidence for pre-junctional muscarinic autoreceptors in human and guinea pig trachea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152 (3): 872–878.
- ten Berge R.E.J., Zaagsma J., Roffel A.F. Muscarinic inhibitory autoreceptors in different generations of human airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1996; 154 (1): 43–49.
- van Nieuwstadt R.A., Henricks P.A., Hajer R. et al. Characterization of muscarinic receptors in equine tracheal smooth muscle in vitro. *Vet. Quart.* 1997; 19 (2): 54–57.
- Fisher J.T., Vincent S.G., Gomez J. et al. Loss of vagally mediated bradycardia and bronchoconstriction in mice lacking M2 or M3 muscarinic acetylcholine receptors. *FASEB J.* 2004; 18 (6): 711–713.
- Minette P.A., Lammers J.W., Dixon C.M. et al. A muscarinic agonist inhibits reflex bronchoconstriction in normal but not in asthmatic subjects. *J. Appl. Physiol.* 1989; 67 (6): 2461–2465.
- Felder C.C. Muscarinic acetylcholine receptors: signal transduction through multiple effectors. *FASEB J.* 1995; 9 (8): 619–625.
- Higashida H., Yokoyama S., Hashii M. et al. Muscarinic receptor-mediated dual regulation of ADP-ribosyl cyclase in NG108-15 neuronal cell membranes. *J. Biol. Chem.* 1997; 272 (50): 31272–31277.
- White T.A., Kannan M.S., Walseth T.F. Intracellular calcium signaling through the cADPR pathway is agonist specific in porcine airway smooth muscle. *FASEB J.* 2003; 17 (3): 482–484.
- Tliba O., Cidlowski J., Amrani Y. CD38 expression is insensitive to steroid action in cells treated with TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  by a mechanism involving the upregulation of glucocorticoid receptor  $\beta$  isoform. *Mol. Pharmacol.* 2006; 69 (2): 588–596.
- Deshpande D.A., Walseth T.F., Panettieri R.A., Kannan M.S. CD38/cyclic ADP-ribose-mediated Ca<sup>2+</sup> signaling contributes to airway smooth muscle hyper-responsiveness. *FASEB J.* 2003; 17 (3): 452–454.
- Deshpande D.A., Dogan S., Walseth T.F. et al. Modulation of calcium signaling by interleukin-13 in human airway smooth muscle: role of CD38/cyclic adenosine diphosphate ribose pathway. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2004; 31 (1): 36–42.
- Tliba O., Panettieri R.A. Jr, Tliba S. et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  differentially regulates the expression of proinflammatory genes in human airway smooth muscle cells by activation of interferon-beta-dependent CD38 pathway. *Mol. Pharmacol.* 2004; 66 (2): 322–329.

22. Hirshman C.A., Lande B., Croxton T.L. Role of M2 muscarinic receptors in airway smooth muscle contraction. *Life Sci.* 1999; 64: 443–448.
23. Yoshii A., Iizuka K., Dobashi K. et al. Relaxation of contracted rabbit tracheal and human bronchial smooth muscle by Y-27632 through inhibition of Ca<sup>2+</sup> sensitization. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1999; 20 (6): 1190–1200.
24. Janssen L.J., Wattie J., Lu-Chao H., Tazzeo T. Muscarinic excitation-contraction coupling mechanisms in tracheal and bronchial smooth muscles. *J. Appl. Physiol.* 2001; 91 (3): 1142–1151.
25. Schaafsma D., Gosens R., Bos I.S. et al. Allergic sensitization enhances the contribution of Rho-kinase to airway smooth muscle contraction. *Br. J. Pharmacol.* 2004; 143 (4): 477–484.
26. Chiba Y., Ueno A., Shinozaki K. et al. Involvement of RhoA-mediated Ca<sup>2+</sup> sensitization in antigen-induced bronchial smooth muscle hyperresponsiveness in mice. *Respir. Res.* 2005; 6: 4.
27. Chiba Y., Sakai H., Misawa M. Augmented acetylcholine-induced translocation of RhoA in bronchial smooth muscle from antigen-induced airway hyperresponsive rats. *Br. J. Pharmacol.* 2001; 133 (6): 886–890.
28. Chiba Y., Murata M., Ushikubo H. et al. Effect of cigarette smoke exposure in vivo on bronchial smooth muscle contractility in vitro in rats. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2005; 33 (6): 574–581.
29. ten Berge R.E., Santing R.E., Hamstra J.J. et al. Dysfunction of muscarinic M2 receptors after the early allergic reaction: possible contribution to bronchial hyperresponsiveness in allergic guinea-pigs. *Br. J. Pharmacol.* 1995; 114 (4): 881–887.
30. Coulson F.R., Fryer A.D. Muscarinic acetylcholine receptors and airway diseases. *Pharmacol. Ther.* 2003; 98 (1): 59–69.
31. Yang Z.J., Biggs D.F. Muscarinic receptors and parasympathetic neurotransmission in guinea-pig trachea. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 193 (3): 301–308.
32. On L.S., Boonyongsunchai P., Webb S. et al. Function of pulmonary neuronal M(2) muscarinic receptors in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163 (6): 1320–1325.
33. Belmonte K.E. Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (4): 297–304; discuss.: 311–312.
34. Tashkin D.P., Fabbri L.M. Long-acting beta-agonists in the management of chronic obstructive pulmonary disease: current and future agents. *Respir. Res.* 2010; 11 (1): 149.
35. Udem B.J., Kollarik M. The role of vagal afferent nerves in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005; 2 (4): 355–360; discuss. 371–372.
36. Spina D., Shah S., Harrison S. Modulation of sensory nerve function in the airways. *Trends Pharmacol. Sci.* 1998; 19 (11): 460–466.
37. Selivanova P.A., Kulikov E.S., Kozina O.V. et al. Differential expression of the  $\beta_2$ -adrenoreceptor and M3-cholinoreceptor genes in bronchial mucosa of patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (1): 39–43.
38. Selivanova P.A., Kulikov E.S., Kozina O.V. et al. Morphological and molecular characteristics of "difficult" asthma. *J. Asthma.* 2010; 47 (3): 269–275.
39. Rogers D.F. Muscarinic control of airway mucus secretion. In: Zaagsma J., Meurs H., Roffel A.F., eds. *Muscarinic Receptors in Airways Diseases*. Basel; 2001: 175–201.
40. Rogers D.F. Airway mucus hypersecretion in asthma: an undervalued pathology? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2004; 4 (3): 241–250.
41. Amishima M., Munakata M., Nasuhara Y. et al. Expression of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor immunoreactivity in the asthmatic human airway. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157 (6): 1907–1912.
42. Wessler I., Reinheimer T., Kilbinger H. et al. Increased acetylcholine levels in skin biopsies of patients with atopic dermatitis. *Life Sci.* 2003; 72 (18–19): 2169–2172.
43. Strom T.B., Deisseroth A., Morganroth J. et al. Alteration of the cytotoxic action of sensitized lymphocytes by cholinergic agents and activators of adenylate cyclase. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1972; 69 (10): 2995–2999.
44. Profita M., Giorgi R.D., Sala A. et al. Muscarinic receptors, leukotriene B4 production and neutrophilic inflammation in COPD patients. *Allergy.* 2005; 60 (11): 1361–1369.
45. Bai T.R., Cooper J., Koelmeyer T. et al. The effect of age and duration of disease on airway structure in fatal asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 162 (2): 663–669.
46. Gosens R., Zaagsma J., Grootte Bromhaar M. et al. Acetylcholine: a novel regulator of airway smooth muscle remodeling? *Eur. J. Pharmacol.* 2004; 500: 193–201.
47. Grainge C.L., Lau L.C., Ward J.A. et al. Effect of bronchoconstriction on airway remodeling in asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (21): 2006–2015.
48. Matthiesen S., Kempkens S., Bahulayan A. et al. Muscarinic receptors mediate stimulation of human lung fibroblast proliferation. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2006; 35 (6): 621–627.
49. Krymskaya V.P., Orsini M.J., Eszterhas A.J. et al. Mechanisms of proliferation synergy by receptor tyrosine kinase and G protein-coupled receptor activation in human airway smooth muscle. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000; 23 (4): 546–554.
50. Petrie G.R., Palmer K.N.V. Comparison of aerosol ipratropium bromide and salbutamol in chronic bronchitis and asthma. *Br. Med. J.* 1975; 1 (5955): 430–432.
51. Anthonisen N.R., Connett J.E., Kiley J.P. et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV<sub>1</sub>. The Lung Health Study. *J.A.M.A.* 1994; 272 (19): 1497–1505.
52. Anzueto A., Tashkin D., Menjoge S., Kesten S. One-year analysis of longitudinal changes in spirometry in patients with COPD receiving tiotropium. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2005; 18: 75–81.
53. Zhang W.H., Zhang Y., Cui Y.Y. et al. Can beta-2-adrenoreceptor agonists, anticholinergic drugs, and theophylline contribute to the control of pulmonary inflammation and emphysema in COPD? *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2012; 26 (1): 118–134.
54. Cazzola M., Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta-2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010; 23 (4): 257–267.
55. Dorinsky P.M., Reisner C., Ferguson G.T. et al. The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility test in patients with COPD. *Chest* 1999; 115 (4): 966–971.
56. Easton P.A., Jadue C., Dhingra S., Anthonisen N.R. A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2-adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N. Engl. J. Med.* 1986; 315 (12): 735–739.
57. LeDoux E.J., Morris J.F., Temple W.P., Duncan C. Standard and double dose ipratropium bromide and combined ipratropium bromide and inhaled meta-proterenol in COPD. *Chest* 1989; 95 (5): 1013–1016.
58. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of iprat-

- ropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. *Chest* 1994; 105 (5): 1411–1419.
59. Levin D.C., Little K.S., Laughlin K.R. et al. Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilator effect of beta-2 agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Med.* 1996; 100: 40S–48S.
  60. COMBIVENT Inhalation Solution Study Group. Routine nebulized ipratropium and albuterol together are better than either alone in COPD. *Chest*. 1997; 112: 1514–1521.
  61. Sarria B., Naline E., Zhang Y. et al. Muscarinic M2 receptors in acetylcholine-isoproterenol functional antagonism in human isolated bronchus. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2002; 283 (5): 1125–1132.
  62. Canning B.J., Fischer A. Neural regulation of airway smooth muscle tone. *Respir. Physiol.* 2001; 125: 113–127.
  63. Postma D.S., Keyzer J.J., Koeter G.H. et al. Influence of the parasympathetic and sympathetic nervous system on nocturnal bronchial obstruction. *Clin. Sci.* 1985; 69: 251–258.
  64. Gaultier C., Reinberg A., Girard E. Circadian rhythms in lung resistance and dynamic lung compliance of healthy children. Effects of two bronchodilators. *Respir. Physiol.* 1977; 31 (2): 169–182.
  65. Furlan R., Guzzetti S., Crivellaro W. et al. Continuous 24-hour assessment of the neural regulation of systemic arterial pressure and RR variabilities in ambulant subjects. *Circulation* 1990; 81 (2): 537–547.
  66. Daniel E.E., Kannan M., Davis C., Posey-Daniel V. Ultrastructural studies on the neuromuscular control of human tracheal and bronchial muscle. *Respir. Physiol.* 1986; 63: 109–128.
  67. Rhoden K.J., Meldrum L.A., Barnes P.J. Inhibition of cholinergic neurotransmission in human airways by  $\beta_2$ -adrenoceptors. *J. Appl. Physiol.* 1988; 65: 700–705.
  68. Aizawa H., Inoue H., Ikeda T. et al. Effects of procaterol, a  $\beta_2$ -adrenoceptor stimulant, on neuroeffector transmission in human bronchial tissue. *Respiration*. 1991; 58: 163–166.
  69. Zhang X.Y., Olszewski M.A., Robinson N.E.  $\beta_2$ -Adrenoceptor activation augments acetylcholine release from tracheal parasympathetic nerves. *Am. J. Physiol.* 1995; 268: 950–956.
  70. Kume H., Graziano M.P., Kotlikoff M.I. Stimulatory and inhibitory regulation of calcium-activated potassium channels by guanine nucleotide-binding proteins. *Proc. Natl Acad. Sci.* 1992; 89 (22): 11051–11055.
  71. Patel H.J., Giembycz M.A., Keeling J.E. et al. Inhibition of cholinergic neurotransmission in guinea pig trachea by NS1619, a putative activator of large-conductance, calcium-activated potassium channels. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998; 286: 952–958.
  72. Wedzicha Y.A., Decramer M., Ficker J.H. et al. 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. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (3): 199–209.
  73. Bateman E.D., Ferguson G.T., Barnes N. et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (6): 1484–1494.
  74. Vogelmeier C.F., Bateman E.D., Pallante J. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir. Med.* 2013; 1 (1): 51–60.
  75. Dahl R., Jadayel D., Alagappan V.K. et al. Efficacy and safety of QVA149 compared to the concurrent administration of its monocomponents indacaterol and glycopyrronium: the BEACON study. *Int. J. COPD.* 2013; 8: 501–508.

#### Информация об авторах

Трофимов Василий Иванович – д. м. н., зав. кафедрой госпитальной терапии ГБОУ ВПО "ПСПГМУ им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России, главный внештатный пульмонолог Северо-Западного региона; тел.: (921) 913-13-28; e-mail: trofvi@mail.ru  
 Сорокина Лада Николаевна – д. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии ГБОУ ВПО "ПСПГМУ им. акад. И.П.Павлова" Минздрава России; тел.: (921) 403-90-35; e-mail: lada\_sorokina@mail.ru

Поступила 07.04.14  
 © Трофимов В.И., Сорокина Л.Н., 2014  
 УДК 615.217.035:616.2