

Значение фиксированных комбинаций длительно действующих антихолинергических препаратов и длительно действующих β_2 -агонистов в терапии хронической обструктивной болезни легких

С.Н.Авдеев

ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России: 105077, Москва, ул. 11-я Парковая, 32, корп. 4

Резюме

Терапия фиксированной комбинацией длительно действующего антихолинергического препарата (ДДАХП) и длительно действующего β_2 -агониста (ДДБА) на основе индакатерола и гликопиррония характеризуется высокой клинической эффективностью по сравнению с монокомпонентами препарата. По результатам проведенных клинических исследований подтверждена фармакологическая концепция о синергичном потенцировании бронхорасширяющего эффекта при использовании препаратов с разными механизмами действия, каковыми являются ДДБА и ДДАХП. Важно, что достижение дополнительного терапевтического эффекта возможно без повышения риска развития нежелательных явлений. Все это является основанием для заключения, что совместное назначение индакатерола и гликопиррония может привести к оптимизации и максимизации бронходилатации у многих пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у которых не достигается адекватного улучшения бронхиальной проходимости при использовании лишь одного бронходилататора. При комбинированной терапии индакатеролом и гликопирронием (препарат QVA149) у пациентов с ХОБЛ значительно улучшаются клинические симптомы, легочная функция, качество жизни, снижается число обострений.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, бронходилататоры, фиксированные комбинации, длительно действующие антихолинергические препараты, длительно действующие β_2 -агонисты, индакатерол, гликопиррония бромид.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-93-100

A role of fixed combinations of long-acting anticholinergics and long-acting β_2 -agonists in therapy of chronic obstructive pulmonary disease

S.N.Avdeev

Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia: 32, build. 4, 11th Parkovaya ul., Moscow, 105077, Russia

Summary

Treatment with fixed combinations of a long-acting anticholinergic (LAMA) glycopyrronium and a long-acting β_2 -agonist (LABA) indacaterol is characterized by high clinical efficacy when compared to single components. Published results of clinical trials are in line with the pharmacological theory about synergy of bronchodilators with different mechanisms of action such as LAMA and LABA. Importantly, an additional therapeutic effect could be achieved without increasing risk of adverse events. This allows conclusion that administration of indacaterol and glycopyrronium could achieve the optimal and maximal bronchodilation in most patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) who fail to improve bronchial obstruction with a single bronchodilator. A combined therapy with indacaterol and glycopyrronium (QVA149) was shown to significantly improve clinical symptoms, lung function, quality of life and decrease in number of exacerbations in COPD patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, bronchodilators, fixed combinations, long-acting anticholinergics, long-acting β_2 -agonists, indacaterol, glycopyrronium bromide.

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) — заболевание, характеризующееся ограничением воздушного потока с развитием неполностью обратимой бронхиальной обструкцией; ограничение воздушного потока прогрессирует и связано с усиленным патологическим воспалительным ответом дыхательных путей (ДП) на повреждающие частицы или газы [1, 2]. Патогенез ХОБЛ основан на воспалении и ремоделировании, которые являются причиной обструкции малых ДП, гиперпродукции бронхиального секрета и деструкции легочной паренхимы [3]. Кроме того, для ХОБЛ характерны системные проявления — снижение массы скелетных мышц и сопут-

ствующие сердечно-сосудистые заболевания, а также остеопороз, сахарный диабет и депрессия [2].

Бронходилататоры (БД) при ХОБЛ признаны фармакологическими препаратами 1-й линии, при их воздействии уменьшаются клинические симптомы, воздушные ловушки и легочная гиперинфляция, улучшаются качество жизни (КЖ) бронхиальная проходимость [1]. Наиболее эффективными среди БД сегодня признаны длительно действующие (с длительностью эффекта до 24 ч) БД (ДДБД), которые в настоящее время являются основой базисной терапии ХОБЛ, при которой уменьшаются симптомы заболевания и риск развития обострений ХОБЛ [1].

К ДДБД относятся препараты с различными механизмами действия – длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП) и длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА). При воздействии ДДАХП ингибируется влияние ацетилхолина (АцХ) на мускариновые рецепторы, а ДДБА – усиливается сигналинг циклического аденозинмонофосфата через стимуляцию β_2 -адренергических рецепторов (β_2 -АР) [1].

Согласно GOLD, пациентам с ХОБЛ в качестве начальной поддерживающей терапии рекомендовано назначение ДДБА либо ДДАХП, а при более тяжелых стадиях заболевания – комбинации ДДБА и ДДАХП либо фиксированные комбинации ДДБА и ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) [4–6]. Однако до настоящего времени комбинация ДДБА и ДДАХП используется достаточно редко.

Относительно недавно несколькими фармацевтическими компаниями были созданы фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХП, позволяющие совместно назначать данные препараты с помощью одного ингалятора (см. таблицу). В большинстве исследований, посвященных эффективности комбинаций ДДБА / ДДАХП, продемонстрировано превосходство эффективности монотерапии входящих в их состав БД.

Среди всех известных на сегодня комбинаций ДДБА и ДДАХП наибольшее число клинических исследований было посвящено фиксированной комбинации индакатерола и гликопиррония бромидом (препарат известен под аббревиатурой QVA149) [7]. В данной статье приводится обзор механизмов действия фиксированной комбинации QVA149, обсуждаются клинические и функциональные эффекты препарата, его безопасность и переносимость.

Научное обоснование для комбинации ДДАХП и ДДБА

В нескольких лабораторных исследованиях показан линейный профиль бронходилатационного эффекта (БДЭ) β_2 -агонистов и АХП в режиме монотерапии при низких концентрациях препаратов, за которым следует пологая кривая при высоких концентрациях

препаратов [8, 9]. Ингаляционное введение бронхорасширяющих препаратов у пациентов с обструктивными заболеваниями легких характеризуется похожим профилем – при использовании высоких доз дальнейшего дополнительного БДЭ не наблюдается [10, 11]. В клинической практике это означает, что при высоких дозах β_2 -агонистов и АХП в режиме монотерапии эффективность не повышается, но вследствие их системной абсорбции могут возникнуть дополнительные нежелательные явления.

В клинических исследованиях по ХОБЛ определены дозы ДДБД (как ДДБА, так и ДДАХП), обладающих оптимальным терапевтическим индексом [12, 13]. Дополнительный бронхорасширяющий эффект может быть достигнут при использовании комбинации β_2 -агонистов и АХП благодаря их различным и комплементарным механизмам действия [14]. Данная концепция хорошо известна и уже давно успешно реализуется для комбинаций короткодействующих β_2 -агонистов и АХП, например в виде комбинации фенотерола и ипратропия бромидом (препарат Беродуал®). Что касается ДДБД, то во многих исследованиях были продемонстрированы дополнительные преимущества совместного назначения ДДБА и ДДАХП через отдельные ингаляторы перед их монокомпонентами [15–25]. Величина дополнительного аддитивного эффекта на легочную функцию значительно варьировала в исследованиях, что было связано с различными временными интервалами проведения функциональных исследований, размерами выборок пациентов и др. Тем не менее почти во всех исследованиях подтверждается клиническая целесообразность двойной бронходилатационной терапии. Более того, продемонстрировано, что повышение дозы ДДБА индакатерола от 300 до 600 мкг в сутки менее эффективно, чем использование комбинации индакатерола в дозе 300 мкг в сутки и ДДАХП гликопиррония [26].

Паттерны бронходилатационного ответа на один БД значительно варьируются у разных пациентов, и у некоторых больных демонстрируется лучший ответ на терапию с помощью одного класса БД по сравнению с другим. Также хорошо известно, что

Таблица
Фиксированные комбинации ДДБА / ДДАХП
Table
Fixed combinations of LABA / LAMA

ДДБА	ДДАХП	Фаза развития фиксированной комбинации	Дозы	Ингалятор	Компания-производитель
Индакатерол	Гликопирроний	Одобен (<i>Ultibro</i> ®) в ЕС, Японии	110 / 50 мкг 1 раз в сутки	<i>Бризхалер</i> ®	<i>Novartis</i>
Вилантерол	Умеклидиний	Одобен (<i>Anoro</i> ®) в США, ЕС, РФ	62,5 / 25,0 мкг 1 раз в сутки	<i>ELLIPTA</i> ®	<i>GSK, Theravance</i>
Формотерол	Аклидиний	Одобен (<i>Duaklir</i> ®) в ЕС	400 / 12 мкг 2 раза в сутки	<i>Genuair</i> ®	<i>Almirall, Forest</i>
Олодатерол	Тиотропий	Подан на регистрацию в ЕС, США	5 / 5 мкг 1 раз в сутки	<i>Respimat</i> ® <i>Soft Mist</i> ®	<i>Boehringer Ingelheim</i>
Формотерол	Гликопирроний	Исследования III фазы	2 раза в сутки	Дозированный аэрозольный ингалятор	<i>AstraZeneca</i>

Примечание: ЕС – Европейский Союз.

величина ответа на один и тот же препарат может значительно различаться в разные дни [27]. При комбинированной терапии ДДБА и ДДАХП имеется потенциал получения максимального БДЭ и преодоления вариабельности ответа на терапию одним из препаратов. По результатам лабораторных исследований показано, что при совместном назначении ДДБА и ДДАХП могут развиваться синергичные эффекты вследствие действия различных механизмов. Например, в результате активации β_2 -агонистами пресинаптических β_2 -АР уменьшается высвобождение АцХ [14], кроме того, в гладкомышечных клетках ДП М3-рецепторы и β_2 -АР могут оказывать взаимное влияние друг на друга (рис. 1) [28].

Клиническая эффективность фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (QVA149)

К настоящему времени накоплена достаточная доказательная база клинических исследований, в которых продемонстрирована эффективность фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (QVA149) у пациентов с ХОБЛ [7]. Положительные результаты данных исследований явились основой для регистрации QVA149 во многих странах Евросоюза, Канаде и Японии [29–31]. Во всех проведенных исследованиях QVA149 назначался при помощи дозированного порошкового ингалятора *Бризхалер*[®] 1 раз в сутки; в 1 капсуле содержалось 110 мкг индакатерола и 50 мкг гликопиррония (доставленная доза, т. е. доза на уровне мундштука ингалятора составляла 85 и 43 мкг соответственно).

В двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование ENLIGHTEN продолжительностью 52 нед. были включены пациенты ($n = 339$) со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (постбронходилатационный (ПБД) ОФВ₁ составлял 30–80 %_{долж.}) [32]. Продемонстрировано значительное превосходство препарата QVA149 перед плацебо по влиянию на функциональные показатели: в течение всего периода исследования минимальные и пиковые значения ОФВ₁ в группе комбинированной терапии были достоверно выше. Кроме того, терапия QVA149 сопровождалась выраженным уменьшением респираторных симптомов и снижением потребности в приеме короткодействующих БД (КДБД) по потребности [32].

В исследовании SHINE ($n = 2\,144$) пациенты со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (ПБД ОФВ₁ – 30–80 %_{долж.}) были рандомизированы на 5 групп терапии:

- QVA149 ($n = 475$);
- индакатерол 150 мкг ($n = 477$);
- гликопирроний 50 мкг ($n = 475$);
- тиотропий 18 мкг ($n = 483$);
- плацебо ($n = 234$) [33].

Исследование продолжалось 26 нед., все виды терапии пациенты принимали 1 раз в сутки с помощью ингалятора *ХандиХалер*[®] (группа тиотропия) либо с помощью ингалятора *Бризхалер*[®] (все остальные группы). Среди больных ХОБЛ, включенных в исследование, превалировали мужчины (75,4 %); у 74,6 % пациентов на протяжении 1 года до включения в исследование не было обострений ХОБЛ.

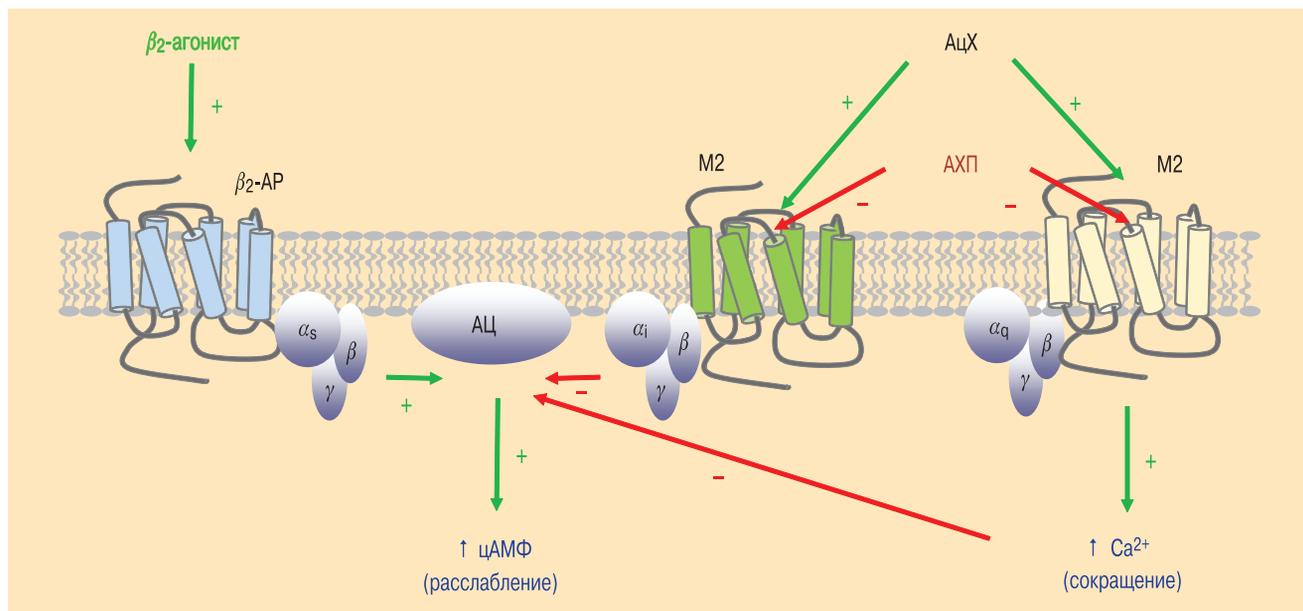


Рис. 1. Синергизм ДДБА и ДДАХП: возможные внутриклеточные сигнальные пути. β_2 -Агонисты активируют β_2 -АР, которые связаны со стимулирующим протеином G (Gs), ответственным, в свою очередь, за стимуляцию аденилатциклазы и последующее повышение внутриклеточной концентрации вторичного мессенджера циклического аденозин-3'5'-монофосфата. Бронхоконстрикторный эффект АцХ может быть ингибирован АХП, действие которых опосредовано через конкурентный антагонизм с мускариновыми рецепторами. АцХ-зависимое сокращение гладкомышечных клеток в основном опосредуется путем стимуляции М3-рецепторов, а М2-рецепторы ответственны за ингибирование высвобождения АцХ из постганглионарных парасимпатических нервных волокон. При совместном назначении ДДБА и ДДАХП можно ожидать дополнительного благоприятного эффекта комбинации. Например, β_2 -агонистами активируются пресинаптические β_2 -АР, в результате уменьшается высвобождение АцХ, кроме того, в гладкомышечных клетках ДП М3-рецепторы и β_2 -АР могут оказывать взаимное влияние.

Fig. 1. LABA / LAMA synergy: possible intracellular signal pathways

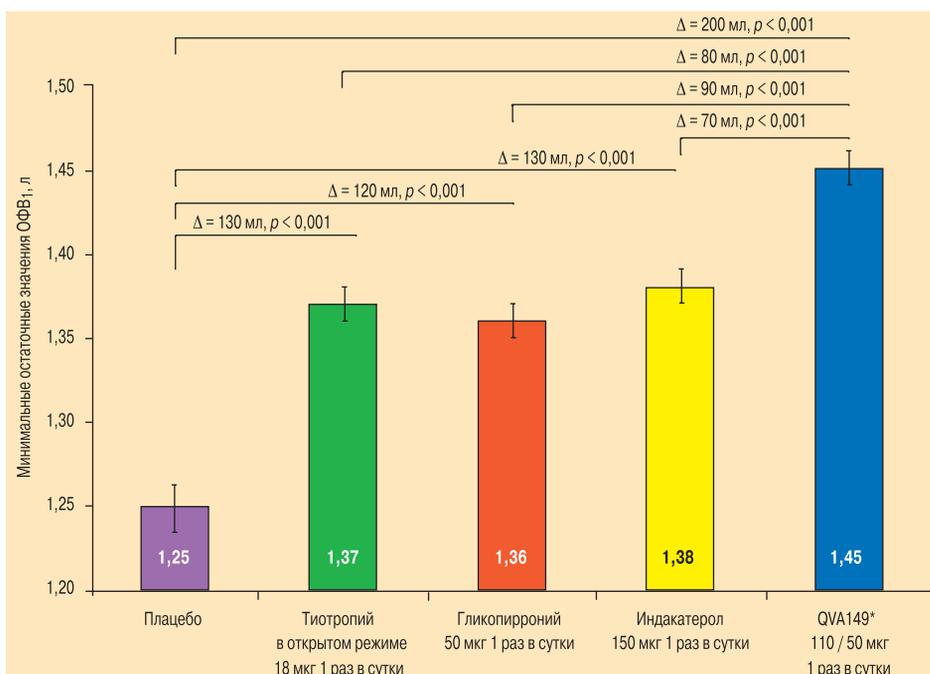


Рис. 2. Увеличение минимального ОФВ₁ в конце периода дозирования на 26-й неделе [33]
Примечание: * – $p < 0,05$.
Fig. 2. Increase in trough FEV₁ at the end of the dosing period in 26 week [33]

Больные всех 5 групп были сравнимы между собой по функциональным показателям до начала исследования. Согласно результатам исследования, при терапии QVA149 на 26-й неделе достоверно улучшились минимальный (добронходилатационный) и пиковый ОФВ₁ (рис. 2) и пиковая скорость выдоха [33]. Кроме того, при терапии QVA149 по сравнению с плацебо, тиотропием и гликопирронием через 12 нед. и по сравнению с плацебо и тиотропием – через 26 нед. достоверно уменьшилась выраженность одышки, оцененной с помощью шкалы *Transition Dyspnea Index* (TDI). В конце исследования при терапии QVA149 продемонстрировано улучшение КЖ (оцененное с помощью шкалы SGRQ) по сравнению с плацебо и тиотропием. Кроме того, в группе терапии QVA149 отмечено достоверное уменьшение потребности приема КДБД.

Основной задачей двойного слепого рандомизированного исследования SPARK, проводившегося в 362 исследовательских центрах 27 стран, являлось сравнение влияния QVA149, гликопиррония и тиотропия на число обострений ХОБЛ в течение

64 нед. [34]. В исследование включены пациенты ($n = 2\,224$) с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ (ПБД ОФВ₁ $< 50\%$ долж.) и как минимум 1 обострением в течение 1 года до включения в исследование. По сравнению с гликопирронием и тиотропием, при терапии QVA149 снизилось общее число обострений ХОБЛ (и легких, и тяжелых) на 15 и 14 % соответственно (рис. 3) [34]. В недавно проведенном мета-анализе также продемонстрировано, что при терапии QVA149 время до следующего обострения увеличивается на 35 % [35]. Кроме того, в исследовании SPARK также продемонстрировано преимущество QVA149 перед гликопирронием и тиотропием: устойчиво улучшались показатели добронходилатационного ОФВ₁ и КЖ, оцененное с помощью шкалы SGRQ.

Основной задачей мультицентрового двойного слепого рандомизированного исследования ILLMINATE явилось сравнение эффективности QVA149 и комбинированного препарата ДДБА / иГКС (салметерол 50 мкг / флутиказона пропионат 500 мкг 2 раза в сутки) [36]. В исследование, продолжавшееся в течение 26 нед.,

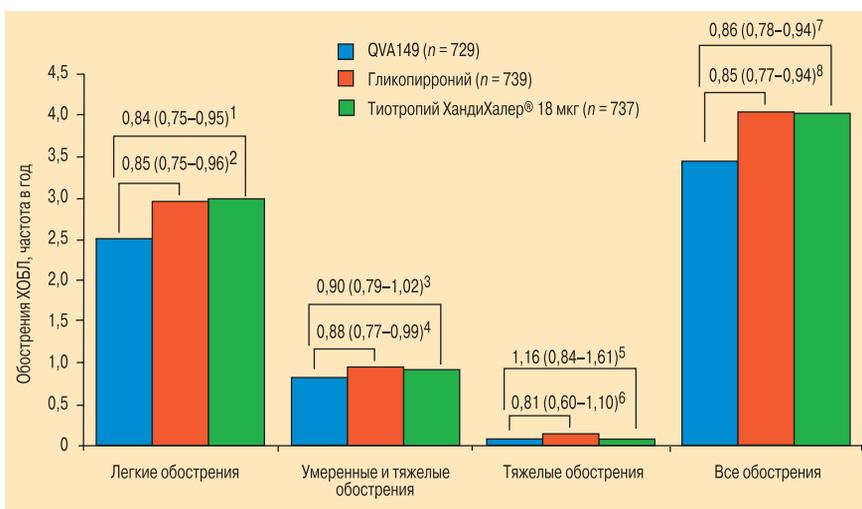


Рис. 3. При назначении комбинации индакатерола и гликопиррония (QVA149*) значимо снижается риск обострений в сравнении с монотерапией ДДАХП [34]
Примечание: * – значением p выражено снижение частоты возникновения обострений (95%-ный доверительный интервал (ДИ), p):
¹ – $p = 0,0052$; ² – $p = 0,072$; ³ – $p = 0,096$;
⁴ – $p = 0,038$; ⁵ – $p = 0,36$; ⁶ – $p = 0,18$;
⁷ – $p = 0,017$; ⁸ – $p = 0,012$.
Fig. 3. Combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149*) reduces the risk of exacerbations significantly in comparison to monotherapy with LAMA [34]

были включены пациенты ($n = 523$) со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (ПБД ОФВ₁ – 40–80 %_{долж.}, все курильщики или бывшие курильщики, без анамнеза обострений в предшествующий год). По сравнению с салметеролом / флутиказоном терапия QVA149 оказалась значительно эффективнее по влиянию на ОФВ₁ (рис. 4), причем различие было заметно уже в 1-й день исследования, и было более выражено через 12 и 26 нед. [36]. Продемонстрировано также преимущество терапии QVA149 перед комбинацией ДДБА и иГКС по влиянию на снижение приема КДБД и уменьшению одышки (по шкале TDI) (рис. 5). Не отмечено существенных различий между препаратами сравнения по влиянию на КЖ (оценка по шкале SGRQ) [36].

В двойном слепом рандомизированном исследовании LANTERN в течение 26 нед. проводилось сравнение терапии QVA149 и салметерола / флутиказона по влиянию на число обострений у пациентов с ХОБЛ ($n = 774$) (ПБД ОФВ₁ – 30–80 %_{долж.}) [37]. К концу исследования при терапии QVA149 продемонстрировано преимущество перед препаратом сравнения по приросту минимального ОФВ₁. Кроме того, на фоне приема QVA149 по сравнению с терапией салметеролом / флутиказоном отмечено достоверное уменьшение числа среднетяжелых и тяжелых обострений ХОБЛ на 31 % (рис. 6). Число нежелательных явлений было существенно ниже в группе QVA149, особенно большие различия отмечены по числу случаев развития внебольничных пневмоний (0,8 % – в группе QVA149 и 2,7 % – в группе сравнения).

В рандомизированном перекрестном исследовании BRIGNT оценивалось влияние терапии QVA149 на переносимость физических нагрузок, легочные объемы и динамическую легочную гиперинфляцию у пациентов с ХОБЛ ($n = 85$) [38]. Исследование проводилось в течение 3 нед., эффективность QVA149 сравнивалась с терапией тиотропием и плацебо. Показано, что QVA149 более эффективен при снижении легочной гиперинфляции в покое и во время нагрузки. В результате терапии QVA149 и тиотропием по сравнению с плацебо достоверно увеличивалось время выполнения физической нагрузки [38].

В мультицентровом двойном слепом перекрестном исследовании BLAZE с участием пациентов

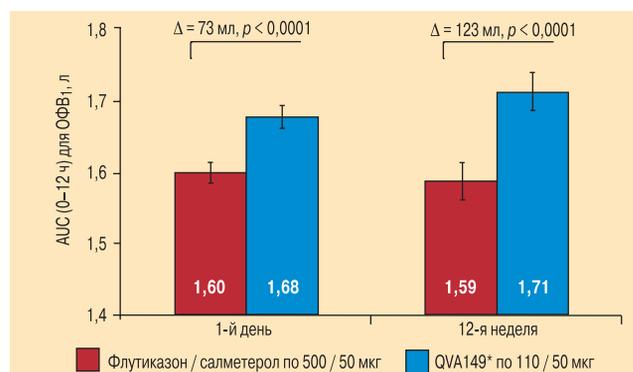


Рис. 4. Увеличение площади под кривой (AUC) (0–12 ч) ОФВ₁ в 1-й день и на 12-й неделе [36]

Fig. 4. AUC (0–12h) FEV₁ increase at the 1st day and in 12 week of treatment [36]

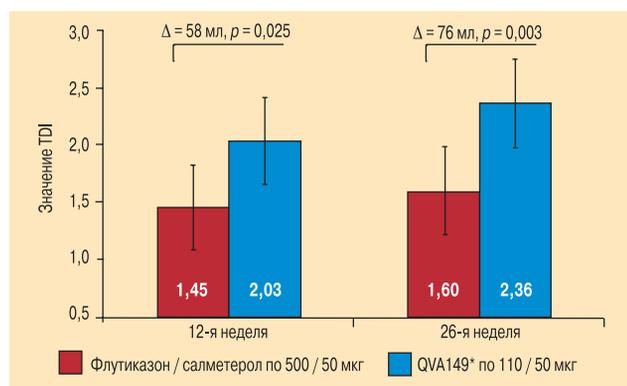


Рис. 5. Улучшение показателей диспноэ (TDI) на 12-й и 26-й неделях [36]

Fig. 5. Dyspnea improvement (TDI) in 12 and 26 weeks [36]

($n = 247$) со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ проводилось сравнение влияния QVA149, плацебо и тиотропия на одышку [39]. Изменение одышки оценивалось с помощью компьютеризированной версии шкалы TDI через 6 нед. каждого вида терапии. Выраженность одышки, оцененная по шкале TDI, оказалась достоверно ниже при терапии QVA149 по сравнению с плацебо и тиотропием. Кроме того, в группе QVA149 отмечено достоверное уменьшение потребности в КДБД [39].

Также в нескольких исследованиях показано, что в дополнение к высокой эффективности по влиянию на клинические и функциональные показатели при терапии QVA149 продемонстрирован привлекательный терапевтический профиль, характеризующийся очень быстрым началом БДЭ, который проявляется уже через 5 мин после 1-й ингаляции препарата [33, 36, 39, 40]. Данная особенность QVA149 представляется очень важной, т. к. его прием дает возможность немедленного облегчения симптомов, что имеет большее значение для многих больных ХОБЛ в утреннее время после пробуждения. Эффективность QVA149 сравнима с комбинированным назначением монокомпонентов в отдельных ингаляционных устройствах [41]. В исследовании BEACON ($n = 193$) установлено, что в случае ХОБЛ при терапии QVA149

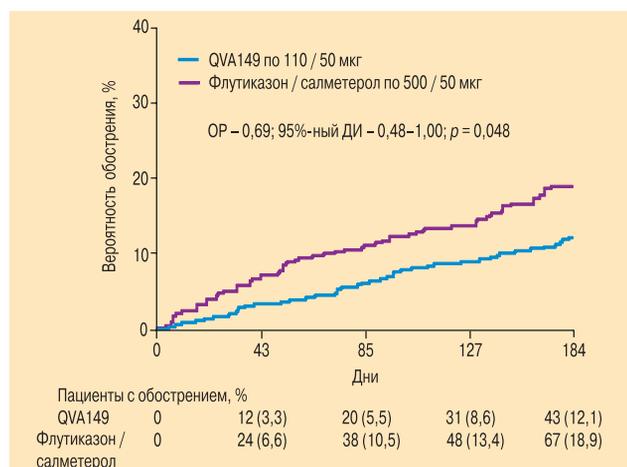


Рис. 6. Анализ периода до 1-го среднего или тяжелого обострения ХОБЛ за 26 нед. терапии [37]

Fig. 6. Time to the first moderate to severe exacerbation of COPD through 26 weeks of the therapy [37]

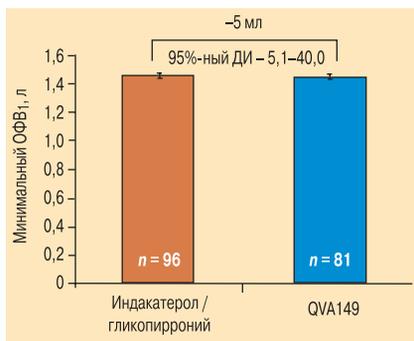


Рис. 7. Сравнение эффективности при назначении индакатерола и гликопиррония в одном или разных ингаляторах [41]
 Fig. 7. Comparative efficacy of indacaterol and glycopyrronium in a single inhaler vs separate inhalers [41]

и с помощью комбинации отдельных препаратов индакатерола и гликопиррония сходно улучшается ОФВ₁ (рис. 7), уменьшаются симптомы и потребность в приеме КДБД [41].

Безопасность и переносимость фиксированной комбинации индакатерол / гликопирроний (QVA149)

По данным многочисленных исследований, QVA149 хорошо переносится, отмечается также благоприятный профиль безопасности препарата, сравнимый с монокомпонентами [29]. В объединенном анализе данных безопасности терапии QVA149 в течение 6 мес., основанных на исследованиях SHINE, ILLUINATE, ENLIGHTEN и ARISE (n = 3 153), показано, что пропорция пациентов с ХОБЛ, получавших терапию QVA149 и перенесших кардиоваскулярные и цереброваскулярные события, была сходной с таковой у пациентов, получавших терапию тиотропием (1,8 и 1,7 % соответственно), и ниже, чем у пациентов, получавших терапию плацебо (2,6 %) [42]. Пропорция пациентов, у которых на фоне терапии QVA149 были отмечены серьезные кардиоваскулярные и цереброваскулярные события, была 0,6 %, что сравнимо или даже ниже по сравнению с больными, получавшими другие виды активной терапии [42].

В совокупном анализе, основанном на данных 14 клинических исследований с участием больных ХОБЛ (n = 11 404), сравнивалась безопасность терапии QVA149 с терапией индакатеролом, гликопирронием, тиотропием и плацебо [43]. Показано, что нежелательные эффекты QVA149 не отличаются от таковых в группе плацебо: риск летального исхода – 0,93 (95%-ный ДИ – 0,34–2,54); сердечно-сосудистых событий – 0,6 (95%-ный ДИ – 0,29–1,24); пневмонии – 1,1 (95%-ный ДИ – 0,54–2,25); обострений ХОБЛ – 0,6 (95%-ный ДИ – 0,40–0,91); мерцательной аритмии – 1,03 (95%-ный ДИ – 0,49–2,18). Терапия монопрепаратами также оказалась безопасной у пациентов с ХОБЛ.

В целом однократное назначение QVA149 хорошо воспринимается больными ХОБЛ [7]. Дополнительным привлекательным фактором при приеме фиксированной комбинации QVA149 является ингаляционное устройство доставки. Ингалятор *Бризхалер*[®] характеризуется низким сопротивлением воздушному потоку, что позволяет активировать устройство даже при невысоком инспираторном усилии [44]. Данная особенность делает доступным ис-

пользование *Бризхалер*[®] даже пациентам с тяжелыми формами ХОБЛ, которые и являются в первую очередь кандидатами для назначения комбинированной терапии ДДБА / ДДАХП. Действительно, у больных ХОБЛ величина пикового инспираторного потока постепенно снижается по мере прогрессирования заболевания. Однако т. к. *Бризхалер*[®] может быть активирован при относительно низком инспираторном потоке, его использование возможно практически у всех категорий пациентов с ХОБЛ, даже у наиболее тяжелых. Кроме того, *Бризхалер*[®] характеризуется дополнительными преимуществами, позволяющими контролировать высвобождение препарата с помощью слухового, вкусового и визуального восприятия, что позволяет больному быть уверенным в правильном выполнении ингаляционного маневра. Все данные преимущества, а также однократное использование в течение суток гарантирует высокую степень комплаенса пациента с ХОБЛ проводимой терапии [45].

Заключение

Терапия фиксированной комбинацией ДДБА и ДДАХП (индакатерол + гликопирроний) характеризуется высокой клинической эффективностью по сравнению с монокомпонентами препарата. В результате проведенных исследований подтверждена фармакологическая концепция о синергичном потенцировании бронхорасширяющего эффекта при использовании препаратов с разными механизмами действия, каковыми являются ДДБА и ДДАХП.

Важно, что достижение дополнительного терапевтического эффекта возможно без повышения риска развития нежелательных явлений. При совместном назначении индакатерола и гликопиррония достигается оптимальная и максимальная бронходилатация у многих пациентов с ХОБЛ, у которых не достигается адекватное улучшение бронхиальной проходимости при использовании лишь одного БД.

В результате комбинированной терапии значительно улучшаются клинические симптомы, легочная функция и КЖ. В дополнение к этому стабилизация ДП и обеспечение стойкого долгосрочного улучшения бронхиальной проходимости (фармакологическое стентирование ДП), возможно, является основной причиной уменьшения риска развития обострений ХОБЛ, а также может замедлить прогрессирование заболевания и снизить летальность.

Статья опубликована при финансовой поддержке ООО "Новartis Фарма" (Россия) в соответствии с внутренней политикой общества и действующим законодательством Российской Федерации. ООО "Новartis Фарма", его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за ее содержание и любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение ООО "Новartis Фарма" может отличаться от мнения автора статьи и редакции.
 377139/ GENMED /A4/04.15/2000

Publication of the article was supported by the LLC Novartis Pharma (Russia) according to internal policy of the company and the current legislation of Russian Federation. LLC Novartis Pharma staff members

and representatives were not involved in writing the article and are not responsible for its content and any possible pertinent agreements and financial consents with an interpleader. A point of LLC Novartis Pharma's view could differ from the point of view of authors and editorial board.

377139/ GENMED /A4/04.15/2000

Литература / References

- GOLD. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Updated 2014. Available from <http://www.goldcopd.org>
- Decramer M., Janssens W., Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012; 379: 1341–1351.
- Hogg J.C., McDonough J.E., Suzuki M. Small airway obstruction in COPD: new insights based on micro-CT imaging and MRI imaging. *Chest*. 2013; 143: 1436–1443.
- Qaseem A., Wilt T.J., Weinberger S.E. et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann. Intern. Med.* 2011; 155: 179–191.
- NICE. Clinical Guideline 101. Chronic obstructive pulmonary disease. Management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care (partial update issued June 2010). National Institute for Health and Clinical Excellence. 2010. Available from <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13029/49397/49397.pdf> (Last accessed: January 24, 2014).
- O'Reilly J., Jones M.M., Parnham J. et al. Guideline Development G. Management of stable chronic obstructive pulmonary disease in primary and secondary care: summary of updated NICE guidance. *Br. Med. J.* 2010; 340: 3134.
- Rodrigo G.J., Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and Glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest*. 2014; 146: 309–317.
- Ball D.I., Brittain R.T., Coleman R.A. et al. Salmeterol, a novel, long-acting beta 2-adrenoceptor agonist: characterization of pharmacological activity in vitro and in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 1991; 104: 665–671.
- Casarsosa P., Bouyssou T., Germeyer S. et al. Preclinical evaluation of long-acting muscarinic antagonists: comparison of tiotropium and investigational drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2009; 330: 660–668.
- Borrill Z.L., Houghton C.M., Woodcock A.A. et al. Measuring bronchodilation in COPD clinical trials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2005; 59: 379–384.
- Renard D., Looby M., Kramer B. et al. Characterization of the bronchodilatory dose response to indacaterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease using model-based approaches. *Respir. Res.* 2011; 12: 54.
- Rennard S., Bantje T., Centanni S. et al. A dose-ranging study of indacaterol in obstructive airways disease, with a tiotropium comparison. *Respir. Med.* 2008; 102: 1033–1044.
- Singh D., Magnussen H., Kirsten A. et al. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of aclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2012; 25: 248–253.
- Cazzola M., Page C.P., Calzetta L., Matera M.G. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol. Rev.* 2012; 64: 450–504.
- Hanania N.A., Boota A., Kerwin E. et al. Efficacy and safety of nebulized formoterol as add-on therapy in COPD patients receiving maintenance tiotropium bromide: Results from a 6-week, randomized, placebo-controlled, clinical trial. *Drugs*. 2009; 69: 1205–1216.
- Tashkin D.P., Littner M., Andrews C.P. et al. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. *Respir. Med.* 2008; 102: 479–487.
- Tashkin D.P., Pearle J., Iezzoni D., Varghese S.T. Formoterol and tiotropium compared with tiotropium alone for treatment of COPD. *COPD*. 2009; 6: 17–25.
- Terzano C., Petroianni A., Conti V. et al. Rational timing of combination therapy with tiotropium and formoterol in moderate and severe COPD. *Respir. Med.* 2008; 102: 1701–1707.
- van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest*. 2006; 129: 509–517.
- Mahler D., D'Urzo A., Peckitt C. et al. Combining once-daily bronchodilators in COPD: indacaterol plus tiotropium versus tiotropium alone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A1591.
- Aaron S.D., Vandemheen K.L., Fergusson D. et al. Tiotropium in combination with placebo, salmeterol, or fluticasone-salmeterol for treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 545–555.
- Tashkin D.P., Donohue J.F., Mahler D.A. et al. Effects of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. *Respir. Med.* 2009; 103: 516–524.
- van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 214–222.
- van Noord J.A., Aumann J.L., Janssens E. et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: Effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir. Med.* 2010; 104: 995–1004.
- Vogelmeier C., Kardos P., Harari S. et al. Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study. *Respir. Med.* 2008; 102: 1511–1520.
- van Noord J.A., Buhl R., Laforce C. et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010; 65: 1086–1091.
- Calverley P.M., Burge P.S., Spencer S. et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2003; 58: 659–664.
- Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. New developments in the combination treatment of COPD: focus on umeclidinium / vilanterol. *Drug Des. Devel. Ther.* 2013; 7: 1201–1208.
- Bateman E.D., Mahler D.A., Vogelmeier C.F. et al. Recent advances in COPD disease management with fixed-dose long-acting combination therapies. *Exp. Rev. Respir. Med.* 2014; 8: 357–379.
- European Medicine Agency. Ultibro Breezhaler. Available from EMA: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=/pages/medicines/human/medicines/002679/human_med_001691.jsp (accessed October 15, 2014).
- Health Canada. Available from Health Canada: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/applic-demande/regist/reg_innov_dr-end.pdf (accessed October 15, 2014).
- Dahl R., Chapman K.R., Rudolf M. et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir. Med.* 2013; 107: 1558–1567.

33. 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: 1484–1494.
34. Wedzicha J.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: 199–209.
35. Banerji D., Fedele M.J., Chen H., Kim H.J. Dual bronchodilation with QVA149 reduces COPD exacerbations: results from the ignite program. *Respirology.* 2013; 18 (Suppl. 4): 1–81.
36. 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: 51–60.
37. Zhong N., Wang C., Zhou X. et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone combination (SFC) in patients with COPD: the LANTERN study. *Eur. Respir. J.* 2014; 44 (Suppl. 58): P2815.
38. Beeh K.-M., Korn S., Beier J. et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir. Med.* 2014; 108: 584–592.
39. Mahler D.A., Decramer M., D'Urzo A. et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur. Respir. J.* 2014; 43: 1599–1609.
40. Dahl R., Gallagher N., Green Y. et al. QVA149 provides a rapid onset of action which is sustained throughout treatment in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2013; 42 (Suppl. 57): 3385.
41. 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.
42. Ferguson G., Barnes N., Mehta R. Cardio- and cerebrovascular safety profile of QVA149 in patients with COPD: a pooled analysis [Abstract]. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (1): A1488.
43. Wedzicha J.A., Dahl R., Buhl R. et al. Pooled safety analysis of the fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149), its monocomponents, and tiotropium versus placebo in COPD patients. *Respir. Med.* 2014; 108: 1498–1507.
44. Pavkov R., Mueller S., Fiebich K. et al. Characteristics of a capsule based dry powder inhaler for the delivery of indacaterol. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 2527–2533.
45. Restrepo R.D., Alvarez M.T., Wittnebel L.D. et al. Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int. J. COPD.* 2008; 3: 371–384.

Поступила 13.03.15
УДК 616.24-036.12-085.217
Received March 13, 2015
UDC 616.24-036.12-085.217

Информация об авторе

Авдеев Сергей Николаевич – д. м. н., профессор, руководитель клинического отдела ФГБУ "НИИ пульмонологии" ФМБА России; тел. / факс: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru

Author information

Avdeev Sergey Nikolaevich, MD, Professor, Head of Clinical Department, Federal State Federal Institution "Pulmonology Research Institute", Federal Medical and Biological Agency of Russia; tel.: (495) 465-52-64; e-mail: serg_avdeev@list.ru