

Эффективность и безопасность агонистов β_2 -адренорецепторов ультрадлительного действия

Л.В.Шульженко, Е.В.Болотова

ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России: 350063, Краснодар, ул. Седина, 4

Резюме

Агонисты β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР) — одни из ключевых лекарственных средств для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА). Представлены клиническая фармакология агонистов β_2 -АР ультрадлительного действия — индакатерола, олодатерола, вилантерола, кармотерола, PF-610355 и AZD-3199, а также данные клинических исследований по эффективности и безопасности агонистов β_2 -АР ультрадлительного действия у пациентов с БА и ХОБЛ.

Ключевые слова: агонисты β_2 -адренорецепторов ультрадлительного действия, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

DOI: 10.18093/0869-0189-2015-25-1-113-118

Efficacy and safety of long-acting β_2 -adrenoreceptor agonists

L.V.Shul'zhenko, E.V.Bolotova

State Institution "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russia: 4, Sedina ul., Krasnodar, 350063, Russia

Summary

β_2 -Adrenoreceptor agonists (β_2 -AA) are one of the key drugs used for treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and asthma. Recently, novel β_2 -AA with ultra-long half-life which allows once-day administration have been developed such as indacaterol, olodaterol, vilanterol, carmoterol, PF-610355 and AZD-3199. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical effects of these drugs in COPD and asthma are reviewed in the article. Published data suggest that the rational and individualized use of novel ultralong-acting β_2 -AA could increase safety and efficacy of treatment in patients with COPD and asthma.

Key words: long acting β_2 -adrenoreceptor agonists, asthma, chronic obstructive pulmonary disease.

Агонисты β_2 -адренорецепторов (β_2 -АР) являются одними из ключевых лекарственных средств для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астмы (БА). Важным шагом вперед является синтез новых агонистов β_2 -АР с ультрадлительным периодом полувыведения для возможности приема 1 раз в сутки [1, 2]. К таким препаратам относятся индакатерол, олодатерол, вилантерол, кармотерол, PF-610355 и AZD-3199.

Индакатерол — новый, хирально чистый ингаляционный агонист β_2 -АР ультрадлительного действия. 5,6-диэтилзамещенный аналог индана — индакатерол был отобран из ряда β_2 -агонистов, производных 8-гидроксихинолин-2-аминоиндана из-за своей липофильности, влияющей на начало и длительность действия и оцененной на участке трахеи морских свинок. Помимо липофильности, к факторам, определяющим временные характеристики действия препарата, были отнесены сила и внутренняя эффективность. Индакатерол обладает высокой внутренней активностью в отношении β_2 -АР человека *in vitro*. Средний максимальный эффект (E_{\max}) индакатерола составил 73 % максимального эффекта изопrenalина и 90, 38 и 47 % формотерола, салметерола и альбутерола соответственно. Подобно формотеролу, индакатерол является очень слабым агонистом β_1 -АР (среднее E_{\max} = 16 % максимального эффекта изопrenalина) и полным агонистом β_3 -АР (среднее E_{\max} = 113 %) [3]. По результатам исследования изолированных бронхов человека и срезов лег-

ких в области мелких дыхательных путей показано, что индакатерол — высокоэффективный агонист β_2 -АР, при этом начало его действия значимо не отличается от такового у формотерола и альбутерола, а длительность значительно выше, чем у салметерола или формотерола. В сравнительном исследовании воздействия индакатерола и салметерола, формотерола и альбутерола на мелкие дыхательные пути в тонких срезах человеческого легкого, обработанных бронхоконстриктором карбахолом, показано, что начало действия было одинаково быстрым у альбутерола, формотерола и индакатерола, и значительно более медленным — у салметерола, а внутренняя эффективность индакатерола и формотерола выше, чем у альбутерола и салметерола [4]. Также оказалось, что индакатерол, в отличие от салметерола, не обладает антагонистическим эффектом в отношении агонистов β_2 -АР короткого действия (SABA) [5].

Доказано, что длительность действия индакатерола может быть обусловлена взаимодействием с липидными рафтами — участками клеточной мембраны, где β_2 -АР находятся в плотном контакте с сигнальными молекулами и эффекторами, и кальвеолами — особыми видами липидных рафтов, которые представляют собой небольшие (50–100 нм) инвагинации плазматической мембраны в гладких мышцах дыхательных путей. Индакатерол обладает в 2 раза большей аффинностью в отношении рафтовых микродоменов по сравнению с салметеролом, чем могут быть объяснены различия в длительности

действия данных препаратов. Также обнаружено, что высокая внутренняя эффективность индакатерола дополняется высокой липофильностью, что важно для достижения длительности действия [6]. На фармакокинетический профиль значительно влияют масса тела, возраст, пол и этническая принадлежность [7].

При тщательном анализе взаимосвязи доза–ответ на индакатерол у пациентов с ХОБЛ были подобраны минимальная эффективная (75 мкг) и оптимальная бронходилатирующая дозы (150–300 мкг), особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания [8]. Однократный прием индакатерола (в дозе 150 и 300 мкг) сопровождался быстрым началом действия, сходным с таковым у альбутерола, и более быстрым по сравнению с салметеролом / флутиказоном. Кроме того, индакатерол, принимаемый 1 раз в день (150 мкг), был как минимум так же эффективен, как и тиотропия бромид, при этом начинал действовать быстрее (в течение 5 мин) с 1-го дня. У пациентов с ХОБЛ при терапии индакатеролом повышалась переносимость физических нагрузок, через 3 нед. терапии улучшались показатели емкости вдоха в покое и после физической нагрузки, что свидетельствовало об уменьшении гиперинфляции легких [9]. С одной стороны, при быстром начале действия улучшается клиническая симптоматика, с другой – при постоянной 24-часовой бронходилатации обеспечивается "фармакологическое стентирование" и уменьшается легочная гиперинфляция [10].

При метаанализе 15 плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований показано, что индакатерол (150 и 300 мкг) как минимум так же эффективен для улучшения функции легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – ОФВ₁, измеренный в конце интервала дозирования), как и комбинация формотерол / будесонид (9 / 320 и 9 / 160 мкг соответственно) и обладает сопоставимой эффективностью с салметеролом / флутиказоном (50 / 250 и 50 / 500 мкг соответственно). Монотерапия индакатеролом (150 и 300 мкг) оказывала благоприятное воздействие на показатель общего состояния здоровья, рассчитанный по шкале Респираторного опросника Клиники Святого Георга, сопоставимое с формотеролом / будесонидом (9 / 320 и 9 / 160 мкг соответственно) и салметеролом / флутиказоном (50 / 500 мкг), при этом одышка уменьшалась так же эффективно, как и при лечении салметеролом / флутиказоном (50 / 250 и 50 / 500 мкг соответственно) [11]. При переходе на ингаляцию индакатерола с фиксированной комбинации кортикостероида / β_2 -АР длительного действия (LABA) значительно сокращается количество обострений ХОБЛ [12]. Однократный прием препарата повышает у больных ХОБЛ приверженность лечению [13].

В нескольких краткосрочных исследованиях оценивалось применение индакатерола у пациентов с БА. Известно, что при БА применение LABA без одновременного использования ингаляционных глюкокортикостероидов (иГКС) противопоказано у пациентов всех возрастных групп [14]. В 2 крупных

7-дневных исследованиях по подбору дозы у пациентов с персистирующей БА оценивался эффект от индакатерола в дозировке 100, 200, 300, 400 и 600 мкг 1 раз в день, принятой через порошок ингалятор 1 дозы [15] и индакатерола в дозировке 50, 100, 200 и 400 мкг, принятой через порошок ингалятор для повторного дозирования, а также 400 мкг 1 раз в день, принятой через порошок ингалятор 1 дозы [16]. При достаточно безопасном приеме индакатерола 1 раз в день у пациентов со среднетяжелой и тяжелой БА обеспечивалось стойкое расширение бронхов в течение 24 ч. В 1-м исследовании средний ОФВ₁ для индакатерола в дозе ≥ 200 мкг на 7-й день был выше по сравнению с плацебо на всех оцениваемых временных точках после приема 1-й дозы; во 2-м – при всех дозах индакатерола, принимаемых 1 раз в день, обеспечивалась быстрая и стойкая бронходилатация в течение 24 ч с 1-го дня приема без потери эффекта к 7-му дню лечения, при этом показано оптимальное соотношение эффективности и безопасности дозировки 200 мкг [17]. С учетом имеющихся сообщений о связи LABA с тяжелыми обострениями и летальными исходами, обусловленными БА, при пересмотре результатов оценки безопасности индакатерола показано, что предложенные дозировки могли быть выше реально необходимых. При сравнении с контролем в группе пациентов с БА, получавших индакатерол (300 или 600 мкг) в комбинации с иГКС, наблюдалось небольшое увеличение количества случаев тяжелого обострения БА и смерти от дыхательной недостаточности [18].

У индакатерола отмечен хороший профиль безопасности, сопоставимый с плацебо [13]. У некоторых пациентов препарат вызывал неинтенсивный кратковременный кашель, уменьшающийся в ходе лечения [19]. Долгосрочный – от 12 нед. до 1 года – прием индакатерола в дозе 150–300 мкг в сутки не был связан с повышенным риском сердечно-сосудистых неблагоприятных событий у пациентов со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ [13, 20].

Олодатерол – новое соединение, чистый энантиомер, относящийся к ряду 6-гидрокси-4Н-бензо[1,4]оксазин-3-онов, сильный агонист β_2 -АР человека с высокой селективностью β_2 / β_1 . Олодатерол *in vitro* вызывает сильный, практически полный ответ β_2 -АР человека и, в отличие от формотерола и салметерола, ведущих себя как полный и частичный агонист соответственно в отношении всех β_1 -АР, обладает значительной избирательностью (219- и 1 622-кратными в отношении человеческих β_1 - и β_2 -АР соответственно) [21, 22].

Олодатерол и формотерол обладают сходной силой и E_{\max} в отношении базального тонуса и в присутствии различных сократительных стимулов. Формотерол вызывает значимую десенситизацию β_2 -АР *in vitro*, в то время как у олодатерола сохраняется способность β_2 -АР к сигнализации даже после длительной предварительной инкубации [23]. При исследовании на тонкослойных срезах ткани легкого показано, что олодатерол сопоставим с формотеролом и вызывает значимое расслабление мелких ды-

хательных путей человека после частичного сокращения в ответ на карбахолин [24].

Олодатерол лишь умеренно связывается с липидным бислоем, однако при исследовании кинетики и статистики связывания выявлено существование стабильного тройного комплекса [3Н]олодатерол / β_2 -АР. Плотное связывание олодатерола с человеческим β_2 -АР и стабилизация тройного комплекса были подтверждены в ходе функциональных экспериментов по мониторингу активности аденилатциклазы после отмывания образцов [25]. По совокупным результатам оценки связывания, кинетики и функциональных экспериментов установлено наличие стабильного комплекса с β_2 -АР с периодом полудиссоциации > 17 ч, чем объясняется 24-часовая длительность действия олодатерола. Доказано, что олодатерол обладает бронхопротективным эффектом при интермиттирующей БА в течение 24 ч, и 24-часовое бронхорасширяющее действие сохраняется после 4 нед. применения препарата 1 раз в день у пациентов с ХОБЛ [26].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании в параллельных группах пациентов с ХОБЛ II–IV степени ($n = 1222$) в течение 48 нед. продемонстрирована долгосрочная эффективность и безопасность ежедневного приема олодатерола в дозе 5 и 10 мкг [27]. При приеме олодатерола в комбинации с тиотропия бромидом *in vitro* уменьшался синтез интерлейкина (IL)-6 и IL-8 в мезенхимальных клетках легких [28].

Вилантерол трифенатат (VI; GW642444M) — трифенилацетат 2,6-дихлорбензилового аналога ряда новых агонистов β_2 -АР, полученных путем внедрения атома кислорода в гомобензольное положение правой боковой цепи фенольного кольца (R) — салметерола [29]. Соль трифенилацетат обладает подходящими свойствами для ингаляционного назначения.

Вилантерол обладает большей внутренней эффективностью по сравнению с салметеролом и большей силой — по сравнению с индакатеролом и альбутеролом. Кроме того, при помощи анализа циклического аденозинмонофосфата с использованием человеческого рекомбинантного $\beta_{1/2/3}$ -АР показано, что вилантерол обладает значимо большей селективностью в отношении β_2 -АР по сравнению с формотеролом, индакатеролом и альбутеролом [30, 31]. У вилантерола, формотерола и индакатерола отмечалось более быстрое начало действия по сравнению с салметеролом. После удаления вилантерола из тканей признаков окончания его действия не наблюдалось в течение 1 ч, в отличие от изопреналина (быстрое и полное исчезновение эффекта) и формотерола (медленное, но непрерывное уменьшение эффекта). Вилантерол действовал значимо дольше салметерола: выраженный бронхорасширяющий эффект вилантерола сохранялся через 22 ч, в то время как салметерол уже не действовал. При назначении вилантерола в виде раствора через небулайзер морским свинкам подавлялась гистамин-индуцированная бронхоконстрикция, его сила была аналогична таковой у салметерола. В эквивалентных по эффек-

тивности дозах длительность действия вилантерола была сходной с салметеролом (10 ч) и больше, чем у формотерола (< 3 ч). В отличие от салметерола, длительность действия вилантерола увеличивалась в зависимости от дозы. Вилантерол представляет собой метаболически лабильный LABA, который в микросомах человека преобразуется в метаболиты со значительно меньшей активностью в отношении β_2 -АР и оказывает незначительное системное воздействие после ингаляционного введения. Все исследованные дозировки хорошо переносились без появления нежелательных системных эффектов [32–34].

При использовании вилантерола (25–100 мкг) у пациентов с БА и ХОБЛ отмечалось быстрое расширение бронхов, эффект сохранялся > 24 ч при любой из исследованных дозировок. После назначения вилантерола не наблюдалось серьезных нежелательных явлений и клинически значимых отклонений лабораторных показателей, изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), в т. ч. интервала QT [34]. Вилантерол быстро абсорбировался в плазму (медиана T_{max} через 10 мин), системное воздействие (в диапазоне доз 2–100 мкг) усиливалось с увеличением дозы [35, 36]. У больных с неконтролируемой БА при приеме вилантерола в дозе 12,5–50,0 мкг (оптимальная доза 25 мкг) 1 раз в день в комбинации с иГКС в течение 28 дней отмечены длительная бронходилатация (в течение ≥ 24 ч) и хорошая переносимость (тремор 0–2 %, тахикардия 0–2 %) [37]. В исследовании с участием взрослых пациентов с персистирующей БА сравнивались 2 режима приема препарата (6,2 мкг 2 раза в сутки и 12,5 мкг 1 раз в сутки). При 2-кратном режиме дозирования ОФВ₁, измеренный в конце интервала дозирования, изменился сильнее, чем при однократном приеме. Однако при оценке средневзвешенного 24-часового ОФВ₁ различий не наблюдалось, следовательно, 2-кратный прием в общей суточной дозе 12,5 мкг не обладал преимуществами перед однократным приемом такой же дозы препарата [38].

В результате исследования по определению оптимальной дозировки вилантерола (3; 6,25; 12,5; 25 или 50 мкг) в течение 28 дней у пациентов с ХОБЛ показано статистически значимое улучшение показателей ОФВ₁ в конце интервала дозирования для всех исследованных дозировок по сравнению с плацебо. При терапии вилантеролом в конце интервала дозирования значимо улучшался ОФВ₁, эффект был дозозависимым. По сравнению с плацебо наблюдалось клинически значимое изменение средневзвешенного ОФВ₁ в 0 и 24 ч и ОФВ₁ в конце интервала дозирования ≥ 130 мл при применении 25 и 50 мкг вилантерола. Прием всех исследованных дозировок вилантерола сопровождался низкой частотой побочных эффектов [39].

Кармотерол — чистый R,R-изомер — некатехоламиновый агонист β_2 -АР с *p*-метоксифенильной группой на аминовой боковой цепи и 8-гидроксильной группой на карбостироловом ароматическом кольце [40]. Он несет в своем строении структурные элементы как формотерола, так и прокатерола, и очень

прочно связывается с β_2 -АР [41]. Данное свойство, обусловленное наличием карбостирилового скелета, кармотерол разделяет с некоторыми сходными с ним агонистами [42]. В исследованиях с использованием химерных β_2 -АР обнаружено, что метоксифенильная группа кармотерола крайне важна для молекулы, обуславливая ее селективность к β_2 -АР [43].

Кармотерол ведет себя как очень сильный и селективный агонист β_2 -АР, обладает в 53 раза большей аффинностью в отношении β_2 -АР по сравнению с β_1 -АР [44] и приблизительно в 5 раз более селективен в отношении β_2 -АР, присутствующих в препарате трахеи, чем в тех, которые регулируют хронотропный ответ в правом предсердии [45]. В результате воздействия кармотерола продемонстрирована наибольшая мощность среди всех LABA при оценке на гладких мышцах трахей морских свинок, сокращенных под воздействием метахолина [44]. При использовании кармотерола скорость наступления эффекта была сопоставимой с таковой для альбутерола и формотерола и более быстрой — по сравнению с салметеролом. Длительность расслабления гладкой мускулатуры трахеи под воздействием кармотерола была более длительной по сравнению с формотеролом и салметеролом [44]. Кроме того, в экспериментальных условиях *in vivo* и *in vitro* продемонстрированы быстрое начало и длительность действия препарата [45].

У пациентов с БА фармакокинетика кармотерола была пропорциональна дозировке, а нелинейное накопление препарата после повторных введений — ничтожно [46]. При использовании технологии Модулит (Кьеци, Италия), где в качестве пропеллента используется гидрофторалкан, можно добиться проникновения кармотерола в легкие 41 % номинальной дозировки [47]. У пациентов с персистирующей БА доза 2 мкг кармотерола 1 раз в день была так же эффективна, как и 12 мкг 2 раза в день [48]. Результаты оценки переносимости и безопасности не различались для кармотерола и формотерола [49].

При ХОБЛ однократный прием 4 мкг оказывал большее влияние на ОФВ₁, измеренный в конце 24-часового интервала дозирования, чем 2-кратный прием 50 мкг салметерола с интервалом 12 ч [50]. При однократном приеме 2 или 4 мкг кармотерола в сутки в течение 2 нед. по сравнению с плацебо отмечено улучшение показателя ОФВ₁, измеренного в конце интервала дозирования, на 94 и 112 мл от исходного соответственно, в то время как при приеме салметерола 50 мкг 2 раза в сутки — только на 78 мл [51]. Значимых различий показателей ЭКГ, артериального давления, уровней фосфора и глюкозы сыворотки по сравнению с таковыми при приеме салметерола и плацебо не наблюдалось [52]. Через 2 нед. терапии толерантность к бронхорасширяющему эффекту кармотерола или салметерола не развивалась [53].

PF-00610355 является представителем ряда новых, сильных и селективных агонистов β_2 -АР, производных сульфаниламида [54]. Головной сульфаниламидной группой агониста обусловлен высокий

уровень внутренней кристалличности, который может быть связан с формированием кислотного сульфаниламидного мотива, поддерживающего цвиттерийное состояние вещества в твердой фазе. Оптимизировать фармакокинетические свойства стало возможным путем целевого внедрения фенольной функциональной группы, обеспечивающей быстрый клиренс во II фазе, что способствует минимизации системного воздействия после ингаляционного введения и риска возникновения нежелательных явлений. Интересно, что плазменная фармакокинетика PF-00610355 после вдыхания через рот постоянна и имеет длительное плато после однократного / повторного введения, при этом у пациентов с БА проникновение препарата в кровеносную систему снижено по сравнению со здоровыми добровольцами [55]. У здоровых действие 450 мкг PF-00610355 на дыхательные пути, измеренное при помощи плетизмографии, было дольше такового для 50 мкг салметерола на 9,77 ч, что свидетельствует о стойкости фармакологического воздействия на легкие [56]. При предварительном исследовании показано, что PF-00610355 у пациентов с БА вызывает явный дозозависимый ответ, оцененный по пиковому и измеренному в конце интервала дозирования (32 ч) ОФВ₁. После приема 368, 736 и 1 472 мкг PF-00610355 пиковый ОФВ₁ был выше, чем после приема 50 мкг салметерола [57]. По результатам анализа сердечного ритма, измеренного в 10 клинических исследованиях (13 062 измерений) у здоровых добровольцев ($n = 579$), больных БА и ХОБЛ показано, что влияние на сердечный ритм у больных ХОБЛ не должно ожидаться на фоне ежедневного приема PF-00610355 ≤ 280 мкг однократно [58].

AZD3199 — новый селективный LABA ультрадлительного действия. Отмечено быстрое начало действия AZD3199 у морских свинок и в легких человека (22 и 11 мин соответственно), полученные показатели были сходны с таковыми для формотерола и свидетельствовали о значительно более быстром начале действия AZD3199 по сравнению с салметеролом (> 100 мин). Сходная активность препарата в качестве агониста β_2 -АР показана на различных видах животных: морских свинках, крысах, собаках, мышах и кроликах. Отмечена была высокая ($> 1 500$ раз) селективность AZD3199 в отношении β_2 -АР по сравнению с β_1 - и β_3 -АР человека при отсутствии антагонистического действия [59].

У пациентов с ХОБЛ в течение 4 нед. сравнивались эффекты AZD3199 200, 400 и 800 мкг 1 раз в сутки через Турбухалер, формотерола 9 мкг 2 раза в сутки и плацебо. ОФВ₁, измеренный через 4 нед. терапии в период от 0 до 4 ч и от 24 до 26 ч после приема для всех доз AZD3199, был значимо выше по сравнению с таковыми для плацебо, однако дозозависимого ответа не наблюдалось. Отмечено, что результат приема формотерола 2 раза в сутки не превзошел плацебо по изменению ОФВ₁ в период 24–26 ч. Пациенты группы AZD3199 реже принимали препараты для купирования приступа по сравнению с группой плацебо. При использовании

AZD3199 не выявлено влияния на бронходилатирующее действие салбутамола. У всех пациентов, принимавших AZD3199, отмечалось уменьшение показателя комплексной оценки тяжести симптомов, отличия между дозировкой 800 мкг по сравнению с формотеролом и плацебо были статистически значимыми. Отмечены также безопасность и хорошая переносимость AZD3199 [60].

Заключение

Таким образом, при обоснованном и дифференцированном назначении пациентам с ХОБЛ и БА агонистов β_2 -АР ультрадлительного действия повышается эффективность и безопасность лечения и улучшается качество оказания медицинской помощи.

Литература / References

- Cazzola M., Page C.P., Rogliani P., Matera M.G. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2013; 187 (7): 690–696.
- Spina D. Current and novel bronchodilators in respiratory disease. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2014; 20 (1): 73–86.
- Battram C., Charlton S.J., Cuenoud B. et al. In vitro and in vivo pharmacological characterization of 5-[(R)-2-(5,6-diethyl-indan-2-ylamino)-1-hydroxy-ethyl]-8-hydroxy-1H'-quinolin-2-one (indacaterol), a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist with a 24-h duration of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006; 317: 762–770.
- Sturton R.G., Trifilieff A., Nicholson A.G., Barnes P.J. Pharmacological characterization of indacaterol, a novel once daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, on small airways in human and rat precision-cut lung slices. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008; 324: 270–275.
- Naline E., Trifilieff A., Fairhurst R.A. et al. Effect of indacaterol, a novel long acting β_2 -agonist, on isolated human bronchi. *Eur. Respir. J.* 2007; 29: 575–581.
- Rosethorne E.M., Turner R.J., Fairhurst R.A., Charlton S.J. Efficacy is a contributing factor to the clinical onset of bronchodilation of inhaled β_2 -adrenoceptor agonists. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2010; 382: 255–263.
- Cazzola M., Calzetta L., Page C.P., Matera M.G. Use of indacaterol for the treatment of COPD: a pharmacokinetic evaluation. *Exp. Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2014; 10 (1): 129–137.
- 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.
- O'Donnell D.E., Casaburi R., Vincken W. et al. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir. Med.* 2011; 105: 1030–1036.
- Rossi A., Polese G. Indacaterol: a comprehensive review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 353–363.
- Cope S., Capkun-Niggli G., Gale R. et al. Comparative efficacy of indacaterol 150 / xg and 300 / xg versus fixed-dose combinations of formoterol + budesonide or salmeterol + fluticasone for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease – a network meta-analysis. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2011; 6: 329–344.
- Singh M.P. Indacaterol therapy in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: findings from a single-center primary care cohort. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 613–619.
- Ridolo E., Montagni M., Olivieri E. et al. Role of indacaterol and the newer very long-acting β_2 -agonists in patients with stable COPD: A review. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2013; 8: 425–432.
- Chowdhury B.A., Dal Pan G. The FDA and safe use of long-acting beta-agonists in the treatment of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 362: 1169–1171.
- Kanniess F., Boulet L.P., Pierzchala W. et al. Efficacy and safety of indacaterol, a new 24-h β_2 -agonist, in patients with asthma: a dose-ranging study. *J. Asthma.* 2008; 45: 887–892.
- La Force C., Alexander M., Deckelmann R. et al. Indacaterol provides sustained 24 h bronchodilation on once-daily dosing in asthma: a 7-day dose-ranging study. *Allergy.* 2008; 63: 103–111.
- Chowdhury B.A., Seymour S.M., Levenson M.S. Assessing the safety of adding LABAs to inhaled corticosteroids for treating asthma. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 2473–2475.
- Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. Novel bronchodilators in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 6–12.
- Bouyssou T., Casarosa P., Naline E. et al. Pharmacological characterization of olodaterol, a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist exerting a 24-hour-long duration of action in pre-clinical models. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2010; 334: 53–62.
- McKeage K. Indacaterol: a review of its use as maintenance therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Drugs.* 2012; 72 (4): 543–563.
- Naline E., Ostermann A., Devillier P., Casarosa P. β_2 -agonist intrinsic activity: comparison of BI 1744 and formoterol in different functional settings. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4443.
- Gibb A., Yang L.P. Olodaterol: first global approval. *Drugs.* 2013; 73 (16): 1841–1846.
- Brown S.M., Barnes P.J., Donnelly L.E. Effect of olodaterol on the relaxation of small airways. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 308s.
- Casarosa P., Kollak I., Kiechle T. et al. Functional and biochemical rationales for the 24-hour-long duration of action of olodaterol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2011; 337: 600–609.
- van Noord J.A., Smeets J.J., Drenth B.M. et al. 24-Hour bronchodilation following a single dose of the novel β_2 -agonist olodaterol in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2011; 24: 666–672.
- Procopiou P.A., Barrett V.J., Bevan N.J. et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting β_2 -adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J. Med. Chem.* 2010; 53: 4522–4530.
- Ferguson G.T., Feldman G.J., Hofbauer P. et al. Efficacy and safety of olodaterol once daily delivered via Respimat® in patients with GOLD 2–4 COPD: results from two replicate 48-week studies. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulm. Dis.* 2014; 9: 629–645.
- Costa L., Roth M., Miglino N. et al. Tiotropium sustains the anti-inflammatory action of olodaterol via the cyclic AMP pathway. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2014; 27 (1): 29–37.
- Barrett V.J., Emmons A., Ford A.J., Knowles R. In vitro pharmacological characterisation of GW642444, a novel long acting β_1 -agonist (LABA) using human recombinant $\beta_{1/2/3}$ -adrenoceptor cAMP assays. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4451.
- Ford A.J., Hughes S., Morrison V. et al. In vitro and in vivo pharmacological characterisation of GW642444, a novel long-acting β_2 -agonist (LABA), with fast onset and long duration in the guinea-pig. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A5677.
- Slack R.J., Barrett V.J., Morrison V.S. et al. In vitro pharmacological characterization of vilanterol, a novel long-acting β_2 -adrenoceptor agonist with 24-hour duration of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2013; 344 (1): 218–230.
- Ford A.J., Hughes S., Smith C. et al. The therapeutic index of vilanterol trifenate. *Eur. Respir. J.* 2010; 24: 208s.

33. Kempford R., Norris V., Siederer S. GW642444, a novel inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist (LABA), at single doses of 25, 50 and 100 mcg, is well tolerated and demonstrates prolonged bronchodilation in asthmatic patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A5413.
34. Kempford R., Norris V., Siederer S. Vilanterol trifenate, a novel inhaled long-acting beta2-adrenoceptor agonist, is well tolerated in healthy subjects and demonstrates prolonged bronchodilation in subjects with asthma and COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2013; 26 (2): 256–264.
35. Kempford R., Norris V., Siederer S. GW642444, a novel inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist (LABA), at single doses of 25, 50 and 100 mcg, is well tolerated and demonstrates prolonged bronchodilation in COPD patients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010; 181: A4447.
36. Lotvall J., Bateman E.D., Bleecker E.R. et al. Dose-related efficacy of vilanterol trifenate, a long-acting beta2 agonist with inherent 24-hour activity, in patients with persistent asthma. *Eur. Respir. J.* 2010; 24: 1013s.
37. Lotvall J., Bateman E.D., Bleecker E.R. et al. 24-h duration of the novel LABA vilanterol trifenate in asthma patients treated with inhaled corticosteroids. *Eur. Respir. J.* 2012; 40 (3): 570–579.
38. Sterling R., Lim J., Frith L. et al. Dose-related efficacy and optimal once-daily (OD) dosing interval of the long-acting beta-2-agonist (LABA), vilanterol trifenate (VI), in adults with persistent asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A4488.
39. Hanania N.A., Feldman G., Zachgo W. et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 -agonist vilanterol in COPD patients: a randomized placebo-controlled trial. *Chest.* 2012; 142 (1): 119–127.
40. Kikkawa H., Naito K., Ikezawa K. Tracheal relaxing effects and β_2 -selectivity of TA-2005, a newly developed bronchodilating agent, in isolated guinea-pig tissues. *Jpn. J. Pharmacol.* 1991; 57: 175–185.
41. Voss H.P., Donnell D., Bast A. Atypical molecular pharmacology of a new long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, TA-2005. *Eur. J. Pharmacol.* 1992; 227: 403–409.
42. Standifer K.M., Pitha J., Baker S.P. Carbostyryl-based β_2 -adrenergic agonists: evidence for long lasting or apparent irreversible receptor binding and activation of adenylate cyclase activity in vitro. Naunyn. *Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 1989; 339: 129–137.
43. Kikkawa H., Kanno K., Ikezawa K. TA-2005, a novel, long-acting and selective p2-adrenoceptor agonist: characterization of its in vivo bronchodilating action in guinea pigs and cats in comparison with other β_2 -agonists. *Biol. Pharm. Bull.* 1994; 17: 1047–1052.
44. Voss H.P. Long-acting β_2 -adrenoceptor agonists in asthma: molecular pharmacological aspects. *Vrije Universiteit: Amsterdam*; 1994.
45. Kikkawa H., Isogaya M., Nagao T., Kurose H. The role of the seventh transmembrane region in high affinity binding of a β_2 -selective agonist TA-2005. *Mol. Pharmacol.* 1998; 53: 128–134.
46. Cazzola M., Segreti A., Matera M.G. Novel bronchodilators in asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 2010; 16: 6–12.
47. Haeussermann S., Acerbi A., Brand P. et al. Lung deposition of carmoterol in healthy subjects, patients with asthma and patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 211s.
48. Kottakis I., Nandeuil A., Raptis H. et al. Efficacy of the novel very long-acting β -agonist carmoterol following 7 days once daily dosing: comparison with twice daily formoterol in patient with persistent asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 665s.
49. Nandeuil A., Kottakis I., Raptis H. et al. Safety and tolerability of the novel very long acting β_2 -agonist carmoterol given as a 2 / xg qd dose; 8 days comparison with formoterol and placebo in patients with persistent asthma. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: 665s.
50. Kanniss F., Make B.J., Petruzzelli S. Acute effect of carmoterol, a long-acting β_2 -agonist, in patients with COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: A655.
51. Make B.J., Kanniss F., Bateman E.D., Linberg S.E. Efficacy of 3 different doses of carmoterol, a long-acting β_2 -agonist in patients with COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: A961.
52. Bateman E.D., Make B.J., Nandeuil M.A. Carmoterol – safety and tolerability of a long-acting β_2 -agonist in patients with COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: A653.
53. Rossing T.H., Make B.J., Heyman E.R. Carmoterol does not induce tolerance in COPD. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2008; 5: A962.
54. Glossop P.A., Lane C.A., Price D.A. et al. Inhalation by design: novel ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonists for inhaled once-daily treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease that utilize a sulfonamide agonist head-group. *J. Med. Chem.* 2010; 53: 6640–6652.
55. Li G.L., Mac Intyre F., Surujbally B. et al. Pharmacokinetics of PF-00610355, a novel inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 777s.
56. Macintyre F., Jones I., Surujbally B. A randomised, double-blind study to determine the duration of action of lung pharmacodynamics by plethysmography (sGaw) of a β_2 -adrenoceptor agonist, PF-00610355. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 344s.
57. Ward J., Macintyre F., Jones I. et al. A randomised double-blind, study to determine the efficacy & safety of a once-daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, PF-00610355 in asthmatic patients. *Eur. Respir. J.* 2009; 34: 778s.
58. Diderichsen P.M., Cox E., Martin S.W. et al. Predicted heart rate effect of inhaled PF-00610355, a long acting β -adrenoceptor agonist, in volunteers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 76 (5): 752–762.
59. Young A., Nicholls D., Connolly S. et al. The in vivo profile of AZD3199: a novel, fast acting β_2 -agonist with a long duration of action (Abstract). *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011; 183: A1586.
60. Kuna P., Ivanov Y., Trofimov V. et al. Efficacy and safety of AZD3199, an inhaled ultra long-acting β -agonist, in patients with COPD. *Eur. Respir. J.* 2011; 38: 148s.

Поступила 15.07.14
УДК 615.217.07
Received July 15, 2014
UDC 615.217.07

Информация об авторах

Шульженко Лариса Владимировна – д. м. н., профессор, зав. кафедрой пульмонологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (988) 244-82-49; e-mail: larisa_shulzhenk@mail.ru

Болотова Елена Валентиновна – д. м. н., профессор кафедры пульмонологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО "Кубанский государственный медицинский университет" Минздрава России; тел.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru

Author information

Shul'zhenko Larisa Vladimirovna, MD, Professor, Head of Chair of Pulmonology, Postgraduate Education Faculty, State Institution "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (988) 244-82-49; e-mail: larisa_shulzhenk@mail.ru

Bolotova Elena Valentinovna, MD, Professor, Chair of Pulmonology, Postgraduate Education Faculty, State Institution "Kuban State Medical University", Healthcare Ministry of Russia; tel.: (862) 252-73-93; e-mail: bolotowa_e@mail.ru