

СИБРИ БРИЗХАЙЛЕР – НОВЫЙ М-ХОЛИНОЛИТИК В ЛЕЧЕНИИ ХОЗЛ

РОЛЬ НОВОГО ХОЛИНОЛИТИКА СИБРИ БРИЗХАЛЕР В ЛІКУВАННІ ХОЗЛ

Резюме

Новий М-холінолітик тривалої дії глікопіронія бромід — Сибрі Бризхалер у дозі 50 мкг при разовому застосуванні протягом доби, зареєстровано та отримано дозвіл на застосування на території України, з метою підтримуючої терапії та зменшення проявів симптомів у пацієнтів із ХОЗЛ. Проведений аналіз літературних джерел засвідчив, що Сибрі Бризхалер із 24-годинною тривалістю дії та швидким початком бронхолітичного ефекту є ефективним і безпечним бронхолітиком нарівні із уже існуючими препаратами.

Застосування Сибрі Бризхалер у лікувальній практиці визначить його місце в лікуванні ХОЗЛ. Виходячи із результатів проведених досліджень глікопіроній може бути застосований в якості монотерапії або в комбінації з іншими препаратами вже починаючи з II стадії ХОЗЛ. Вочевидь, що якщо пацієнт і лікар задоволені рівнем контролю над функцією зовнішнього дихання, загостреннями ХОЗЛ, то зміна терапії буде невиправданою як за клінічними, так і за економічними міркуваннями. Таким чином, першими кандидатами на застосування Сибрі Бризхалера в дозі 50 мкг є пацієнти із вперше діагностованим ХОЗЛ, які раніше не отримували базисної терапії, і пацієнти, у яких рекомендована терапія існуючими на теперішній час препаратами не дає бажаного ефекту. Терапія Сибрі обґрунтована у хворих із вираженими ранішніми симптомами, у яких швидкий початок бронхолітичного ефекту дозволяє суттєво підвищити якість життя. Перспективним є застосування поєднання глікопіронію та індакатеролу або із іншими бронхолітиками тривалої дії. Можливо, таке поєднання відстрочить перехід хворих ХОЗЛ на ІКС, застосування яких при цьому захворюванні не завжди приводить до покращання і контролю.

Належить оцінити можливість заміщення глікопіронієм (або його поєднанням з індакатеролом) або іншими ТДБА фіксованих комбінацій ТДБА і ІГКС. Все це дає надію на те, що впровадження нового М-холінолітика 24-годинної дії до підтримуючої терапії ХОЗЛ груп В-Д за GOLD-2013 II-IV підвищить якість життя таких хворих та сприятливо вплине на прогноз перебігу захворювання і життя.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, М-холінолітик тривалої дії глікопіронія бромід, безпека, ефективність.

Укр. пульмонол. журнал. 2013, № 4, С. 54–59.

Актуальность проблемы

Прогрессирующее ограничение воздушного потока — отличительная черта ХОЗЛ — в конечном счете приводит к одышке, ухудшению качества жизни и снижению толерантности к физической нагрузке [1, 2]. В отличие от других распространенных хронических заболеваний, смертность от ХОЗЛ продолжает расти во всем мире [1, 2]. Тем не менее, ХОЗЛ — предотвратимое и поддающееся лечению заболевание.

Лекарственная терапия ХОЗЛ предназначена для предупреждения для предупреждения и контролирования симптомов, уменьшения частоты и тяжести обострений, улучшения состояния здоровья и переносимости физической нагрузки [1]. Нынешняя стратегия лечения, изложенная в руководстве GOLD в редакции 2013 года, направлена на постоянный контроль заболевания и снижение риска ухудшения и прогрессирования ХОЗЛ.

THE ROLE OF NOVEL MUSCARINIC ANTAGONIST SEEBRI BREEZHALER IN TREATMENT OF COPD PATIENTS

Abstract

Novel long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium bromide — Seebri Breezhaler, 50 mcg per actuation, 1 inhalation once daily, is registered and approved for medical use in Ukraine. It is indicated for maintenance therapy and relief of symptoms in COPD patients. A literature data analysis demonstrates that Seebri Breezhaler with rapid onset of bronchodilator effect, which lasts 24 hours, is effective and safe bronchodilator.

The use of Seebri Breezhaler in real clinical practice will determine its place in management of COPD patients. As confirmed by clinical trials data glycopyrronium is indicated as monotherapy or in combination with other compounds in COPD patients, beginning from stage 2. It is obvious that if the patient and the physician are satisfied by the grade of control of lung function and rate of exacerbations, any changes in therapy, caused by clinical or economic reasons, would not be justified. Hence, newly diagnosed COPD patients, or the patients who for any reason do not receive any therapy, or those ineffectively treated before, are considered candidates for Seebri 50 mcg once daily therapy. A therapy with Seebri is well grounded in patients with morning symptoms, since the fast onset of bronchodilative effect would significantly improve the quality of life of these patients. A combined use of glycopyrronium with indacaterol or any other long-acting beta agonist (LABA) seems very promising. This combination can potentially postpone the need in inhaled corticosteroids (ICS), which do not always allow to achieve control in COPD course.

The possibility of substitution of LABA with ICS by glycopyrronium (alone or with indacaterol or any other LABA) in management of patients with COPD is a subject of further research. This rationale gives hope that implementation of novel 24-hour novel muscarinic antagonist in GOLD groups B–D COPD patients (2–4 stages) would improve the quality of life and prognosis in current patients.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, long-acting muscarinic antagonist glycopyrronium bromide, safety, efficacy.

Ukr. Pulmonol. J. 2013; 4: 54–59.

Повышенная резистентность дыхательных путей вследствие спазма гладкой мускулатуры является одной из ведущих причин развития и нарастания симптомов ХОЗЛ, в связи с этим при выборе терапии предпочтение необходимо отдавать бронхолитикам, которые воздействуют на β_2 - и мускариновые рецепторы в дыхательных путях [1]. В настоящее время для поддерживающей терапии и контроля симптомов заболевания доступны длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) и длительно действующие М-холинолитики (ДДМХ). Тиотропий был первым представителем класса длительно действующих М-холинолитиков, одобренным для лечения ХОЗЛ. Многие исследования подтвердили его эффективность и значимую роль в лечении данной патологии [1].

В последнее время в мире были зарегистрированы новые длительно действующие М-холинолитики, такие как гликопи-

роний и аклидиний. Гликопироний показан для поддерживающей терапии и контроля симптомов у пациентов с ХОЗЛ при помощи одной ингаляции в сутки [3], аклидиния бромид показан для двукратного приема в сутки [4].

Данный обзор литературы посвящен анализу результатов клинических исследований по изучению роли нового длительно действующего М-холинолитика гликопирония в лечении ХОЗЛ, его преимуществ, возможностей комбинации с ультрадлительным β_2 -агонистом индакатеролом с открытием новых перспектив в лечении ХОЗЛ.

Гликопирония бромид

Химическое название гликопирония — 3-(2-циклопентил-2-гидрокси-2-фенилацетилокси)-1,1-диметил пирролидиния бромид. Это четвертичное аммониевое соединение со структурой, отличающейся от остальных М-холинолитиков [5], низкой оральной биодоступностью и, следовательно, значительно меньшей системной абсорбцией [6]. Гликопироний обладает высокой степенью сродства к рецепторам М1 и М3 [7], а также медленной диссоциацией из них, что позволяет достичь оптимального уровня бронходилатации с продолжительностью действия 24 часа в сутки [8].

Механизм действия

Стимуляция парасимпатических волокон воспалительными медиаторами приводит к высвобождению ацетилхолина, который активирует мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток воздухоносных путей, вызывая бронхоконстрикцию и гиперсекрецию слизи, что является обратимым компонентом бронхиальной обструкции при ХОЗЛ [9].

В настоящий момент у человека идентифицировано 5 типов М-холинорецепторов. М1-холинорецепторы отвечают за передачу нервного импульса в парасимпатических ганглиях. М2 — основной подтип холинорецепторов, расположенных в сердце, их активация замедляет сердечный ритм, а блокирование приводит к развитию тахикардии. М3-холинорецепторы расположены в гладкомышечных клетках бронхов, опосредованно вызывая бронхоспазм [9]. Гликопироний селективно блокирует рецепторы М3, тем самым предотвращает развитие бронхоспазма.

Селективность к М3-рецепторам по отношению к селективности к М2-рецепторам

Гликопироний обладает более высокой степенью селективности к М3-рецепторам, чем к М2-рецепторам в сравнении с тиотропиумом (7,8 раза vs 2,1 раза для гликопирония и тиотропиума соответственно) [10], а также отделяется от рецепторов М2 быстрее, чем от рецепторов М3 в сравнении с тиотропиумом (10,7 раза vs 4,3 раза) [10]. Предположительно высокая степень селективности гликопирония позволяет достичь большей эффективности и улучшить профиль безопасности и переносимости по сравнению с тиотропиумом [7, 10, 11]. Это было подтверждено целым рядом доклинических исследований, где гликопироний оказывал минимальное влияние на работу сердечно-сосудистой системы, а также ассоциировался с меньшей частотой типичных для антихолинергических препаратов нежелательных явлений, таких как гипотония, тахикардия и сухость слизистой ротовой полости [12]. Другой антихолинергический препарат аклидиния с режимом дозирования 2 раза в сутки продемонстрировал схожую степень селективности с тиотропиумом.

Быстрое начало действия

Моделирование с использованием различных кинетических данных продемонстрировало, что тиотропию требуется в четыре–пять раз больше времени, чем гликопиронию, для связывания и взаимодействия с рецепторами типа М3. Результаты исследований *in vitro* подтвердили, что разница в скорости взаимодействия действующих веществ с мускариновыми рецепторами типа М3 непосредственно влияет на скорость наступления эффекта. Гликопироний от 3 до 4,8 раза быстрее связывается с рецепторами М3, чем тиотропиум. Действие гликопирония начинается через пять минут после ингаляции, начиная с первого дня лечения [10].

Последовательные измерения спирометрических показателей начиная с 5 минуты и в течение 4 часов после ингаляции четко продемонстрировали разницу в скорости наступления бронхолитического эффекта между группами сравнения: плацебо, тиотропия и гликопирония (рис 1).

Быстрое начало действия гликопирония через 5 минут после ингаляции препарата, позволит эффективно контролировать утренние симптомы, что является дополнительным преимуществом для пациентов с ХОЗЛ [13]. Также быстрое увеличение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) и облегчение симптомов ХОЗЛ оказывает позитивное влияние на приверженность пациентов к лечению и соблюдению режима дозирования [14].

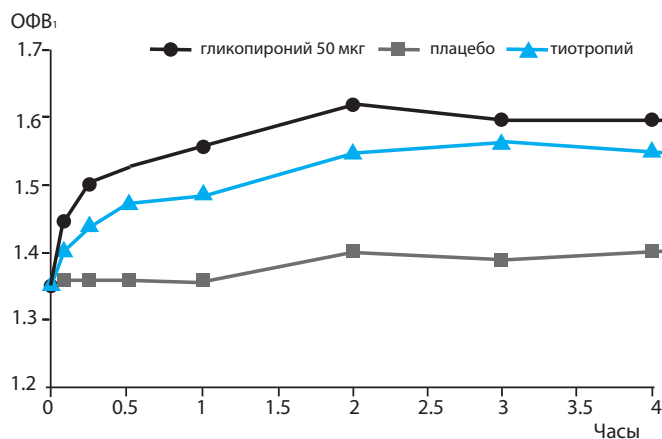


Рис. 1. Скорость наступления бронхолитического эффекта. $P < 0,001$ во всех временных точках [13].

Клиническая эффективность гликопирония бромида

На сегодняшний день эффективность и безопасность ингаляционного препарата гликопирония была изучена в нескольких исследованиях, объединённых в единую программу изучения нового препарата — GLOW (GLycopyrroonium bromide in chronic Obstructive pulmonary disease air Ways clinical study). Необходимо остановиться на 2 ключевых исследованиях из этой программы: GLOW 2 и GLOW 3. Оба исследования имели схожие критерии включения: пациенты старше сорока лет с диагнозом ХОЗЛ и стажем курения 10 пачка-лет. Исходными показателями ОФВ₁ после приема бронходилататора $< 80\%$ и $\geq 30\%$ от должных величин и соотношением ОФВ₁/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) $< 70\%$.

GLOW 2 — 52-недельное, многоцентровое, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости гликопирония в сравнении с

тиотропиєм. 1066 пацієнта були рандомізовані в три групи порівняння 2:1:1, глікопіронія 50 мкг, плацебо і тиотропія 18 мкг (open-label) [15]. Інгаляції глікопіронія і плацебо проводились з допомогою сухопорошкового доставочного пристрою з низьким опором повітряному потоку — Бризхайлер. Для інгаляції тиотропія броміда використовували доставочне пристрою — Хендихалер (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany). Інгаляції во всіх трьох групах виконувалися в ранні години з 8:00 до 11:00 впродовж 52 тижнів. В час дослідження пацієнти, які до моменту рандомізації приймали ІКС або антигістамінні ліки, могли продовжити свою терапію без зміни дози препарату [16].

Первинною кінцевою точкою в даному дослідженні було змінення ОФВ₁ на 12 тижнів лікування. Другими кінцевими точками були: змінення ступеня вираженості одышки ТІО (транзитрний індекс одышки) і оцінка якості життя по респіраторному опитуванню св. Георгія.

Результати

Облаючи швидким початком дії після 5 хвилин після інгаляції у пацієнтів, отримувалих глікопіроній, значно збільшилися показники ОФВ₁, — в середньому на 97 мл ($P = 0,001$). В той час як, в групі тиотропія ОФВ₁ в середньому збільшилося на 83 мл ($P = 0,001$; рис. 2). Також глікопіроній значно зменшив вираженість одышки, що відобразилося в покращенні ТІО в порівнянні з плацебо, і склало (2,13 vs 1,32 бала відповідно, $P = 0,002$). Вплив глікопіронія на транзитрний індекс одышки було порівняно з тиотропиєм. Пацієнти в групах глікопіронія і тиотропія помітили суттєве покращення якості життя по респіраторному опитуванню св. Георгія (РОСГ) в порівнянні з групою, отримувалих плацебо. Покращення склало 3,32 бала по РОСГ для групи глікопіронія ($P = 0,001$) і 2,84 ($P = 0,014$) для групи тиотропія по порівнянню з плацебо.

Також прийом глікопіронія асоціювався зі зменшенням ризику помірного і важкого загострення ХОЗЛ на 34 % в порівнянні з плацебо ($P = 0,001$, рис. 3) і супроводжувався зменшенням потреби в препаратах неотложної допомоги (салбутамол) ($P = 0,039$).

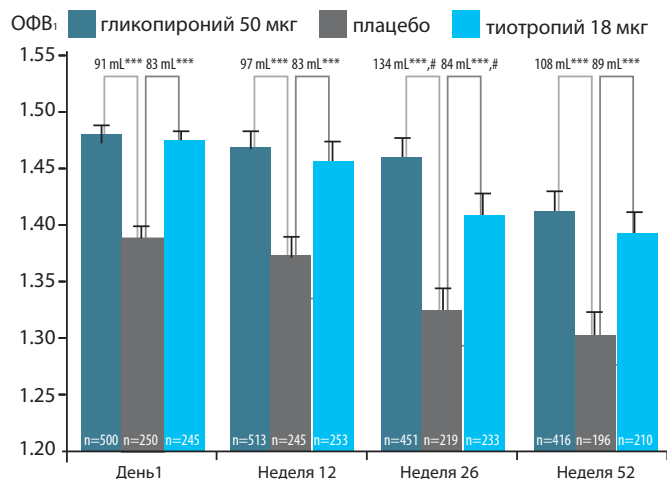


Рис. 2 Змінення ОФВ₁, первинна кінцева точка.

*** $P = 0,001$ vs плацебо; # $P = 0,007$ vs тиотропій, адаптовано з Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. Eur Respir J. 2012;40:1106–1114 [13].

В дослідженні GLOW 3 пацієнти були рандомізовані в дві групи порівняння — глікопіронія і плацебо, котрі поочередно отримували досліджуване діюче речовину і плацебо на протязі 3 тижнів.

Первинною кінцевою точкою було вплив інгаляцій глікопіронія в дозі 50 мкг один раз в сутки на толерантність до фізичної навантаження у пацієнтів з ХОЗЛ після трьох тижнів проводимої терапії.

Вимірювання толерантності до фізичної навантаження проводилося за допомогою велоергометричного тесту з максимально переносимою навантаженням. Вимірювалися тривалість виконання фізичної навантаження після однієї години після інгаляції глікопіронія в 1 і 21 день дослідження.

Не менш важливою другою кінцевою точкою було змінення ємності вдиху до і після навантаження. В дослідженні прийняли участь 108 пацієнтів, середній вік — 60,5 років, рівень переносимої навантаження склало $(70,2 \pm 23,1)$ W [17].

Після першої інгаляції глікопіронія в 1 день дослідження пацієнти змогли на 43,1 секунду довше виконувати навантаження, що склало 10 % різниці між групами порівняння.

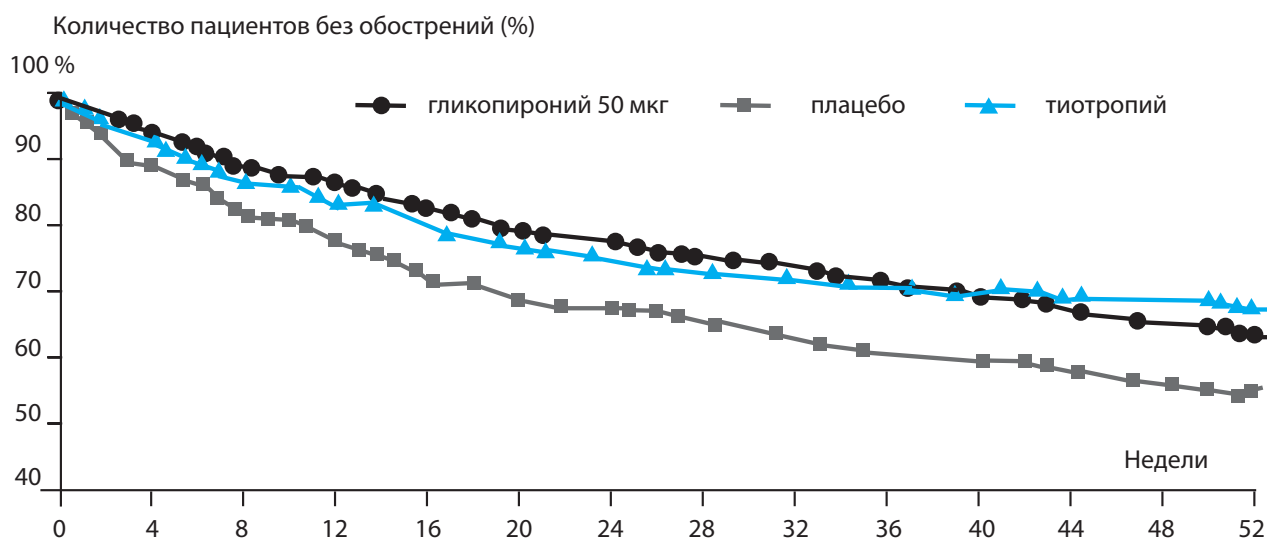


Рис. 3. Час до розвитку першого помірного/важкого загострення ХОЗЛ [13].

ния. В конце третьей недели терапии время переносимости физической нагрузки увеличилось до 88,9 секунд, а разница между группами до 21 % ($P = 0,001$). Также в группе гликопирония у пациентов увеличилась емкость вдоха как до, так и после физической активности ($P = 0,05$).

Основываясь на полученных данных клинических исследований III фазы, представленных выше, гликопироний станет важным дополнением к арсеналу средств, предназначенных для лечения и контроля ХОЗЛ.

Во всех клинических исследованиях GLOW, гликопироний продемонстрировал выраженную, эффективную и устойчивую в течение 24 часов бронходилатацию. Оказывал положительное влияние на емкость вдоха, тем самым уменьшая гиперинфляцию и, как результат, эффективно контролировал основной обременительный симптом ХОЗЛ — одышку. Эффективно контролируя и уменьшая выраженность одышки, гликопироний позитивно влиял на качество жизни, улучшал переносимость физической нагрузки и снижал риск обострений, что отражалось на повседневной жизни и активности пациентов с ХОЗЛ.

Полученные данные показали благоприятный профиль безопасности и переносимости препарата. Частота побочных эффектов в группах сравнения гликопирония и плацебо в среднем составляла 57,5 % и 65,2 % соответственно. Побочные явления, независимо от группы, чаще всего были легкой или умеренной степени тяжести. Основной причиной большей частоты побочных явлений в группе плацебо являлось ухудшение течения ХОЗЛ. Частота такого побочного явления, как сухость во рту и нарушение мочеиспускания в группе гликопирония была сопоставима с группой принимавшей плацебо. Также стоит отметить, что частота прекращения терапии из-за побочных явлений была выше в группе плацебо. По итогам исследования GLOW 2 и 3 гликопироний в дозе 50 мкг при одной ингаляции в сутки подтвердил свою высокую эффективность по влиянию на функцию внешнего дыхания, одышку, качество жизни, обострения и количество дополнительных ингаляций препаратов для купирования симптомов (сальбутамол).

Комбинированная терапия ХОЗЛ

Основной потребностью в лечении ХОЗЛ остается максимально эффективная бронходилатация, особенно для пациентов с выраженными симптомами, обременяющими их жизнь и ведущих к развитию инвалидности [1]. В зависимости от степени тяжести ХОЗЛ, не всегда бывает достаточно монотерапии только одним бронхолитиком, но в то же время существует недостаточно данных или четких критериев, когда же стоит назначать комбинированную терапию. В ряде клинических исследований четко установлено, что комбинация двух бронхолитических препаратов с различным механизмом действия имеет целый ряд преимуществ, обеспечивая более выраженную бронходилатацию в сравнении с каждым компонентом в отдельности и уменьшая риск побочных явлений в сравнении с увеличением дозы монопрепарата.

ДДБА и ДДМХ имеют различный механизм действия, но при этом взаимно дополняют друг друга, суммарно усиливая бронхолитический эффект [18].

По рекомендациям GOLD 2013, добавление второго бронхолитического препарата показано пациентам групп В–D с целью оптимизации и достижения контроля симптомов ХОЗЛ. Пациентам с высоким риском развития обострений ХОЗЛ группы C и D, к бронхолитической терапии показано добавление ИКС (ингаляционные кортикостероиды). Следует отме-

тить, что, несмотря на регулярно публикующиеся данные и сообщения о том, что ИКС обладают весьма ограниченным влиянием на ОФВ₁, особенно при длительном приеме, эти препараты продолжают широко применять у пациентов с ХОЗЛ [19, 20].

С каждым днем увеличивается количество данных подтверждающих эффективность комбинации ДДБА/ДДМХ и способность данной комбинации уменьшать выраженность одышки, снижать гиперинфляцию легких, улучшать качество жизни и снижать потребность в препаратах для купирования симптомов [21, 22–30].

Ингаляционное доставочное устройство Бризхайлер

Специально для доставки таких ингаляционных препаратов, как гликопироний и индакатерол, был разработан ингалятор для вдыхания порошка, заключенного в капсулу — Бризхайлер (Breezhaler), который обладает низким сопротивлением, позволяющим достичь высокого инспираторного потока. Пациенты с ХОЗЛ группы В–D по GOLD-2013 были способны выполнить ингаляцию и полноценно использовать это устройство, частота неправильной ингаляционной техники была низкой (< 0,03 %). В двух исследованиях сопоставляли характеристики доставки, правильность применения пациентами и предпочтения пациентов в отношении порошковых однодозовых ингаляторов Бризхайлер и ХандиХайлер. Было показано, что больные ХОЗЛ группы В–D при использовании Бризхайлера делают вдох с большей скоростью инспираторного потока (72 л/мин), чем при использовании ХандиХайлера (36 л/мин). При опросе пациентов по поводу наиболее предпочтительного ингалятора 61% больных отдали предпочтение Бризхайлеру и 31 % — ХандиХайлеру [32].

Таким образом, Бризхайлер является современным ингаляционным устройством, которое учитывает особенности механики дыхания у больных ХОЗЛ и позволяет проводить ингаляцию даже пациентам с тяжелыми стадиями заболевания.

Заключение

Новый длительно действующий М-холинолитик гликопироний — Сибри Бризхайлер в дозе 50 мкг при 1 ингаляции в сутки, зарегистрирован и одобрен для применения на территории Украины, с показанием поддерживающей терапии и облегчения симптомов у пациентов с ХОЗЛ. Проведенный анализ литературы показал, что Сибри Бризхайлер с 24-часовой продолжительностью действия и быстрым началом бронхолитического эффекта является эффективным и безопасным бронхолитиком наравне с уже существующими препаратами.

Применение Сибри Бризхайлера в реальной практике определит его место в лечении ХОЗЛ. Исходя из результатов проведенных исследований, гликопироний может быть показан в качестве монотерапии или в комбинации с другими препаратами уже со II стадии ХОЗЛ. Очевидно, что если пациент и врач удовлетворены уровнем контроля над функцией внешнего дыхания, обострениями ХОЗЛ, то изменение терапии будет неоправданным как по клиническим, так и по экономическим соображениям. Следовательно, первыми кандидатами на применение Сибри в дозе 50 мкг являются пациенты с впервые диагностированным ХОЗЛ, больные ХОЗЛ, ранее не получавшие базисной терапии, и пациенты, у которых рекомендованная терапия существующими на сегодняшний день препаратами не дает желаемого эффекта. Терапия Сибри

обоснована у больных с выраженными утренними симптомами, у которых быстрое начало бронхолитического эффекта позволит существенно повысить качество жизни. Представляется перспективным применение сочетания гликопирония с индакатеролом либо другими бронхолитиками длительного действия. Возможно, такое сочетание отсрочит переход больных ХОЗЛ на ИКС, применение которых при этом заболевании не всегда приводит к улучшению и контролю.

ЛИТЕРАТУРА

1. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2011 [Ел. ресурс]. Режим доступу: <http://www.goldcopd.org/guidelines-gold-summary-2013.html>
2. Viegli G. Definition, epidemiology and natural history of COPD [Text] / G. Viegli, F. Pistelli, D. L. Sherrill et al. // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 30. — P. 993–1013.
3. UK Medicines Information New Drugs Online. Glycopyrrolate; 2012. [Ел. ресурс]. Режим доступу: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4793. Accessed April 12, 2013.
4. UK Medicines Information New Drugs Online. Acclidinium bromide; 2012. [Ел. ресурс]. Режим доступу: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4515. Accessed April 12, 2012.
5. Sechaud R. Pharmacokinetics of multiple inhaled NVA237 doses in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) [Text] / R. Sechaud, D. Renard, L. Zhang-Auberson et al. // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* — 2012. — Vol. 50(2). — P. 118–128.
6. Ali-Melkkila T. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs [Text] / T. Ali-Melkkila, J. Kanto, E. Iisalo // *Acta Anaesthesiol. Scand.* — 1993. — Vol. 37(7). — P. 633–642.
7. Haddad, E. B. Pharmacological characterization of the muscarinic receptor antagonist, glycopyrrolate, in human and guinea-pig airways [Text] / E. B. Haddad, H. Patel, J. E. Keeling et al. // *Br. J. Pharmacol.* — 1999. — Vol. 127(2). — P. 413–420.
8. Tzelepis, G. Comparison of nebulized glycopyrrolate and metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease [Text] / G. Tzelepis, S. Komanapoli, D. Tyler et al. // *Eur. Respir. J.* — 1996. — Vol. 9(1). — P. 100–103.
9. Barnes, P. J. Muscarinic receptor subtypes in airways [Text] / P. J. Barnes // *Life Sci.* — 1993. — Vol. 52(5–6). — P. 521–527.
10. Sykes, D. A. [Text] / D. A. Sykes, M. R. Dowling, J. Leighton-Davies et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* — 2012. — Vol. 343(2). — P. 520–528.
11. Charlton, S. The slow off-rate from the muscarinic M3 receptor is not sufficient to explain the once-daily duration of action of tiotropium and NVA237 [Text] / S. Charlton, D. Sykes, M. Dowling et al. // Presented at: American Thoracic Society International Conference. Denver, Colorado, USA, 13 May–18 May 2011.
12. Trifilieff, A. The inhaled muscarinic receptor antagonist, glycopyrrolate, has a favorable side effect profile in a brown Norway rat lung function model when compared with tiotropium [Text] / A. Trifilieff, N. Cope, B. Bohacek et al. // Presented at: CHEST. Chicago, Illinois, USA, 20 October–25 October 2007.
13. Kerwin, E. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study [Text] / E. Kerwin, J. Hebert, N. Gallagher et al. // *Eur. Respir. J.* — 2012. — Vol. 40(5). — P. 1106–1114.
14. Make, B. J. Chronic obstructive pulmonary disease: developing comprehensive management [Text] / B. J. Make // *Respir. Care.* — 2003. — Vol. 48(12). — P. 1225–1234.
15. Kerwin, E. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study [Text] / E. Kerwin, J. Hebert, N. Gallagher et al. // *Eur. Respir. J.* — 2012. — Vol. 40. — P. 1106–1114.
16. D'Urzo, A. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial [Text] / A. D'Urzo, G. T. Ferguson, J. A. van Noord et al. // *Respir. Res.* — 2011. — Vol. 12. — P. 156.
17. D'Urzo, A. [Text] / A. D'Urzo // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* — 2013. — Vol. 9. — P. 341–353.
18. Cazzola, M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD [Text] / M. Cazzola, M. Molimard // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 23. — P. 257–267.

Предстоит оценить возможность замещения гликопиронием (или его сочетанием с индакатеролом или другими ДДБА) фиксированных комбинаций ДДБА и ИГКС. Всё это дает надежду на то, что внедрение нового М-холинолитика 24-часового действия в поддерживающую терапию ХОЗЛ групп В–D по GOLD-2013 II–IV повысит качество жизни таких больных и благоприятно скажется на прогнозе течения заболевания и жизни пациента.

REFERENCES

1. Global Initiative for Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2011. Available at: <http://www.goldcopd.org/guidelines-gold-summary-2013.html>
2. Viegli G, Pistelli F, Sherrill DL, et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur. Respir. J.* 2007;30:993–1013.
3. UK Medicines Information New Drugs Online. Glycopyrrolate; 2012. Available at: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4793. Accessed April 12, 2013.
4. UK Medicines Information New Drugs Online. Acclidinium bromide; 2012. Available at: http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4515. Accessed April 12, 2012.
5. Sechaud R, Renard D, Zhang-Auberson L, et al. Pharmacokinetics of multiple inhaled NVA237 doses in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012;50(2):118–128.
6. Ali-Melkkila T, Kanto J, Iisalo E. Pharmacokinetics and related pharmacodynamics of anticholinergic drugs. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1993;37(7):633–642.
7. Haddad EB, Patel H, Keeling JE, et al. Pharmacological characterization of the muscarinic receptor antagonist, glycopyrrolate, in human and guinea-pig airways. *Br. J. Pharmacol.* 1999;127(2):413–420.
8. Tzelepis G, Komanapoli S, Tyler D, et al. Comparison of nebulized glycopyrrolate and metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 1996;9(1):100–103.
9. Barnes PJ. Muscarinic receptor subtypes in airways. *Life Sci.* 1993;52(5–6):521–527.
10. Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, et al. The influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2012;343(2):520–528.
11. Charlton S, Sykes D, Dowling M, et al. The slow off-rate from the muscarinic M3 receptor is not sufficient to explain the once-daily duration of action of tiotropium and NVA237. Presented at: American Thoracic Society International Conference. Denver, Colorado, USA, 13 May–18 May 2011.
12. Trifilieff A, Cope N, Bohacek B, et al. The inhaled muscarinic receptor antagonist, glycopyrrolate, has a favorable side effect profile in a brown Norway rat lung function model when compared with tiotropium. Presented at: CHEST. Chicago, Illinois, USA, 20 October–25 October 2007.
13. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.* 2012;40(5):1106–1114.
14. Make BJ. Chronic obstructive pulmonary disease: developing comprehensive management. *Respir. Care.* 2003;48(12):1225–1234.
15. Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur. Respir. J.* 2012;40:1106–1114.
16. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir. Res.* 2011;12:156.
17. D'Urzo A. Role of once-daily glycopyrronium bromide (NVA237) in the management of COPD. *Therapeutics and Clinical Risk Management.* 2013;9:341–353.
18. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010;23:257–267.
19. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2010. Available at: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guideline-2010-gold-report.html>.

19. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2010* [Ел. ресурс]. Режим доступу: <http://www.goldcopd.org/Guidelines/guideline-2010-gold-report.html>.
20. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease [Text] / C. Karner, C. J. Cates // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2011. — Vol. 9. — CD009039.
21. Cazzola M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD [Text] / M. Cazzola, M. Molimard // *Pulm. Pharmacol. Ther.* — 2010. — Vol. 23. — P. 257–267.
22. van Noord, J. A. Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD [Text] / J. A. van Noord, J. L. Aumann, E. Janssens et al. // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 214–222.
23. van Noord, J. A. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD [Text] / J. A. van Noord, J. L. Aumann, E. Janssens et al. // *Chest.* — 2006. — Vol. 129. — P. 509–517.
24. van Noord, J. A. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: effects on airflow obstruction and symptoms [Text] / J. A. van Noord, J. L. Aumann, E. Janssens et al. // *Respir. Med.* — 2010. — Vol. 104. — P. 995–1004.
25. Tashkin, D. P. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial [Text] / D. P. Tashkin, M. Littner, C. P. Andrews et al. // *Respir. Med.* — 2008. — Vol. 102. — P. 479–487.
26. Tashkin, D. P. Effect of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD [Text] / D. P. Tashkin, J. F. Donohue, D. A. Mahler et al. // *Respir. Med.* — 2009. — Vol. 103. — P. 516–524.
27. Maltais, F. Four weeks once daily treatment with tiotropium+olodaterol (BI 1744) fixed dose combination compared with tiotropium in COPD patients [Text] / F. Maltais, E. Beck, D. Webster et al. // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 36(S54). — P. 5557.
28. Cazzola M, Di Marco F, Santus P, et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004;17:35–39.
29. 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.
30. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax.* 2012;67:781–788.
31. Chapman KR, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011;6:353.
32. Інструкція про застосування медичного препарату Сибрі Бризхайлер, реєстраційне посвідчення UA/13192/01/01.
20. Karner C, Cates CJ. The effect of adding inhaled corticosteroids to tiotropium and long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;9:CD009039.
21. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2010;23:257–267.
22. van Noord JA, Aumann JL, 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.
23. van Noord JA, Aumann JL, 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.
24. van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Combining tiotropium and salmeterol in COPD: effects on airflow obstruction and symptoms. *Respir. Med.* 2010;104:995–1004.
25. Tashkin DP, Littner M, Andrews CP, et al. Concomitant treatment with nebulized formoterol and tiotropium in subjects with COPD: a placebo-controlled trial. *Respir. Med.* 2008;102:479–487.
26. Tashkin DP, Donohue JF, Mahler DA, et al. Effect of arformoterol twice daily, tiotropium once daily, and their combination in patients with COPD. *Respir. Med.* 2009;103:516–524.
27. Maltais F, Beck E, Webster D, et al. Four weeks once daily treatment with tiotropium+olodaterol (BI 1744) fixed dose combination compared with tiotropium in COPD patients. *Eur. Respir. J.* 2010;36(54):5557.
28. Cazzola M, Di Marco F, Santus P, et al. The pharmacodynamic effects of single inhaled doses of formoterol, tiotropium and their combination in patients with COPD. *Pulm. Pharmacol. Ther.* 2004;17:35–39.
29. 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.
30. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, et al. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax.* 2012;67:781–788.
31. Chapman KR, et al. Delivery characteristics and patients' handling of two single-dose dry-powder inhalers used in COPD. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2011;6:353.
32. Інструкція про застосування медичного препарату Сибрі Бризхайлер, реєстраційне посвідчення UA/13192/01/01 (Instruction for the use of medical preparations Seebri Breezhaler, UA/13192/01/01).

Реферативний обзор представлен
компанией «Новартис Фарма Сервисез АГ»