

## СОВРЕМЕННЫЕ М-ХОЛИНОЛИТИКИ В ФАРМАКОТЕРАПИИ ХОЗЛ

Трищук Н.М., Бакуменко М.Г., Качанова О.А.

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Актуальность проблемы.

На сегодняшний день задачами терапии хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ) являются предупреждение прогрессирования болезни, уменьшение выраженности клинических симптомов, достижение лучшей переносимости физической нагрузки и повышение качества жизни больных, предупреждение осложнений и обострений, а также снижение смертности [1].

Глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD 2015) рекомендует использовать длительно действующих бронходилататоров в качестве поддерживающей терапии первой линии для пациентов с умеренным и тяжелым ХОЗЛ [1]. Клинические исследования пациентов с ХОЗЛ показывают, что долгосрочное применение бронхолитиков имеет положительное влияние на профилактику и контроль симптомов, тяжесть и частоту обострений, качество жизни и трудоспособность [1,2,3].

Одной из ведущих причин развития и нарастания симптомов ХОЗЛ является повышенная резистентность дыхательных путей вследствие спазма гладкой мускулатуры, в связи с этим при выборе терапии предпочтение необходимо отдавать бронхолитикам, которые воздействуют на  $\beta$ 2- и мускариновые рецепторы в дыхательных путях [1]. В настоящее время для поддерживающей терапии и контроля симптомов заболевания доступны длительно действующие  $\beta$ 2-агонисты (ДДБА) и длительно действующие М-холинолитики (ДДМХ). Первым представителем класса длительно действующих М-холинолитиков является тиотропий, одобренный для лечения ХОЗЛ. Многие исследования подтвердили его эффективность и значимую роль в лечении данной патологии [19]. В последнее время в мире были зарегистрированы новые длительно действующие М-холинолитики, такие как гликопирония бромид (гликопироний) и аклидиний.

Данный обзор литературы посвящен анализу результатов клинических исследований по изучению роли нового длительно действующего М-холинолитика гликопирония 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].

Стимуляция парасимпатических волокон воспалительными медиаторами приводит к высвобождению ацетилхолина, который активирует мускариновые рецепторы гладкомышечных клеток воздухоносных путей, вызывая бронхокон-

стрикцию 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 тиотропием (7,8 раза vs 2,1 раза для гликопирония и тиотропия соответственно) [10], а также отделяется от рецепторов М2 быстрее, чем от рецепторов М3 в сравнении с тиотропием (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 тиотропием [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].

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 тиотропий. 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. 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 (ОФВ<sub>1</sub>) и облегчение симптомов ХОЗЛ оказывает позитивное влияние на приверженность пациентов к лечению и соблюдению режима дозирования [13,14].

Клиническая эффективность гликопирония бромид.

На сегодняшний день эффективность и безопасность ингаляционного препарата гликопирония была изучена в нескольких исследованиях, объединённых в единую программу изучения нового препарата — GLOW (GLycopyrro-nium bromide in chronic Obstructive pulmonary disease air Ways clinical study).

Необходимо остановиться на нескольких ключевых исследованиях из этой программы: GLOW 2 и GLOW 3, GLOW 5 и 7.

GLOW 2, GLOW 3, GLOW 5 и GLOW 7 исследования имели схожие критерии включения: пациенты старше сорока лет с диагнозом ХОЗЛ и стажем курения 10 пачка-лет. Исходными показателями ОФВ<sub>1</sub> после приема бронходилататора < 80 % и  $\geq 30$  % от должных величин и соотношением ОФВ<sub>1</sub>/ФЖЕЛ (форсированная жизненная емкость легких) < 70 %.

GLOW 2 — 52-недельное, многоцентровое, двойное, слепое, плацебо-контролируемое исследование эффективности, безопасности и переносимости гликопирония в сравнении с тиотропием. 1066 пациента были рандомизированы в три группы сравнения 2:1:1, гликопирония 50 мкг, плацебо и тиотропия 18 мкг (open-label) [15]. Ингаляции гликопирония и плацебо проводились с помощью сухопорошкового доставочного устройства с низким сопротивлением воздушному потоку — Бризхайлер. Для ингаляции тиотропия бромиды использовали доставочное устройство — Хендихалер (Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Germany). Ингаляции во всех трех группах выполнялись в утренние часы с 8:00 до 11:00 в течение 52 недель. Во время исследования пациенты, которые до момента рандомизации принимали ИКС либо антигистаминные лекарственные средства, могли продолжить свою терапию без изменения дозы препарата [16]. Первичной конечной точкой в данном исследовании было изменение ОФВ<sub>1</sub> на 12 неделе лечения. Вторичными конечными точками являлись: изменение степени выраженности одышки ТИО (транзиторный индекс одышки) и оценка качества жизни по респираторному опроснику св. Георгия (РОСГ).

В результате этих исследований оказалось, что гликопироний обладая быстрым началом действия вызывал увеличение показателей ОФВ<sub>1</sub> — в среднем на 97 мл ( $P = 0,001$ ). В то время как, в группе тиотропия ОФВ<sub>1</sub> в среднем увеличился на 83 мл ( $P = 0,001$ ; рис. 2). Также гликопироний значительно уменьшил выраженность одышки, что отразилось в улучшении ТИО в сравнении с плацебо, и составил (2,13 vs 1,32 балла соответственно,  $P = 0,002$ ). Влияние гликопирония на транзиторный индекс одышки было сопоставимо с тиотропием. Пациенты в группах гликопирония и тиотропия отметили существенное улучшение качества жизни РОСГ в сравнении с группой, получавшей плацебо. Улучшение составило 3,32 балла по РОСГ для группы гликопирония ( $P = 0,001$ ) и 2,84 ( $P = 0,014$ ) для группы тиотропия по сравнению с плацебо. Также прием гликопирония ассоциировался со снижением риска умеренного и тяжелого обострения ХОЗЛ на 34 % в сравнении с плацебо ( $P = 0,001$ , рис. 3) и сопровождался снижением потребности в препаратах неотложной помощи (сальбутамол) ( $P = 0,039$ ).

В исследовании GLOW 3 пациенты были рандомизированы в две группы сравнения — гликопирония и плацебо, которые поочередно получали исследуемое действующее вещество и плацебо на протяжении 3 недель. Первичной конечной точкой было влияние ингаляций гликопирония в дозе 50 мкг один раз в сутки на толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОЗЛ после трех недель проводимой терапии. Измерение толерантности к физической нагрузке проводилось посредством велоэргометрического теста с максимально

переносимой нагрузкой. Измерялась длительность выполнения физической нагрузки спустя один час после ингаляции гликопирония в 1 и 21 день исследования. Не менее важной вторичной конечной точкой было измерение емкости вдоха до и после нагрузки. В исследовании приняли участие 108 пациентов, средний возраст — 60,5 года, уровень переносимой нагрузки составил  $(70,2 \pm 23,1)$  W [17]. После первой ингаляции гликопирония в 1 день исследования пациенты смогли на 43,1 секунду дольше выполнять нагрузку, что составило 10 % разницы между группами сравнения.

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).

В исследовании GLOW 5, 12-недельное, многоцентровое, двойное, слепое, плацебо-контролируемое, в параллельных группах, исследование эффективности, безопасности и переносимости гликопирония в сравнении с тиотропием, было рандомизировано 657 пациентов (гликопирония: 327; тиотропия: 330); 96% (630 пациентов) завершили исследование. Гликопироний продемонстрировал быстрое расширение бронхов после первой дозы в 1-й день применения, со значительно более высоким  $ОФВ_1$  на всех временных точках от 0-4 ч после введения дозы по сравнению с тиотропием ( $p < 0,001$ ).  $ОФВ_1$  площадь под кривой от 0-4 ч ( $AUC_{0-4h}$ ) после введения дозы с гликопиронием значительно

превосходила тиотропий в 1-й день ( $p < 0,001$ ) и была сопоставима с тиотропи-ем в неделю 12. Гликопироний показал сопоставимые с тиотропием улучшения ТИО, общего показателя РОСГ, и снижение риска обострений. Пациенты, в группе гликопирония также имели значительно более низкое количество симптомов ХОБЛ в сравнении с пациентами на тиотропии после 12 недель ( $p = 0,035$ ). Неблагоприятные события были у сходного количества пациентов, получавших гликопироний (40,4%) и тиотропий (40,6%) [33].

В исследовании GLOW 7, 26-недельное, многоцентровое, двойное, слепое, плацебо-контролируемое, в параллельных группах, исследование эффективности, безопасности и переносимости гликопирония в сравнении с плацебо, было рандомизировано 460 пациентов (гликопирония: 306; плацебо: 164, средний возраст 64,7 лет, ОФВ<sub>1</sub> после бронходилатора: 50,8%); 92,4% (425 пациен-тов) завершили исследование.

К 12-й неделе гликопироний существенно повлиял на ОФВ<sub>1</sub> по сравне-нию с плацебо ( $P < 0,001$ ). В среднем эффект лечения от гликопирония был больше, чем в группе пациентов с плацебо.

Гликопироний показал улучшения ТИО (1,0;  $P < 0,001$ ), общего показате-ля РОСГ (-4,92;  $p < 0,001$ ), снижение риска умеренных или тяжелых обострений на 28% ( $P = 0,153$ ) и частоты умеренных или тяжелых обострения на 29% ( $P = 0,119$ ) по сравнению с плацебо. В целом, частота побочных (гликопирония 43,6%; плацебо 47,4%) и серьезных нежелательных явлений (гликопирония 5,6%; плацебо 9,1%) были похожи [34].

#### Выводы

Новый длительно действующий М-холинолитик гликопироний — в дозе 50 мкг при 1 ингаляции в сутки уже используется в Украине для поддержи-вающей терапии и облегчения симптомов у пациентов с ХОЗЛ. Проведенный анализ литературы показал, что гликопироний с 24-часовой продолжительностью действия и быстрым началом бронхолитического эффекта является эф-фективным и безопасным бронхолитиком наравне с уже существующими пре-паратами. Применение данного препарата в реальной практике определит его место в лечении ХОЗЛ. Исходя из результатов проведенных исследований, гли-копироний может быть рекомендован в качестве монотерапии или в комбина-ции с другими препаратами уже со II стадии ХОЗЛ. Предстоит оценить воз-можность замещения гликопиронием (или его сочетанием с индакатеролом или другими ДДБА) фиксированных комбинаций ДДБА и ИГКС. Всё это дает на-дежду на то, что внедрение нового М-холинолитика 24-часового действия в поддерживающую терапию ХОЗЛ групп В–D по GOLD-2015 II–IV повысит ка-чество жизни таких больных и благоприятно скажется на прогнозе течения за-болевания и жизни пациента.

#### Список использованной литературы

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the Di-agnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2015. Available at: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD\\_Report\\_2015\\_Apr2.pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Apr2.pdf)

2. Viegi 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](http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=4793). Accessed April 12, 2013.
4. UK Medicines Information New Drugs Online. Aclidinium bromide;2012. Available at: [http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record\\_view\\_open.asp?newDrugID=4515](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 longacting 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](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. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011;9:CD009039.
21. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining longacting 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. Instruktsiya pro zastosuvannya medychnogo preparatu Sibri Brizhayler, reestratsionoye posvidchennya UA/13192/01/01 (Instruction for the use of medical preparations Seebri Breezhaler, UA/13192/01/01).
33. Chapman KR, et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm Med.* 2014 Jan 17;14:4. doi: 10.1186/1471-2466-14-4.
34. Wang C, et al. Efficacy and safety of once-daily glycopyrronium in predominantly Chinese patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: the GLOW7 study/ *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015 Jan 5;10:57-68.