

Статья итальянских авторов дает полное представление о развитии адrenomиметиков ультрадлительного действия при ХОБЛ. Ценность статьи — во всесторонней оценке проблемы, отсутствии

ангажированности и тенденциозности в изложении проблемы. Мы надеемся, что знакомство с русской версией статьи обогатит наших читателей новыми знаниями и расширит их мировоззрение.

*Зам. главного редактора журнала,
доктор мед. наук, профессор А.А. Визель*

© Э. Пукседду, Ж. Ора, Л. Калзетта, М. Каззола, 2018

УДК 616.24-036.12-085.217.22(048.8)

DOI: 10.20969/VSKM.2018.11 (1).70-78

ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ β_2 -АГОНИСТОВ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

ПУКСЕДДУ ЭРМАННО, пульмонолог, ассистент кафедры респираторной медицины, кафедры системной медицины Университета Рима Тор Вергата, Рим, Италия, Университетская больница Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, Италия, 00133, Рим, e-mail: ERMANNOPUX@libero.it

ОРА ЖОЗУЭЛ, пульмонолог Университетской больницы Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, Италия, 00133, Рим, e-mail: josuel78@gmail.com

КАЛЗЕТТА ЛУИДЖИНО, докт. мед. наук, научный сотрудник лаборатории респираторной клинической фармакологии кафедры системной медицины Университета Рима Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, Италия, 00133, Рим, e-mail: luigino.calzetta@uniroma2.it

КАЗЗОЛА МАРИО, почетный профессор в области респираторной медицины, кафедра системной медицины Университета Рима Тор Вергата, Виа Монпелье, 1, Италия, 00133, Рим, e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it

Реферат. Лечение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), как правило, предполагает назначение комбинации лекарственных препаратов, одним из которых зачастую является агонист β_2 -адренорецепторов.

Цель данной статьи — представить информацию об агонистах β_2 -адренорецепторов длительного действия (ультра-ДДВА) — современную форму препаратов, обеспечивающую высокую приверженность пациентов к лечению, благодаря упрощенной схеме приема 1 раз в сут. **Материал и методы.** Проанализированы современные литературные данные об агонистах β_2 -адренорецепторов. В частности, новейшие данные о применении ультра-ДДВА в лечении ХОБЛ, а также вопросы безопасности препарата для сердечно-сосудистой системы.

Результаты и их обсуждение. Рассматривается инновационный метод назначения фиксированных доз ДДВА в комбинации с антихолинергическими препаратами длительного действия (ДДАХ) и/или с ингаляционными кортикостероидами, а также новейших препаратов ультра-ДДВА, находящихся на этапах клинического исследования и доклинической разработки. **Выводы.** Огромный интерес к разработке новых агонистов β_2 -адренорецепторов длительного действия значительно снизился за последние годы. Тем не менее ультра-ДДВА считаются одним из основных компонентов лечения ХОБЛ в комбинации с другими классами препаратов (ДДАХ и ингаляционные кортикостероиды), которые в настоящее время находятся на этапе внедрения для регулярного использования. **Ключевые слова:** безопасность сердечно-сосудистой системы, комбинированная терапия, ХОБЛ, монотерапия, ультра-ДДВА.

Для ссылки: Достижения и перспективы применения β_2 -агонистов длительного действия в лечении хронической обструктивной болезни легких / Э. Пукседду, Ж. Ора, Л. Калзетта, М. Каззола // Вестник современной клинической медицины. — 2018. — Т. 11, вып. 1. — С.70—78. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11 (1).70—78.

PROGRESS AND PROSPECTS FOR LONG-ACTING β_2 -AGONISTS IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

PUXEDDU ERMANNO, pneumologist, assistant of professor of the Department of respiratory medicine, of the Department of systems medicine of University of Rome Tor Vergata, Rome, Italy, University Hospital Tor Vergata, Via Montpellier, 1, Italy, 00133, Rome, e-mail: ERMANNOPUX@libero.it

ORA JOSUEL, pneumologist of University Hospital Tor Vergata, Via Montpellier, 1, Italy, 00133, Rome, e-mail: josuel78@gmail.com

CALZETTA LUIGINO, D. Med. Sci., research worker of the laboratory of respiratory clinical pharmacology of the Department of systems medicine of University of Rome Tor Vergata, Via Montpellier, 1, Italy, 00133, Rome, e-mail: luigino.calzetta@uniroma2.it

CAZZOLA MARIO, honorary professor of respiratory medicine, the Department of systems medicine of University of Rome Tor Vergata, Via Montpellier, 1, Italy, 00133, Rome, e-mail: mario.cazzola@uniroma2.it

Abstract. Aim. The treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is generally based on the assumption of drug combinations in which β_2 -agonists are commonly included. Ultra-LABAs were developed to induce a greater adherence to the treatment as a result of the simplification of treatment with the reduction of the daily dose to be taken.

Material and methods. We analyzed the current literature data on β_2 -adrenergic agonists. The potential positioning of ultra-LABAs in the treatment of COPD and their cardiovascular safety is discussed according to the new information on the topics. **Results and discussion.** The novel fixed-dose combinations of ultra-LABAs with LAMAs and/or ICSs are examined, as well as the novel ultra-LABAs under clinical development and the ultra-LABAs in preclinical development.

Conclusion. The huge interest in developing new ultra-LABAs has apparently declined progressively in recent times. Nevertheless, ultra-LABAs are considered a fundamental component of the combinations with other classes of drugs (LAMAs and ICSs) that are central for treating COPD and now are administered on oncedaily basis.

Key words: cardiovascular safety, combination therapy, COPD, monotherapy, ultra-LABAs.

For reference: Puxeddu E, Ora J, Calzetta L, Cazzola M. Progress and prospects for long-acting β_2 -agonists in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2018; 11 (1): 70-78. DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).70-78.

Введение. В 2005 г. мы начали использовать термин «ультрадлительно действующие β_2 -агонисты (ультра-ДДБА)» для идентификации новых β_2 -агонистов, которые, как минимум, с точки зрения фармакологии способны вызывать бронходилатацию в течение 24 ч или более [1]. Мы подчеркивали, что «применение ДДБА один раз в день должно быть удобнее и, вероятно, обладает преимуществом в улучшении комплаентности, что ведет в целом к улучшению клинических исходов у больных бронхиальной астмой и ХОБЛ». Очевидно, что в одно и то же время несколько ультра-ДДБА находились в состоянии разработки [арформотерол, кармотерол, индакатерол, GSK-159797 (милветерол), GSK-597901, GSK-159802, GSK-642444 (вилантерол) и GSK-678007].

В 2007 г. мы подчеркивали, что арформотерол не является в полной мере ДДБА для однократного применения в сутки, а также, что «любая компания, планирующая разрабатывать ультра-ДДБА, должна очень тщательно оценить фармакологические характеристики компонентов агониста β_2 -адренорецепторов для того, чтобы понять, как они будут включены в существующие стратегии лечения или можно ли их использовать только в сочетании с другими препаратами» [2].

В 2009 г. мы включили в список новых β_2 -агонистов, находившихся в состоянии разработки, BI-1744-CL (олодатерол) и LAS100977 (абедитерол) [3]. Более того, мы проиллюстрировали возможность разработки салигенинсодержащих или индолсодержащих и адамантилпроизводных β_2 -агонистов и подчеркивали, что несмотря на привлекательный профиль милветерола, он останется в резерве из-за более сильного терапевтического индекса вилантерола, а также вследствие значительной задержки в развитии кармотерола, хотя он был наиболее старым ультра-ДДБА, находившимся в фазе изучения.

В 2011 г., учитывая большой интерес фармацевтической промышленности к созданию эффективных ультра-ДДБА, мы предложили обязательные фармакологические характеристики для любого нового ДДБА [4]. Они включали в себя более длительное 24-часовым бронхорасширяющее действие (по сравнению с существующими ДДБА), с одноразовой дозой в течение суток, с быстрым началом действия, с более высокой эффективностью по сравнению с существующими ДДБА и благоприятным профилем безопасности и переносимости. В то же время индакатерол уже получил одобрение для применения в Европе, а в ряде стран шел процесс одобрения, тогда как олодатерол, вилантерол, кармотерол, LAS100977 (абедитерол) и PF-610355 находились в стадии разработки.

В 2012 г. в обзорной публикации, сфокусированной прежде всего на бронхолитиках, находившихся в I и II фазах клинических исследований, мы описали AZD3199, абедитерол и PF-610355 и отметили, что дальнейшее развитие этих ультра-ДДБА было остановлено [5].

В 2013 г. при дальнейшем пересмотре литературы, посвященной лечению легочных заболеваний β_2 -агонистами [6], мы подчеркивали, что разработка AZD3199 вполне вероятно была прекращена по стратегическим и нормативным причинам.

За последние 3 года, помимо наших оригинальных публикаций, сфокусированных, прежде всего, на значении двойной бронходилатации [7—12], в которой, безусловно, β_2 -агонисты играют фундаментальную роль, мы изучили и описали развитие одного ультра-ДДБА, применяемого теперь в повседневной практике в качестве монотерапии или в сочетании с мускариновым антагонистом длительного действия (ДДАХ), или с ингаляционным кортикостероидом (ИГКС) [13—21].

Цель данной статьи — описание нововведений в использовании β_2 -агонистов для лечения ХОБЛ, которые появились в последние годы и иллюстрируют возможности дальнейшего развития этого класса бронходилататоров.

Место ультра-ДДБА в лечении ХОБЛ

Почти вся новая информация по этой теме была получена при применении индакатерола, который является прототипом этой новой группы β_2 -агонистов и первым ДДБА ультрадлительного действия для лечения ХОБЛ.

С тех пор как глобальная инициатива по хронической обструктивной болезни легких (GOLD) не указала на различие в применении разных классов бронхолитиков и какой из них должен быть назначен первым (ДДБА или ДДАХ), была дана рекомендация применять бронхолитики длительного действия [22]. Н.А. Kerstjens et al. [23] исследовали эффективность индакатерола и других бронхолитиков в сравнении с плацебо в течение 6 мес у больных с ХОБЛ в соответствии с категориями от А до D (GOLD, 2011); в этих подгруппах был проведен ретроспективный анализ результатов рандомизированных, плацебоконтролируемых исследований в параллельных группах, включавших 3862 пациента. Результаты анализа показали, что индакатерол был эффективен в отношении улучшения функции легких, уменьшения одышки и применения бронхолитиков короткого действия во всех четырех категориях больных ХОБЛ. Более того, объединенный анализ двух рандомизированных исследований в параллельных группах показал, что у больных из категорий А и В индакатерол улучшал функцию легких, обеспечивал уменьшение одышки и улучшение состояния здоровья в

сравнении с плацебо [24]. Однако ретроспективный объединенный анализ четырех исследований показал, что сопутствующая терапия ХОБЛ и тяжесть ХОБЛ влияют на силу бронхолитического эффекта другого ультра-ДДБА — олодатеола в подгруппах со среднетяжелой и тяжелой ХОБЛ (GOLD 2-3) [25]. В частности, больные, которые не получали сопутствующую терапию, имевшие стадию GOLD 2, имели AUC_{0-3} ОФВ₁ и конечную ОФВ₁ в 1,2 и 1,9 раза лучше, чем больные со стадией GOLD 3.

Другой ретроспективный объединенный анализ клинических исследований, сравнивавших эффективность применения один раз в сутки бронхолитиков индакатерола (150 и 300 мкг) и тиотропия (18 мкг) в соответствии с исходной тяжестью одышки у больных ХОБЛ, показал, что все варианты лечения были одинаково эффективными у больных с небольшой одышкой, а индакатерол в дозе 300 мкг имел преимущество у больных с ХОБЛ, страдавших от более тяжелой одышки [26].

Важно переключение больных со среднетяжелой ХОБЛ без обострений с сальметерола/флутиказона на индакатерол в исследовании INSTEAD, в которое были включены больные с ХОБЛ с умеренным ограничением дыхательного потока и без обострений в течение последнего года, но находившиеся на комбинированной терапии ИГКС/ДДБА не менее чем в течение 3 мес, что показало возможность перехода с ИГКС/ДДБА на индакатерол в дозе 150 мкг без потери эффективности [27].

Интересно, что аудит когорты больных с ХОБЛ из одного центра первичной медицинской помощи, включавшей всех пациентов, получавших индакатерол как минимум 12 мес, показал, что индакатерол был эффективным ДДБА как для эскалационной, так и для переключающей терапии с комбинацией ИГКС/ДДБА в отношении уменьшения числа обострений у больных со среднетяжелой ХОБЛ [28].

Этот вывод был интригующим, но надо признать, что довольно трудно определить, является ли применение ультра-ДДБА достаточным для предотвращения обострений или по крайней мере позволяющим отсрочить очередное обострение ХОБЛ. В обобщенном анализе данных трех рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых исследований обе дозы индакатерола 150 мкг и 300 мкг приводили к достоверному снижению обострений в сравнении с плацебо [29].

Однако есть и другие данные по индакатеролу. Так, в исследовании INVIGORATE было показано, что тиотропий обеспечивал большую защиту от обострений, чем индакатерол [30]. Но в этом исследовании абсолютное количество событий было небольшим, и клиническую значимость различия между двумя видами лечения трудно оценить.

Ретроспективный анализ показал, что количество эозинофилов в периферической крови в 2% и более считается перспективным биомаркером ответа на ИГКС у больных с ХОБЛ [31] и не предсказывает бронхорасширяющего действия β_2 -агонистов у получающих и не получающих ИГКС больных [32].

Необходимо отметить, что проведенный в Великобритании анализ рентабельности применения

индакатерола показал, что индакатерол обеспечивал лучшие результаты при меньшей стоимости по сравнению с тиотропием и сальметеролом и, скорее всего, остается экономически эффективным по ряду положений [33]. В частности, доля больных с каждой из стадий ХОБЛ и уровень смертности, связанной с крайне тяжелой ХОБЛ, являются наиболее значимыми параметрами, влияющими на результат лечения.

Безопасность ультра-ДДБА для сердечно-сосудистой системы

Все ингаляционные β_2 -агонисты обладают потенциальной способностью увеличивать частоту сердечных сокращений и вероятность развития желудочковых аритмий у больных с ХОБЛ [6], поскольку некоторые β_2 -адренорецепторы располагаются в предсердиях и желудочках сердца, и, таким образом, даже селективные β_2 -агонисты способны оказывать прямое стимулирующее действие на сердце [34, 35]. Более того, они также могут вызывать вазодилатацию и рефлекторную тахикардию вследствие стимуляции β_2 -адренорецепторов [34, 35].

Метаанализ рандомизированных, двойных слепых, плацебоконтролируемых исследований применения ультра-ДДБА (наряду с формотеролом и сальметеролом) в параллельных группах больных ХОБЛ с продолжительностью не менее 3 мес показал, что ингаляционные ДДБА снижали риск фатальных сердечно-сосудистых событий у больных ХОБЛ в сравнении с плацебо и были способны достоверно снижать частоту фатальных сердечно-сосудистых событий при длительном наблюдении, но не при краткосрочных исследованиях и не в наблюдениях, где значения ОФВ₁ у больных были менее 50% [36].

Неудивительно, что у больных ХОБЛ с сердечной патологией в анамнезе частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий была выше по сравнению с больными без этой патологии в анамнезе, но, к счастью, не увеличивала риск в конечных точках, который оценивали на основании фатальных или серьезных негативных сердечных событий (MACE), которые наблюдались в этих подгруппах, включая тех, кто принимал β -адреноблокаторы [37].

В недавно проведенном исследовании, в котором была изучена способность хронической терапии индакатеролом приводить к обратному ремоделированию сердца и его влиянию на инфаркт миокарда на модели сердечной недостаточности у крыс, было показано, что этот ультра-ДДБА достоверно уменьшал размер инфаркта у крыс с сердечной недостаточностью и уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) [38].

Интригующими были результаты исследования, показавшие дополнительное взаимодействие между индакатеролом и метопрололом, селективным антагонистом β_1 -адренорецепторов, проводящим к нормализации и обратному развитию ремоделирования сердца в этой экспериментальной модели сердечной недостаточности.

Эта информация указывает на необходимость более обширных исследований комбинации ультра-ДДБА и селективных антагонистов β_1 -адренорецепторов у больных, страдающих одновременно сердечной недостаточностью и ХОБЛ, так

как данная фармакологическая модуляция функции β_1 -адренорецепторов является одним из важнейших вопросов в лечении этих больных [39]. Имеются доказательства того, что ультра-ДДБА способны вызывать быстрое снижение уровня МНП у поступающих в отделение неотложной помощи больных с обострением ХОБЛ [40]. Непросто объяснить, как ультра-ДДБА снижают уровень МНП. Наиболее правдоподобная гипотеза состоит в возможности их прямого влияния на легочную гемодинамику. Альтернативным объяснением может быть способность ультра-ДДБА вызывать уменьшение воздушной ловушки, что приводит к снижению внутригрудного давления, включая давление на сердце в целом, и, следовательно, уменьшению перегрузки сердца и диастолической дисфункции левого желудочка.

По сути, было показано, что индакатерол при острых состояниях достоверно уменьшал легочную гиперинфляцию [41]. Это уменьшение сопровождалось достоверным улучшением показателей податливости правого желудочка и улучшением преднагрузки на левый желудочек, что привело к снижению частоты сердечных сокращений.

Ультра-ДДБА и комбинированная терапия

Разработано три фиксированных комбинации, содержащих ультра-ДДБА и ДДАХ; индакатерол/гликопирроний [15], вилантерол/умеклидиний [20] и олодатерол/тиотропий [18]. Добавление ультра-ДДБА к ДДАХ может не только приводить к большей бронходилатации, чем при монотерапии ДДАХ, но также достоверно улучшать многие исходы, отмеченные пациентами.

Систематический обзор с метаанализом, в который были включены данные клинических исследований длительностью не менее 3 мес [12], показал, что эти три комбинации ультра-ДДБА и ДДАХ во всех случаях были более эффективны, чем ДДАХ или ультра-ДДБА по отдельности, и приводили к улучшению не только $ОФВ_1$ в конечной точке действия («trough»), но также и транзитного индекса одышки и шкалы респираторного вопросника Госпиталя Святого Георгия.

Эти выводы не удивительны, поскольку в недавних предклинических исследованиях было показано, что сочетание ультра-ДББА и ДДАХ в меньших концентрациях, чем они используются для терапии, обеспечивало преимущества фармакологического синергизма в отношении релаксации гладкой мускулатуры дыхательных путей [8], что имело большое значение для применения фиксированных комбинаций ультра-ДДБА и ДДАХ при лечении ХОБЛ [11].

К сожалению, синергетический эффект трудно предсказать у больных, страдающих ХОБЛ, хотя его можно наблюдать после применения двух бронхолитиков [9], прежде всего потому, что выбор доз для клинической разработки фиксированных комбинаций ультра-ДДБА и ДДАХ всегда проводился без предшествующих исследований, направленных на определение оптимальных концентраций, способных обеспечить синергизм в изолированных дыхательных путях человека, и мы уверены в том, что это ошибка, поскольку, как мы уже ранее отмечали, «дозы, экстраполированные на основании исследо-

ваний *ex vivo*, могут предусматривать трансляционный подход к дизайну клинических исследований, которые непосредственно обеспечат информацией по оптимальным дозам в комбинации ультра-ДДБА и ДДАХ приводящим к синергизму в бронходилатации у больных ХОБЛ» [12].

В любом случае результаты уже упоминавшегося метаанализа [12] показали, что применение два раза в сутки фиксированной комбинации индакатерола/гликопиррония 27,5/15,6 мкг (15,6 мкг гикопирролата, за исключением его бромистой соли, эквивалентны 12,5 мкг гликопиррония), разработанной в США, столь же эффективна, как и применение один раз в сутки фиксированной комбинации индакатерола/гликопиррония в дозе 110/50 мкг, что полностью подтверждает наше мнение.

Новая информация, полученная на основании применения фиксированных комбинаций ультра-ДДБА и ДДАХ, показала, что как минимум применение индакатерола/гликопиррония более эффективно, чем фиксированная комбинация сальметерол/флутиказон в отношении предупреждения обострений ХОБЛ у больных с наличием обострений в течение последнего года наблюдения [42].

Хорошо известно, что вненейрональный ацетилхолин (АЦХ) обладает воспалительными свойствами, и многие клетки дыхательных путей, включая клетки бронхиального эпителия, нейтрофилы, лимфоциты, макрофаги и фибробласты, участвующие в обострении ХОБЛ, имеют мускариновые рецепторы [43]. Есть доказательства, что совместное применение индакатерола и гликопиррония снижает высвобождение вненейронального АЦХ, который высвобождается из эпителия, а не из бронхов [8].

Комбинированная терапия ИГКС и ДДБА в лечении больных с тяжелой ХОБЛ с частыми обострениями [22] свидетельствует о больших маркетинговых шансах у таких препаратов. Следовательно, фармацевтическая промышленность имеет реальный интерес к разработке фиксированных комбинаций ультра-ДДБА и ИГКС для применения один раз в сутки, в попытке упростить лечение и, следовательно, увеличить соблюдение предписанного лечения, и, вероятно, также для преодоления потери патентной защиты [4].

В настоящее время сочетание вилантерол/флутиказона фуруат является единственной фиксированной комбинацией ультра-ДДБА и ИГКС, одобренной для длительного поддерживающего применения один раз в сутки для лечения бронхиальной обструкции у больных с ХОБЛ, имеющих хронический бронхит и/или эмфизему, и для уменьшения обострений ХОБЛ у больных с обострениями в анамнезе [19].

Растущее количество доказательств свидетельствует о том, что тройная терапия ДДБА, ДДАХ и ИГКС эффективна, что делает ее привлекательным сочетанием для лечения ХОБЛ. Поэтому в настоящее время разрабатываются различные тройные комбинации [44]. Однако только вилантерол/умеклидиний/флутиказона фуруат является единственной разрабатываемой тройной комбинацией, которая включает в себя ультра-ДДБА.

В двух недавно проведенных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) оценивали эффективность и безопасность добавления умеклидиния к вилантеролу/флутиказону фууроату у больных со среднетяжелой, тяжелой и крайне тяжелой ХОБЛ. Результаты этих исследований показали, что добавление умеклидиния к вилантеролу/флутиказону фууроату достоверно улучшало функцию легких по сравнению с вилантеролом/флутиказоном фууроатом при сходном профиле безопасности, хотя по влиянию на качество жизни убедительных преимуществ не было [45].

В РКИ IMPACT оценивается эффективность и безопасность этой тройной комбинации по сравнению с вилантеролом/флутиказоном фууроатом или с вилантеролом/умеклидинием в течение 52-недельного периода лечения [46]. В исследование включено 10 000 больных с ХОБЛ с выраженными симптомами (категория D по GOLD), с обострениями в течение последнего года. Исследование было завершено в июле 2017 г. Вероятно, фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний/мометазон также будет разработана для применения один раз в сутки. Но пока еще нет доступной информации, и, по-видимому, эта комбинация разрабатывается только для больных бронхиальной астмой.

Новые ультра-ДДБА, находящиеся в состоянии разработки

Абедитерол (AZD0548) является новым ультра-ДДБА, который в предклинических исследованиях показал высокий бронхолитический потенциал и сходную (или превышающую) селективность в отношении β_2 -адренорецепторов по сравнению с β_1 -адренорецепторами, при меньшем влиянии на частоту сердечных сокращений по сравнению с формотеролом, индакатеролом, сальметеролом, вилантеролом и олодатеролом [47, 48]. Более того, этот новый ультра-ДДБА продемонстрировал длительное время пребывания на человеческих β_2 -адренорецепторах, при значительно более медленной полужизни диссоциации по сравнению с индакатеролом, олодатеролом и вилантеролом [49].

Вторая фаза РКИ показала, что абедитерол в дозах 0,625—2,5 мкг обеспечивал зависимость от дозы, клинически и статистически значимую бронходилатацию в сравнении с плацебо у 62 больных со среднетяжелой бронхиальной астмой, которые также получали ИГКС с максимальным эффектом, сходным с сальбутамолом, и длительностью, сопоставимой для дозирования один раз в сутки [50]. Все дозы абедитерола хорошо переносились. Также у 70 больных с ХОБЛ со стадиями GOLD 2-3 все дозы абедитерола (0,625—10 мкг) обеспечивали клинически и статистически значимую, зависимость от дозы бронходилатацию в сравнении с плацебо и хорошо переносились [51]. Интересно, что абедитерол в дозах 2,5, 5 и 10 мкг приводил к достоверному улучшению по сравнению с индакатеролом.

PF-610355 — представитель серии сильных и селективных сульфонамидных производных агонистов β_2 -адренорецепторов [52]. У здоровых людей продолжительность действия 450 мкг PF-610355 на дыхательные пути, которое оценивали посред-

ством плетизмографии, было больше, чем 50 мкг сальметерола к 9,44 ч, что указывало на потенциал устойчивого фармакологического влияния на легкие [53]. Предварительные исследования показали, что PF-610355 вызывал очевидный 24-часовой бронхолитический эффект у больных бронхиальной астмой [54].

У больных с ХОБЛ было установлено, что однократная мелкодисперсная доза 28,1 мкг в сравнении с плацебо с умеренной вероятностью обеспечивала среднее улучшение выше 100 мл в конечной точке действия препарата («trough») [55]. С другой стороны, мелкодисперсная доза 50 мкг имела значение вероятности более чем 0,78 в достижении улучшения на 120 мл в конечной точке действия препарата («trough») в сравнении с плацебо.

Фармакокинетический/фармакодинамический анализ позволил предположить, что суточная однократная доза в 280 мкг PF-610355 не обладает значимым влиянием на частоту сердечных сокращений у больных с ХОБЛ [56]. Хотя профиль препарата был интересен, в 2011 г. разработка этого вещества для лечения БА и ХОБЛ была прекращена, вероятно, по стратегическим и регуляторным соображениям. Мы уверены, что интересные фармакологические и клинические свойства PF-610355 будут стимулировать дальнейшую разработку этого ультра-ДДБА.

AZD3199 является другим новым ингаляционным, селективным ультра-ДДБА. Он был отобран из новой серии двухосновных С-1-дезгидрокси-7-гидрокси бензтиазолона агонистов β_2 -адренорецепторов и обладает высокой селективностью (более чем в 1500 раз) в отношении человеческих β_2 -адренорецепторов [IC_{50} 7,9 ± 0,12 ($n = 8$)] по сравнению с человеческими β_1 - и β_3 -адренорецепторами [57]. У здоровых добровольцев концентрация AZD3199 в плазме имела линейную фармакокинетику и длительный период полувыведения [58]. Системная биодоступность у здоровых и больных БА была сходной и более низкой — у больных с ХОБЛ. У больных БА AZD3199 в дозах 480 мкг и 1920 мкг вызывал 24-часовую бронходилатацию [59]. При сопоставимых пиках бронхолитического эффекта AZD3199 приводил к меньшему уровню системных побочных эффектов, чем формотерол. При ХОБЛ три различные дозы AZD3199 (200, 400 или 800 мкг один раз в сутки) вызывали эффективную бронходилатацию в течение 24 ч, которая была сопоставимой или более сильной, чем у формотерола, применявшегося 2 раза в сут [60]. Однако ни на пике действия, ни в конечной точке «trough» очевидного зависящего от дозы бронхолитического эффекта у AZD3199 обнаружено не было. Сетевой мета-анализ, в который вошло более 200 РКИ, показал, что AZD3199 был наиболее эффективным агентом по снижению риска смертности больных с ХОБЛ (ОШ — 0,45; 95% ДИ 0,02—10,32) [61].

Милветерол был разработан как ультра-ДДБА для лечения больных БА и ХОБЛ. Доклинические исследования показали высокий потенциал *in vitro* и большую продолжительность действия на модели бронхопротекции у морских свинок [62]. В настоящее время информация о клинической эффективности

этого вещества недостаточна, она до сих пор не представлена и не опубликована.

Ультра-ДДБА на этапе доклинических исследований

Оптимизация двух серий 4-гидроксibenзотиазолоновых производных β_2 -агонистов при замещении α -циклопентил и β -фенетил аминогрупп привела к идентификации двух α -замещенных циклопентило-вых аналогов как оптимального вещества [63]. Оно сочетает в себе быстрое начало действия с сопоставимой с индакатеролом длительностью эффекта и имеет благоприятный профиль безопасности в отношении нежелательных явлений, связанных с системными β_2 -адренорецепторами, сопровождающих целевой уровень бронходилатации.

Сульфон 10b был выделен из серии новых сильных и селективных человеческих β_2 -агонистов, включавших в себя группу сульфона в конечной правосторонней цепи фенилового кольца (R)-сальметерола [64]. Хотя соединение показало сопоставимую с сальметеролом силу действия и профиль безопасности, оно обладало большей длительностью действия в модели на морских свинках, пригодной для препаратов с однократным применением в сутки. Более того, препарат показал меньшее, чем сальметерол, всасывание из полости рта у крыс, меньшую биодоступность у крыс и собак и более высокий метаболизм в гепатоцитах человека с образованием метаболитов, которые, как ожидается, имеют ограниченное влияние или вообще не обладают влиянием на β_2 -адренорецепторы. Будучи свободным от какой-либо генетической токсичности, это соединение рассматривается как резервное в отношении вилантерола.

TD-5471 — сильный и селективный полный агонист человеческих β_2 -адренорецепторов, был идентифицирован как наиболее перспективный агент в серии потенциальных β_2 -агонистов, содержащих вторично связанную группу биариламина [65].

Амины известны своей высокой аффинностью к легочной ткани (возможно, через лизосомальное секционирование), и их добавление к нейтральным вторично связанным группам в серии существующих β_2 -агонистов приводило к улучшению эффективности *in vivo*, но одновременно сопровождалось образованием биологически активных альдегидных метаболитов [66]. Включение основных вторично связанных групп к сальметеролу приводило к блокированию метаболизма, предотвращая образование альдегидов, образуемых при применении TD-4306 — β_2 -агониста с более высокой продолжительностью действия по сравнению с сальметеролом. В модели бронхопротекции *in vivo* на морских свинках бронхопротекция к 72-му часу была зависимой от дозы и была достоверно сильнее, чем сальметерол при концентрации в небулайзере ≥ 30 мкг/мл.

Комментарии экспертов

Огромный интерес к разработке новых ультра-ДДБА в течение последних 10 лет постепенно снижался, особенно в последнее время. Хотя, как уже упоминалось, индакатерол рентабельнее по сравнению с тиотропием и сальметеролом [33], и несмотря на то что мы ранее иллюстрировали сильные

позиции ультра-ДДБА в лечении ХОБЛ, ни одно из руководств не предлагает ультра-ДДБА в качестве препаратов первого выбора по сравнению с ДДАХ. По существу, нет опубликованных доказательств, что ультра-ДДБА определено более эффективны, чем ДДАХ при монотерапии. В частности, в РКИ INVIGORATE тиотропий вызывал небольшое абсолютное различие в 11 мл, и вероятно, не имеющее клинической значимости, однако статистически достоверное большее увеличение конечного значения («trough») ОФВ₁, чем индакатерол. Даже несмотря на то что индакатерол снижал применение препаратов по потребности, в численном выражении меньше обострений было у больных, получавших тиотропий [67].

С другой стороны, в целом практика выписывания лекарств специалистами свидетельствует не в пользу применения ДДБА в виде монотерапии при лечении ХОБЛ. Программа Adelphi, ориентированная на респираторные заболевания, представлявшая собой перекрестное исследование консультирования пациентов в странах Европы и в США, показала конфликт между текущей реальной практикой и рекомендациями глобальной инициативы GOLD в редакции 2011 г., документируя тот факт, что значительная часть больных с низким риском продолжают получать ИГКС/ДДБА как отдельно, так и в сочетании с ДДАХ [68]. Более того, ДДБА как монотерапию получал небольшой процент больных с ХОБЛ из групп А и В. Было показано, что в реальной жизни переключение с ДДАХ на ДДБА, а также шаг вниз от ИГКС/ДДБА к ДДБА или ДДАХ встречались нечасто [69], в этой связи интересно понять прогрессивное снижение интереса к разработке новых ультра-ДДБА в качестве монотерапии.

В любом случае предупреждение американского FDA от 2010 г. по безопасности применения ингаляционных ДДБА [70] ограничило интерес к этому классу бронхолитиков, и действительно, вилантерол не был выведен на рынок как самостоятельный препарат. С другой стороны, отмеченное ранее противопоказание к применению ДДБА в виде монотерапии без контролирующих препаратов при БА [70] и документирование лучшего фармакологического действия, которое достигается при сочетании ДДБА с ДДАХ [11] при большей бронходилатации и с более высокой оценкой улучшения, с точки зрения больных с ХОБЛ [12], являются сильным аргументом против применения ультра-ДДБА в виде монотерапии. Это свидетельствует о том, что в США внедрение новых ДДБА с течением времени значительно сократится среди больных с диагнозом БА, но не изменится среди тех, кто БА не страдал [71].

Тем не менее ультра-ДДБА остаются крайне полезными лекарствами, поскольку они гарантируют более высокую приверженность к лечению вследствие упрощения терапии за счет снижения количества принимаемых доз в течение суток [72]. Отсутствие приверженности назначенному лечению — одна из главных преград к успешному лечению ХОБЛ [73], но приверженность больных с ХОБЛ к назначенной терапии в целом остается непростительно низкой [74]. Кроме того, ультра-ДДБА

допускают сочетание с другими классами препаратов, такими как ДДАХ и ИГКС, которые являются основой лечения ХОБЛ и в настоящее время применяются один раз в сутки [4]. И в самом деле, как уже упоминалось, лечение ХОБЛ обычно основывается на применении лекарственных комбинаций (ДДБА/ДДАХ и ИГКС/ДДБА), в которых часто включаются β_2 -агонисты.

Обзор за пять лет

Вполне вероятно, что в ближайшие 5 лет будет все меньше интереса к использованию ультра-ДДБА в виде монотерапии ХОБЛ. Явно отсутствие коммерческого успеха у индакатерола, олодатерола имеет только одну дозу независимо от степени тяжести ХОБЛ, вилантерол не будет использоваться в виде монотерапии, поэтому врачи будут отдавать предпочтение ДДАХ в тех случаях, когда они назначают монотерапию препаратом длительного действия. Кроме того, можно предположить возможность стартовой терапии больных с ХОБЛ комбинацией низких доз ДДБА и ДДАХ для оптимальной бронходилатации [75]. Этот альтернативный подход обеспечит ориентацию пациента на лечение с последующими преимуществами за счет снижения потенциальных нежелательных явлений, характерных как для ДДБА, так и для ДДАХ, особенно при ингаляции максимальных доз, одобренных для лечения ХОБЛ [11]. Это будет означать, что мы должны иметь доступные фиксированные комбинации ДДБА и ДДАХ в различных дозировках, учитывая тот далеко не иррациональный факт, как мы уже упоминали, что индакатерол/гликопирролат в дозах 27,5/15,6 мкг 2 раза в день столь же эффективен, как и фиксированная комбинация индакатерол/гликопирроний в дозах 110/50 мкг один раз в сутки [12].

Прозрачность. Исследование не имеет спонсоров. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии статьи.

Декларация финансовых и других связей. Все авторы участвовали в создании концепции, дизайне и написании статьи. Окончательная версия статьи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

REFERENCES

1. Cazzola M, Matera MG, Lötvall J. Ultra long-acting β_2 -agonists in development for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005; 14: 775-783.
2. Matera MG, Cazzola M. Ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonists: an emerging therapeutic option for asthma and COPD? *Drugs*. 2007; 67: 503-515.
3. Cazzola M, Matera MG. Emerging inhaled bronchodilators: an update. *Eur Respir J*. 2009; 34: 757-769.
4. Cazzola M, Calzetta L, Matera MG. β_2 -adrenoceptor agonists: current and future direction. *Br J Pharmacol*. 2011; 163: 4-17.
5. Cazzola M, Rogliani P, Segreti A et al. An update on bronchodilators in Phase I and II clinical trials. *Expert Opin Investig Drugs*. 2012; 21: 1489-1501.
6. Cazzola M, Page CP, Rogliani P et al. β_2 -agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013; 187:690-696.

7. Cazzola M, Calzetta L, Page CP et al. Pharmacological characterization of the interaction between acclidinium bromide and formoterol fumarate on human isolated bronchi. *Eur J Pharmacol*. 2014; 745: 135-143.
8. Cazzola M, Calzetta L, Puxeddu E et al. Pharmacological characterisation of the interaction between glycopyrronium bromide and indacaterol fumarate in human isolated bronchi, small airways and bronchial epithelial cells. *Respir Res*. 2016; 17: 70.
9. Cazzola M, Calzetta L, Segreti A et al. Translational study searching for synergy between glycopyrronium and indacaterol. *COPD*. 2015; 12: 175-181.
10. Cazzola M, Calzetta L, Ora J et al. Searching for the synergistic effect between acclidinium and formoterol: From bench to bedside. *Respir Med*. 2015; 109: 1305-1311.
11. Calzetta L, Matera MG, Cazzola M. Pharmacological interaction between LABAs and LAMAs in the airways: optimizing synergy. *Eur J Pharmacol*. 2015; 761: 168-173.
12. Calzetta L, Rogliani P, Matera MG et al. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest*. 2016; 149: 1181-1196.
13. Cazzola M, Calzetta L, Page CP et al. Use of indacaterol for the treatment of COPD: a pharmacokinetic evaluation. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2014; 10: 129-137.
14. Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. Indacaterol for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 107-115.
15. Matera MG, Rogliani P, Cazzola M. QVA149 (indacaterol/glycopyrronium) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2015; 16: 1079-1090.
16. Matera MG, Ora J, Cazzola M. Differential pharmacology and clinical utility of long-acting bronchodilators in COPD — focus on olodaterol. *Ther Clin Risk Manag*. 2015; 11: 1805-1811.
17. Cazzola M, Rogliani P, Ora J et al. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8: 529-539.
18. Calzetta L, Ciapri C, Puxeddu E et al. Olodaterol + tiotropium bromide for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2016; 10: 379-386.
19. Matera MG, Capuano A, Cazzola M. Fluticasone furoate and vilanterol inhalation powder for the treatment of COPD. *Expert Rev Respir Med*. 2015; 9: 5-12.
20. Matera MG, Rogliani P, Rinaldi B et al. Umeclidinium bromide + vilanterol (ANORO) for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015; 8: 35-41.
21. Calzetta L, Rinaldi B, Cazzola M et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic assessment of fluticasone furoate + vilanterol for the treatment of asthma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016; 12: 813-822.
22. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (updated 2016). Available from: http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report%202016.pdf.
23. Kerstjens HA, Deslée G, Dahl R et al. The impact of treatment with indacaterol in patients with COPD: A post-hoc analysis according to GOLD 2011 categories A to D. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015; 32: 101-108.
24. Mahler DA, Kerstjens HA, Donohue JF et al. Indacaterol vs tiotropium in COPD patients classified as GOLD A and B. *Respir Med*. 2015; 109: 1031-1309.
25. Ferguson G, Sachs P, Hamilton A et al. Efficacy of olodaterol once daily (QD) via Respimat in GOLD 2/3 COPD patients not receiving background therapy: pooled data from 48-week studies [abstract]. *Chest*. 2013; 144 (4_meetingabstracts): 727A.

26. Mahler DA, Buhl R, Lawrence D et al. Efficacy and safety of indacaterol and tiotropium in COPD patients according to dyspnoea severity. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 348-355.
27. Rossi A, van der Molen T, del Olmo R et al. INSTEAD: a randomised switch trial of indacaterol *versus* salmeterol/fluticasone in moderate COPD. *Eur Respir J.* 2014; 44: 1548-1556.
28. Singh MP. Indacaterol therapy in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease: findings from a single-center primary care cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013; 8: 613-619.
29. Wedzicha JA, Buhl R, Lawrence D et al. Monotherapy with indacaterol once daily reduces the rate of exacerbations in patients with moderate-to-severe COPD: Post-hoc pooled analysis of 6 months data from three large phase III trials. *Respir Med.* 2015; 109: 105-111.
30. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med.* 2013; 1: 524-533.
31. Pascoe S, Locantore N, Dransfield MT et al. Blood eosinophil counts, exacerbations, and response to the addition of inhaled fluticasone furoate to vilanterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a secondary analysis of data from two parallel randomised controlled trials. *Lancet Respir Med.* 2015; 3: 435-442.
32. Iqbal A, Barnes NC, Brooks J. Is blood eosinophil count a predictor of response to bronchodilators in chronic obstructive pulmonary disease? Results from post hoc subgroup analyses. *Clin Drug Investig.* 2015; 35: 685-688.
33. Price D, Asukai Y, Ananthapavan J et al. A UK-based cost-utility analysis of indacaterol, a once-daily maintenance bronchodilator for patients with COPD, using real world evidence on resource use. *Appl Health Econ Health Policy.* 2013; 11: 259-274.
34. Cazzola M, Page CP, Calzetta L et al. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev.* 2012; 64: 450-504.
35. Cazzola M, Matera MG, Donner CF. Inhaled β_2 -adrenoceptor agonists: cardiovascular safety in patients with obstructive lung disease. *Drugs.* 2005; 65: 1595-1610.
36. Xia N, Wang H, Nie X. Inhaled long-acting β_2 -agonists do not increase fatal cardiovascular adverse events in COPD: A meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10: e0137904.
37. McGarvey L, Niewoehner D, Magder S et al. One-year safety of olodaterol once daily via Respimat[®] in patients with GOLD 2-4 chronic obstructive pulmonary disease: results of a pre-specified pooled analysis. *COPD.* 2015; 12: 484-493.
38. Rinaldi B, Donniacuo M, Sodano L et al. Effects of chronic treatment with the new ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist indacaterol alone or in combination with the β_1 -adrenoceptor blocker metoprolol on cardiac remodelling. *Br J Pharmacol.* 2015; 172: 3627-3637.
39. Matera MG, Calzetta L, Cazzola M. β -Adrenoceptor modulation in chronic obstructive pulmonary disease: present and future perspectives. *Drugs.* 2013; 73: 1653-1663.
40. Segreti A, Fiori E, Calzetta L et al. The effect of indacaterol during an acute exacerbation of COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2013; 26: 630-634.
41. Santus P, Radovanovic D, Di Marco S et al. Effect of indacaterol on lung deflation improves cardiac performance in hyperinflated COPD patients: an interventional, randomized, double-blind clinical trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015; 10: 1917-1923.
42. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR et al. Indacaterol-glycopyrronium versus salmeterol-fluticasone for COPD. *N Engl J Med.* 2016; 374: 2222-2234.
43. Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol.* 2008; 154: 1558-1571.
44. Cazzola M, Matera MG. Triple combinations in chronic obstructive pulmonary disease — is three better than two? *Expert Opin Pharmacother.* 2014; 15: 2475-2478.
45. Siler TM, Kerwin E, Sousa AR et al. Efficacy and safety of umeclidinium added to fluticasone furoate/vilanterol in chronic obstructive pulmonary disease: Results of two randomized studies. *Respir Med.* 2015; 109: 1155-1163.
46. Pascoe SJ, Lipson DA, Locantore N et al. A phase III randomised controlled trial of single-dose triple therapy in COPD: the IMPACT protocol. *Eur Respir J.* 2016; 48: 320-330.
47. Aparici M, Gómez-Angelats M, Vilella D et al. Pharmacological characterization of abediterol, a novel inhaled β_2 -adrenoceptor agonist with long duration of action and a favorable safety profile in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012; 342: 497-509.
48. Aparici M, Gavaldà A, Ramos I et al. In vitro and in vivo preclinical profile of abediterol (LAS100977), an inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, compared with indacaterol, olodaterol and vilanterol. *Eur J Pharmacol.* 2016; 770: 61-69.
49. Miralpeix M, Letosa M, Aparici M et al. Abediterol, a novel long-acting β_2 agonist, has a fast association rate and long residence time at human β_2 receptors [abstract]. *Eur Respir J.* 2014; 44: P3328.
50. Singh D, Pujol H, Ribera A et al. A dose-ranging study of the bronchodilator effects of abediterol (LAS100977), a long-acting β_2 -adrenergic agonist, in asthma; a Phase II, randomized study. *BMC Pulm Med.* 2014; 14: 176.
51. Beier J, Pujol H, Seoane B et al. Abediterol, a novel long-acting β_2 -agonist: bronchodilation, safety, tolerability and pharmacokinetic results from a single-dose, dose-ranging, active-comparator study in patients with COPD. *BMC Pulm Med.* 2016; 16: 102.
52. Glossop PA, Lane CAL, Price DA 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 headgroup. *J Med Chem.* 2010; 53: 6640-6652.
53. Li GL, MacInyre F, Surujbally B et al. Pharmacokinetics of PF-00610355, a novel inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist [abstract]. *Eur Respir J.* 2009; 34: 777s-778s.
54. Ward J, MacIntyre F, Jones I et al. Randomised double-blind, study to determine the efficacy and safety of a once-daily inhaled β_2 -adrenoceptor agonist, PF-00610355 in asthmatic patients [abstract]. *Eur Respir J.* 2009; 34: 778s-780s.
55. Nielsen JC, Hutmacher MM, Cleton A et al. Longitudinal FEV₁ dose-response model for inhaled PF-00610355 and salmeterol in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2012; 39: 619-634.
56. Diderichsen PM, Cox E, Martin SW 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: 752-762.
57. Stocks MJ, Alcaraz L, Bailey A et al. Discovery of AZD3199, An inhaled ultralong acting β_2 receptor agonist with rapid onset of action. *ACS Med Chem Lett.* 2014; 5: 416-21.
58. Bjermer L, Kuna P, Jorup C et al. Clinical pharmacokinetics of AZD3199, an inhaled ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist (uLABA). *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 753-762.
59. Bjermer L, Rosenborg J, Bengtsson T et al. Comparison of the bronchodilator and systemic effects of AZD3199, an inhaled ultra-long-acting β_2 -adrenoceptor agonist, with

- formoterol in patients with asthma. *Ther Adv Respir Dis*. 2013; 7: 264-271.
60. Kuna P, Ivanov Y, Trofimov VI et al. Efficacy and safety of AZD3199 vs formoterol in COPD: a randomized, double-blind study. *Respir Res*. 2013; 14: 64.
61. Tricco AC, Strifler L, Veroniki AA et al. Comparative safety and effectiveness of long-acting inhaled agents for treating chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2015; 5: e009183.
62. Jacobsen JR, Choi SK, Combs J et al. A multivalent approach to the discovery of long-acting β_2 -adrenoceptor agonists for the treatment of asthma and COPD. *Bioorg Med Chem Lett*. 2012; 22: 1213-1218.
63. Arnold N, Beattie D, Bradley M et al. The identification of 7-[(R)-2-((1S,2S)-2-benzyloxycyclopentylamino)-1-hydroxyethyl]-4-hydroxybenzothiazolone as an inhaled long-acting β_2 -adrenoceptor agonist. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24: 4341-4347.
64. Procopiou PA, Barrett VJ, Biggadike K et al. Discovery of a rapidly metabolized, long-acting β_2 adrenergic receptor agonist with a short onset time incorporating a sulfone group suitable for once-daily dosing. *J Med Chem*. 2014; 57: 159-170.
65. Jacobsen JR, Aggen JB, Church TJ et al. Multivalent design of long-acting β_2 -adrenoceptor agonists incorporating biaryl amines. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24: 2625-2630.
66. McKinnell RM, Klein U, Linsell MS et al. Discovery of TD-4306, a long-acting β_2 -agonist for the treatment of asthma and COPD. *Bioorg Med Chem Lett*. 2014; 24: 2871-2876.
67. Decramer ML, Chapman KR, Dahl R et al. Once-daily indacaterol versus tiotropium for patients with severe chronic obstructive pulmonary disease (INVIGORATE): a randomised, blinded, parallel-group study. *Lancet Respir Med*. 2013; 1: 524-533.
68. Vestbo J, Vogelmeier C, Small M et al. Understanding the GOLD 2011 Strategy as applied to a real-world COPD population. *Respir Med*. 2014; 108: 729-736.
69. Wurst KE, Puneekar YS, Shukla A. Treatment evolution after COPD diagnosis in the UK primary care setting. *PLoS One*. 2014; 9: e105296.
70. Chowdhury BA, 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.
71. Hartung DM, Middleton L, Markwardt S et al. Changes in long-acting β -agonist utilization after the FDA's 2010 drug safety communication. *Clin Ther*. 2015; 37: 114-123.
72. Toy EL, Baulieu NU, McHale JL et al. Treatment of COPD: relationship between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs. *Respir Med*. 2011; 105 (3): 435-441.
73. Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM et al. Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009; 64: 939-943.
74. Ágh T, Inotai A, Mészáros Á. Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 2011; 82: 328-334.
75. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Escalation and de-escalation of therapy in COPD: myths, realities and perspectives. *Drugs*. 2015; 75: 1575-1585.

Перевод статьи профессора А.А. Визеля