



## Новые перспективы повышения контроля над бронхиальной астмой. От науки к практике

В.В. Архипов

Обзор посвящен проблеме улучшения контроля над бронхиальной астмой (БА) и применению с этой целью тиотропия бромид в терапии БА. Рассмотрена роль холинергических механизмов в патогенезе БА. Показано, что антихолинергические препараты у больных БА могут использоваться не только в составе бронхолитиков для купирования симптомов, но и как средства для постоянной поддерживающей терапии. При этом в качестве холинолитика для базисной терапии БА рассматривался тиотропия бромид, продолжительность действия которого превышает 24 ч. Результаты клинических исследований по применению тиотропия для лечения больных с неконтролируемой БА позволили зарегистрировать новое показание для назначения тиотропия: БА, симптомы которой сохраняются на фоне терапии ингаляционными глюкокортикостероидами (в том числе в комбинации с длительнодействующими  $\beta_2$ -агонистами). Для больных БА более предпочтительным является назначение тиотропия бромид при помощи жидкостного ингалятора Респимат (препарат Спирива Респимат).

**Ключевые слова:** бронхиальная астма, неконтролируемое течение, тиотропия бромид, Респимат.

### Контроль над бронхиальной астмой

Широкое использование ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС), а затем и длительнодействующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА) в начале прошлого десятилетия способствовало существенному повышению уровня контроля над бронхиальной астмой (БА) в развитых странах. Например, если к концу 1990-х годов БА отвечала критериям контролируемой примерно у 5–6% больных, то к 2006 г. хороший контроль над БА отмечался у 49% больных [1, 2].

Однако в последние годы тенденция, результатом которой было увеличение доли больных с хорошим контролем над БА, практически исчерпала себя. Например, в пяти странах Европы с 2006 по 2010 г. не было отмечено значимого улучшения контроля над заболеванием [3]. В Российской Федерации в 2013 г. контроль над БА не повысился по сравнению с 2010 г. [4, 5].

Существует целый ряд факторов, в силу которых контроль над БА остается недостижимым для значительного количества пациентов. К числу таких факторов следует отнести недостаточный комплайнс, ошибки в технике ингаляций, резистентность к ИГКС и генетический полиморфизм  $\beta_2$ -адренорецепторов [6–9]. Таким образом, дальнейший прогресс в фармакотерапии БА не-

возможен без новых терапевтических решений, позволяющих устранить влияние этих факторов.

Тиотропия бромид уже более 10 лет применяется в клинической практике и за это время стал “золотым стандартом” в терапии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [10]. Первоначально предполагалось, что терапевтическая ценность М-холинолитиков, к которым относится тиотропий, у больных БА крайне ограничена. Однако в исследованиях последних лет было выявлено, что у больных с неконтролируемой БА использование тиотропия позволяет увеличить показатели спирометрии и снизить риск обострений заболевания [11]. Такие результаты позволили в 2014 г. зарегистрировать тиотропий по новому показанию: для больных БА, у которых контроль не был достигнут на фоне приема ИГКС, в том числе в комбинации с ДДБА.

Настоящий обзор посвящен применению тиотропия в терапии БА.

### Холинергические механизмы в патогенезе БА

Основной парадигмой последних лет стало представление о том, что у больных ХОБЛ повышенный холинергический тонус является единственным устранимым механизмом ограничения воздушного потока в дыхательных путях [12]. Это подтверждается высокой клинической эффективностью М-холинолитиков у больных ХОБЛ. В то же время считалось, что роль повышенного холинергического тонуса в патогенезе

Владимир Владимирович Архипов – профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.



БА невелика, поэтому в терапии этого заболевания антихолинергическим средствам отводилась роль препаратов второго плана по отношению к  $\beta_2$ -агонистам.

Между тем атропин и атропиноподобные препараты были первыми средствами, которые в конце XIX века начали применять у больных БА в качестве бронхолитиков. Но в последующем оказалось, что  $\beta_2$ -агонисты существенно превосходят М-холинолитики в качестве препаратов, расширяющих бронхи [13]. Это связано с ведущими механизмами бронхообструкции у астматиков, такими как спазм гладкой мускулатуры и отек слизистой оболочки дыхательных путей. В этих случаях назначение  $\beta_2$ -агонистов и глюкокортикостероидов (ГКС) оказывает более значимый лечебный эффект.

До недавнего времени М-холинолитикам в терапии БА отводилась роль препаратов второго ряда: их назначали в комбинации с  $\beta_2$ -агонистами для купирования симптомов. Было известно, что комбинация М-холинолитика (ипратропия) и  $\beta_2$ -агониста обеспечивает лучший бронхолитический эффект, чем назначение этих препаратов по отдельности [14]. При обострениях БА комбинированная терапия примерно в 2 раза снижает риск госпитализации, причем эффективность такой терапии повышается пропорционально тяжести обострений [15–17].

Эффективность М-холинолитиков именно у наиболее тяжелых больных БА можно объяснить с двух позиций. Известно, что частые ингаляции  $\beta_2$ -агонистов приводят к снижению чувствительности (десенситизация) и сокращению числа функционально активных  $\beta_2$ -адренорецепторов (down-регуляция) в тканях дыхательных путей [18]. Таким образом, эффективность  $\beta_2$ -агонистов при лечении тяжелой БА может быстро истощаться, в то время как бронхолитическое действие М-холинолитиков остается стабильным [19]. Уменьшение количества активных  $\beta_2$ -адренорецепторов отмечается как у больных БА, так и при ХОБЛ, причем постоянный прием ДДБА приводит к более значительному снижению чувствительности рецепторов [20].

Вместе с тем результаты целого ряда исследований последних лет заставляют пересмотреть роль холинергических механизмов в патогенезе БА. Установлено, что парасимпатический тонус может повышаться в ответ на ряд стимулов, таких как воздействие табачного дыма, медиаторов воспаления и инфекции на рецепторы в области афферентных нервных волокон. В частности, было выявлено, что воздействие гистамина и серотонина на ванилоидные рецепторы 1 (transient receptor potential vanilloid 1, TRPV1) и анкири-

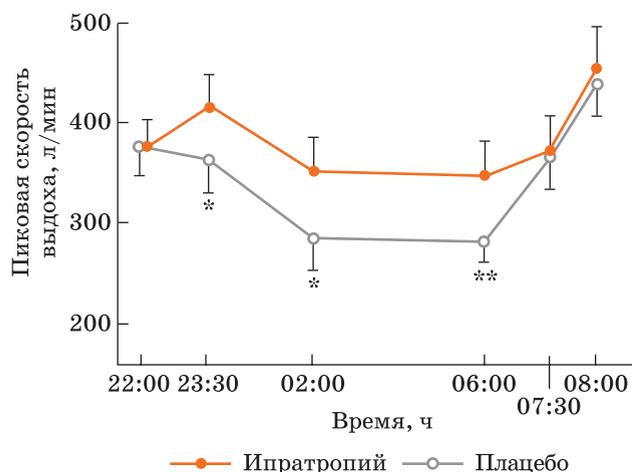
новые рецепторы 1 (transient receptor potential ankyrin 1, TRPA1) приводит к рефлекторному повышению парасимпатического тонуса [21]. В экспериментах К. Raemdonck et al. на сенсibilизированных к овальбумину мышках было установлено, что интратрахеальное введение тиотропия способно предотвращать развитие поздней фазы аллергического ответа [22]. Эти наблюдения указывают на существенное значение парасимпатической иннервации в патогенезе БА.

Передача сигнала в эфферентных парасимпатических волокнах осуществляется при участии трех подвидов холинорецепторов.  $M_1$ -холинорецепторы расположены в парасимпатических ганглиях, их активация способствует передаче сигналов.  $M_3$ -холинорецепторы расположены на гладкомышечных клетках дыхательных путей, их активация повышает бронхиальный тонус.  $M_2$ -холинорецепторы расположены на пресинаптических мембранах. Стимуляция  $M_2$ -холинорецепторов приводит к значительному снижению выделения ацетилхолина. Таким образом,  $M_2$ -холинорецепторы защищают дыхательные пути от чрезмерного влияния парасимпатической системы на мышцы бронхов [23]. В то же время целый ряд патологических состояний у больных БА могут приводить к стойкой утрате  $M_2$ -холинорецепторов. Так, количество  $M_2$ -холинорецепторов сокращается под воздействием протеинов, которые выделяют эозинофилы. Влияние активных форм кислорода, нейраминидазы вирусов и ряд других факторов также приводят к дефициту  $M_2$ -холинорецепторов и усилению парасимпатического влияния на мускулатуру бронхов [24].

Наконец, количество  $M_2$ -холинорецепторов сокращается в ночные часы, под воздействием циркадных ритмов, что может иметь значение для больных с ночной БА [25]. Еще в конце 1980-х годов было показано, что у больных БА влияние ингаляционных холинолитиков на объем форсированного выдоха за 1-ю секунду (ОФВ<sub>1</sub>) наиболее выражено в ночные часы (рис. 1) [26].

Эффективность М-холинолитиков у больных ХОБЛ принято объяснять положительным влиянием на процессы гиперинфляции<sup>1</sup>. Препараты этого класса снижают сопротивление центральных дыхательных путей, что облегчает поток

<sup>1</sup> У больных ХОБЛ стенки бронхиол утрачивают связь с эластическим каркасом, в роли которого выступают альвеолярные перегородки. В результате во время выдоха, когда давление в грудной клетке становится положительным, часть бронхиол подвергается коллапсу, что препятствует нормальному опорожнению легких. Кроме того, при развитии эмфиземы стенки бронхиол могут подвергаться сдавлению извне. Оба этих процесса приводят к формированию “воздушных ловушек” и увеличению остаточной емкости легких.



**Рис. 1.** Максимальное проявление действия ипратропия бромид в ночные часы (по [26]). \*  $p < 0,01$ , \*\*  $p < 0,02$ .

воздуха через поврежденные бронхиолы и заметно снижает функциональную остаточную емкость легких [27].

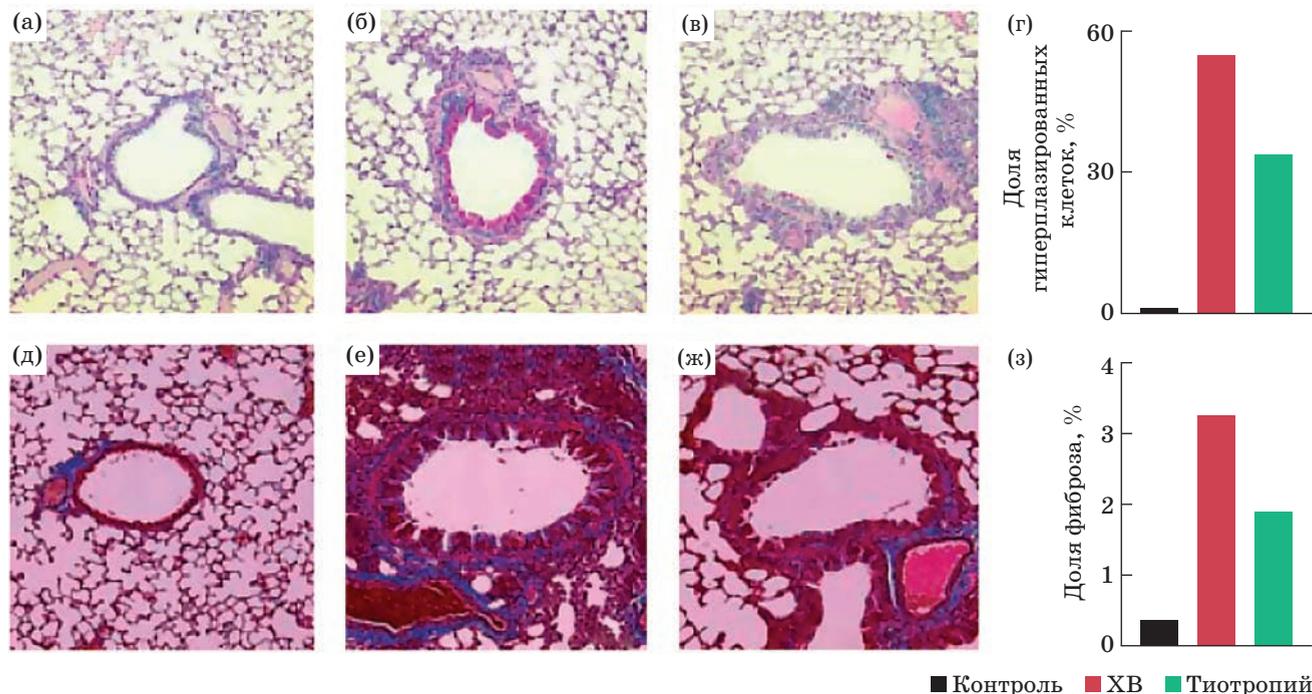
В течение длительного времени считалось, что формирование “воздушных ловушек” патогномично для ХОБЛ и, напротив, несвойственно для патогенеза БА. Однако уже в первых исследованиях с использованием компьютерной томографии было выявлено, что тяжелое течение БА может приводить к формированию бронхоэктазов [28]. А в более поздних исследованиях было

обнаружено существование “воздушных ловушек” у больных с неполной обратимостью бронхообструкции на фоне тяжелого течения БА [29].

Резюмируя представленные данные, можно сделать вывод о том, что холинергические механизмы играют определенную роль в формировании позднего аллергического ответа у больных БА. У больных тяжелой БА на фоне гиперинфляции роль этих механизмов может быть особенно велика. Кроме того, парасимпатическая иннервация может иметь важное значение у пожилых пациентов, у курящих, при ночной БА и у детей первых лет жизни, у которых характерно функциональное преобладание М-холинорецепторов в дыхательных путях.

Вместе с тем различные фенотипы БА: с тяжелым течением, у пожилых, ночная БА, БА на фоне ожирения и БА у курящих – следует рассматривать как клинические формы заболевания, при которых обычно не удается обеспечить контроль над симптомами из-за недостаточного ответа на ГКС [30, 31]. Поэтому изучение терапевтического потенциала М-холинолитиков у таких больных представляется особенно актуальным.

Среди больных тяжелой БА существует еще одна группа с плохим ответом на стандартную терапию. Это больные с генетическим полиморфизмом  $\beta_2$ -адренорецепторов. Мутации, приводящие к замене одной из аминокислот в структуре ре-



**Рис. 2.** Влияние тиотропия на процессы ремоделирования бронхов (моделирование хронической БА у лабораторных животных) (по [35]). а-г – гиперплазия бокаловидных клеток, д-з – фиброз. а, д – контроль, б, е – хроническое воспаление (ХВ), в, ж – тиотропий (различия достоверны).  $\times 100$ .



цептора, обуславливают более тяжелое течение заболевания, снижают терапевтический ответ и ускоряют процессы десенситизации рецепторов при назначении  $\beta_2$ -агонистов [9, 32, 33]. У таких пациентов применение М-холинолитиков может внести дополнительный вклад в достижение контроля над БА.

В исследованиях с использованием ИГКС было установлено, что эти препараты оказывают решающее влияние на механизмы воспаления в дыхательных путях и предотвращают их ремоделирование, т.е. стойкое изменение структуры и функции бронхиальной стенки, которое при неконтролируемой БА приводит к развитию фиксированной бронхообструкции [34]. Могут ли антихолинергические средства претендовать на роль препаратов, влияющих на процессы воспаления у больных БА, или их роль ограничивается бронхолитическим действием?

В исследованиях на биологических моделях БА было выявлено, что тиотропия бромид способен предотвращать развитие гиперплазии бокаловидных клеток, а также фиброза, связанного с перибронхиальным отложением коллагена (рис. 2) [35].

Кроме того, тиотропий снижал число клеток воспаления, уровень воспалительных цитокинов и предотвращал развитие гипертрофии мышц бронхов [36]. Эти результаты заставляют пересмотреть представление о тиотропии как препарате, действие которого ограничивается бронхолитическим эффектом. По-видимому, тиотропий способен оказывать влияние практически на все важнейшие компоненты в процессе ремоделирования бронхов у больных БА.

Таким образом, совокупность научных данных свидетельствует о том, что антихолинергические препараты у больных БА могут использоваться не только в составе бронхолитиков для купирования симптомов (Беродуал), но и как средства для постоянной поддерживающей терапии. При этом в качестве холинолитика для базисной терапии БА рассматривался в первую очередь тиотропия бромид, продолжительность действия которого превышает 24 ч.

### Тиотропия бромид в терапии БА

Был проведен ряд исследований по изучению эффектов тиотропия у больных БА, причем спонсорами этих исследований выступали не только компания-производитель, но и некоммерческие академические организации, в частности Национальный институт сердца, легких и крови США (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) [37]. Всего на сегодняшний день насчитывается 10 таких исследований, включавших

взрослых больных БА, и 7 исследований, включавших детей (с 5 лет) и подростков.

В большинстве исследований тиотропий назначался в тех случаях, когда возможности обычной терапии БА были практически исчерпаны, например, если контроль над БА не был достигнут на фоне использования максимальных доз ИГКС, в том числе в комбинации с ДДБА.

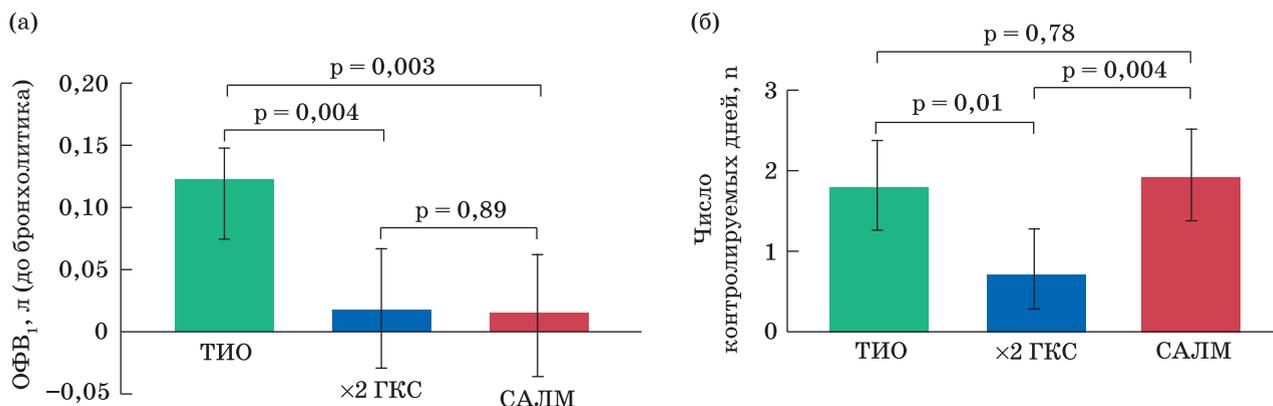
В одно из первых исследований (2007 г.) были включены больные с  $ОФВ_1 < 65\%$  от должного с обратимой бронхообструкцией [38]. После терапии флутиказона пропионатом в дозе 1000 мкг/сут больные были рандомизированы в две группы. Больные в 1-й группе получали салметерол/флутиказон 100/500 мкг + тиотропий 18 мкг/сут. Во 2-й группе вместо тиотропия назначали плацебо. По результатам спирометрии и бодиплетизмографии было установлено, что тиотропий достоверно увеличивал пиковую скорость выдоха и снижал сопротивление дыхательных путей.

В исследование TALC (Tiotropium Bromide as an Alternative to Increased Inhaled Glucocorticoid in Patients Inadequately Controlled on a Lower Dose of Inhaled Corticosteroid) были включены больные БА (средний возраст 42 года,  $ОФВ_1 71,5\%$  от должного) неконтролируемого течения (1,64 балла по вопроснику ACQ (Asthma Control Questionnaire)) с высокой (1,7 раза в сутки) потребностью в дополнительных ингаляциях бронхолитиков [37]. В этом исследовании сравнивали три альтернативы, направленные на повышение контроля над БА:

- удвоение дозы ИГКС;
- добавление к терапии салметерола;
- добавление к терапии тиотропия.

Было выявлено, что добавление к терапии бронхолитиков у больных с неконтролируемой БА имеет большие преимущества по сравнению с удвоением дозы ИГКС. В плане контроля над симптомами эффект дополнительного назначения тиотропия был эквивалентен эффекту салметерола, но при этом у больных в группе тиотропия наблюдались достоверно более высокие показатели  $ОФВ_1$  (рис. 3).

В этом же исследовании было продемонстрировано, что положительную обратимость в пробе с сальбутамолом можно рассматривать в качестве предиктора хорошего ответа на терапию тиотропием (отношение шансов 4,08 (95% доверительный интервал 2,00–8,31);  $p < 0,001$ ). В целом же оказалось, что после назначения салметерола контроль над БА улучшился у 16% больных. Хороший ответ на терапию тиотропием наблюдался у 23% пациентов и одинаково хороший ответ и на салметерол, и на тиотропий – еще



**Рис. 3.** Три стратегии повышения контроля над БА: добавление тиотропия (ТИО), удвоение дозы ГКС (×2 ГКС) и добавление салметерола (САЛМ) (по [37]). а – показатели ОФВ<sub>1</sub>, б – количество контролируемых дней за 2-недельный период.

у 29%. Эти результаты позволяют в будущем разработать персонализированные подходы для оптимизации контроля над БА, в которых тиотропию будет отведено важное место, так как у 52% больных после назначения тиотропия доля дней с хорошим контролем над БА увеличилась более чем на 10%.

Наиболее веские доказательства эффективности тиотропия в терапии БА были получены в двух параллельных исследованиях<sup>2</sup>, результаты которых были опубликованы в 2012 г. [39]. В эти исследования было включено 912 больных с неконтролируемым на фоне комбинированной терапии течением БА. У участников исследования предшествующая терапия должна была включать прием ИГКС в дозе ≥800 мкг/сут в эквиваленте бекламетазона дипропионата в сочетании с ДДБА. У всех больных за последний год было не менее одного обострения заболевания, требующего приема системных ГКС.

В ходе исследования к терапии была добавлена одна ингаляция тиотропия в дозе 5 мкг/сут (две дозы по 2,5 мкг) через Респимат или плацебо. Несмотря на то что все больные в процессе исследования получали терапию ДДБА, добавление тиотропия позволило существенно увеличить максимальную величину ОФВ<sub>1</sub>: в одном исследовании – в среднем на 86 мл, в другом – на 154 мл. Назначение тиотропия позволило сократить общее количество обострений БА на 21% (p < 0,03), а среднее время до первого обострения в группе тиотропия (282 дня) оказалось существенно больше, чем в группе плацебо (226 дней).

Таким образом, у больных с неконтролируемой БА назначение тиотропия позволяет значительно улучшить показатели спирометрии, увели-

чить долю бессимптомных дней и почти на 1/4 сократить число обострений. В исследовании M. Yoshida et al. тиотропий был особенно эффективен при сочетании БА с эмфиземой легких и хроническим бронхитом [40]. Это важное наблюдение, так как известно, что у больных с эмфиземой ответ на комбинированные препараты снижается [41].

Результаты процитированных исследований позволили зарегистрировать новое показание для назначения тиотропия: БА, симптомы которой сохраняются на фоне терапии ИГКС (в том числе в комбинации с ДДБА). Для пациентов, получающих комбинированную терапию ИГКС + ДДБА, особенно важно отметить тот факт, что добавление тиотропия к терапии неконтролируемой БА более эффективно, чем удвоение дозы ИГКС.

Для больных БА более предпочтительным является назначение тиотропия при помощи жидкостного ингалятора Респимата. Респимат обладает целым рядом особенностей, выделяющих это устройство в ряду других ингаляторов. В частности, низкая скорость и продолжительное (1,5 с) выделение аэрозоля создают оптимальные условия для доставки препарата в дыхательные пути, а 55% дозы представлено частицами оптимального размера [42, 43]. Ингалятор обеспечивает минимальную степень депозиции препарата в ротоглотке. Также за счет того, что препарат лучше проникает в дыхательные пути, доза тиотропия при ингаляции через Респимат (5 мкг) существенно меньше, чем при использовании ХандиХалера (18 мкг). Эти свойства должны сделать терапию тиотропием еще более безопасной. Респимат отличает простая техника ингаляций. В результате больные уже с первых дней применения уверенно обращаются с ингалятором [44].

<sup>2</sup> Эти исследования по практически аналогичным протоколам проводились в Европе и США.



Включение препарата Спирива Респимат в схему лечения БА является самым важным изменением в фармакотерапии этого заболевания за последнее время. Есть уверенность, что это позволит сделать новый шаг в достижении контроля над БА.

### Список литературы

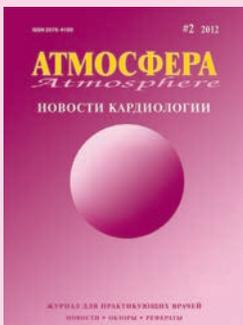
- Rabe K.F. et al. // Eur. Respir. J. 2000. V. 16. P. 802.
- Partridge M.R. et al. // BMC Pulm. Med. 2006. V. 6. P. 13.
- Demoly P. et al. // Eur. Respir. Rev. 2012. V. 21. № 123. P. 66.
- Архипов В.В. и др. // Пульмонология. 2011. № 6. С. 87.
- Исследования ГФК-Русь 2012–2013 // [http://www.evrika.ru/show/6625/company\\_feed](http://www.evrika.ru/show/6625/company_feed)
- Milgrom H. et al. // J. Allergy Clin. Immunol. 1996. V. 98. P. 1051.
- Rootmensen G.N. et al. // J. Aerosol Med. Pulm. Drug Deliv. 2010. V. 23. № 5. P. 323.
- Humbert M. et al. // Allergy. 2007. V. 62. № 2. P. 95.
- Israel E. et al. // Lancet. 2004. V. 364. P. 1505.
- Yohannes A. et al. // Int. J. COPD. 2013. V. 8. P. 117.
- Adams K.S., Lowe D.K. // Ann. Pharmacother. 2013. V. 47. № 1. P. 117.
- Wedzicha J. et al. // Eur. Respir. J. 2012. V. 40. P. 1545.
- Ikeda A. et al. // Thorax. 1995. V. 50. P. 62.
- Rodrigo G. et al. // Am. J. Med. 1999. V. 107. № 4. P. 363.
- Plotnik L.H. et al. // Br. Med. J. 1998. V. 317. P. 971.
- Lanes S.F. et al. // Chest. 1998. V. 114. P. 366.
- Rodrigo G. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000. V. 161. P. 1862.
- Shelley R. et al. // Ann. Intern. Med. 2004. V. 140. P. 802.
- Donohue J.F. et al. // Chest. 2002. V. 122. P. 47.
- Giannini B. et al. // Chest. 2001. V. 119. P. 1671.
- Aubdool A.A. et al. // J. Investig. Dermatol. Symp. Proc. 2011. V. 15. P. 33.
- Raemdonck K. et al. // Thorax. 2012. V. 67. № 1. P. 19.
- Disse B. et al. // Life Sci. 1993. V. 52. P. 537.
- Coulson F.R., Fryer A.D. // Pharmacol. Ther. 2003. V. 98. № 1. P. 59.
- Martin R.J. // Nocturnal Asthma: Mechanisms and Treatment / Ed. by R.J. Martin. N.Y., 1993. P. 71–115.
- Catterall J.R. et al. // Thorax. 1988. V. 43. № 9. P. 720.
- Celli B. et al. // Chest. 2003. V. 124. № 5. P. 1743.
- Paganin F. et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1996. V. 153. P. 110.
- Sorkness R.L. et al. // J. Appl. Physiol. 2008. V. 104. № 2. P. 394.
- Chalmers G.W. et al. // Thorax. 2002. V. 57. P. 226.
- Wenzel S.E. // Nat. Med. 2012. V. 18. P. 716.
- Taylor D.R. et al. // Thorax. 2000. V. 55. P. 762.
- Wechsler et al. // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2006. V. 173. P. 519.
- Sköld C.M. // Clin. Respir. J. 2010. V. 4. Suppl. 1. P. 20.
- Ohta S. et al. // Clin. Exp. Allergy. 2010. V. 40. P. 1266.
- Kang J.Y. et al. // Ann. Allergy Asthma Immunol. 2012. V. 109. № 1. P. 29.
- Peters S.P. et al. // N. Engl. J. Med. 2010. V. 363. P. 1715.
- Fardon T. et al. // Respir. Med. 2007. V. 101. P. 1218.
- Kerstjens H. et al. // N. Engl. J. Med. 2012. V. 367. P. 1198.
- Yoshida M. et al. // Pulm. Pharmacol. Ther. 2013. V. 26. № 2. P. 159.
- Lee J.-H. et al. // Respir. Med. 2010. V. 104. P. 542.
- Hochrainer D. et al. // J. Aerosol Med. 2005. V. 18. P. 273.
- Pitcairn G. et al. // J. Aerosol Med. 2005. V. 18. P. 264.
- Barczok M. et al. Presented at VIII Deutsches Aerosol Therapie Seminar, Marburg, Germany. November 2003.



Продолжается подписка  
на научно-практический журнал

### “NERVNE BOLEZNI”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 81610.



Продолжается подписка  
на научно-практический журнал

### “АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб. Подписной индекс 37211.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Редакционную подписку на эти и любые другие журналы  
издательства “Атмосфера” можно оформить на сайте <http://atm-press.ru>  
или по телефону: (495) 730-63-51